

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.3.4

Врождённый спастический церебральный паралич: генетические аспекты патогенеза

Притыко А.Г.¹, Чебаненко Н.В.¹, Соколов П.Л.¹, Зыков В.П.², Климчук О.В.¹, Канивец И.В.³

¹ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям имени Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы» (119619, г. Москва, ул. Авиаторов, 38, Россия); ² Кафедра неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28, Россия); ³ ООО «Геномед» (115093, г. Москва, Подольское шоссе, д. 8, корп. 5, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Соколов Павел Леонидович, e-mail psok.sci@gmail.com

Резюме

Врождённый спастический церебральный паралич представляет собой большую группу непрогрессирующих расстройств нервной системы, в основе которой лежат воздействия многих факторов. Многообразие клинической картины заболевания и синдромальный принцип классифицирования определяют массу неясностей и неопределённостей в диагностике состояний данной группы. Мультифакториальность лежащих в основе поражений головного мозга очевидна и не вызывает сомнений. Накопленный к настоящему времени объём информации не позволяет исключить роль и значимость непосредственного воздействия острой асфиксии в родах на нормально сформированный в процессе беременности плод, роли инфекционных поражений головного мозга, нарушений нейрональной миграции. Столь же затруднительно проигнорировать зависимость клинической картины заболевания от того, на каком этапе онтогенеза происходит воздействие повреждающего агента. Как один из патогенетических факторов справедливо рассматривается генетическая детерминированность фенотипа клинической картины заболевания. Настоящий обзор посвящён генетическим аспектам патогенеза этой патологии. Подробно проанализирована информация по моногенным механизмам наследования. Отдельно рассмотрены данные близнецовых исследований. В рамках проводимого изучения полиморфизмов прослежено их влияние на гомеостаз, иммунореактивность и формирование воспалительных реакций. Проанализированы данные о влиянии полиморфизмов на молекулярные механизмы, лежащие в основе повреждающего воздействия ишемии, как на уровне нейрона, так и на уровне нейрона. Рассмотрено влияние на формирование фенотипа детского церебрального паралича полиморфизма генов, регулирующих обмен липопротеинов и транспортных мембранных белков. Отдельно рассматриваются эпигенетические влияния на формирование фенотипа врождённого церебрального паралича, механизмы их реализации и перспективы коррекции генома с помощью молекулярных технологий.

Ключевые слова: врождённый спастический церебральный паралич, гены-кандидаты, секвенирование

Для цитирования: Притыко А.Г., Чебаненко Н.В., Соколов П.Л., Зыков В.П., Климчук О.В., Канивец И.В. Врождённый спастический церебральный паралич: генетические аспекты патогенеза. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(3): 28-39. doi: 10.29413/ABS.2019-4.3.4

Genetic Aspects of Pathogenesis of Congenital Spastic Cerebral Paralysis

Prityko A.G.¹, Chebanenko N.V.¹, Sokolov P.L.¹, Zykov V.P.², Klimchuk O.V.¹, Kanivets I.V.³

¹ Scientific-Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voino-Yasenetsky of Department of Healthcare of Moscow, (ul. Aviatorov 38, Moscow 119619, Russian Federation); ² Department of Children's Neurology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (ul. Geroev Panfilovtsev 28, Moscow 125373, Russian Federation); ³ ООО Genomed (Podolskoye shosse build. 8, korp. 5, Moscow 5115093, Russian Federation)

Corresponding author: Pavel L. Sokolov, e-mail psok.sci@gmail.com

Abstract

Congenital spastic cerebral palsy (CP) is a large group of non-progressive disorders of the nervous system. The basis of the pathogenesis of these conditions is considered the impact of many factors. The clinical diversity of the disease and the syndromic principle of classification determine the existing uncertainties in the diagnosis of these diseases. The multifactorial nature of the underlying brain lesions is obvious and beyond doubt. The volume of information accumulated to date does not allow one to exclude the role and significance of the direct effect of acute asphyxiation in childbirth on a fetus normally formed during pregnancy, the role of infectious brain lesions, and disorders of neuronal migration. It is impossible to ignore the dependence of the clinical picture of the disease on what stage of ontogenesis the impact of the damaging agent occurs.

As one of the pathogenetic factors, the genetic determinism of the phenotype of the clinical picture of a disease is fairly considered.

This review focuses on the genetic aspects of the pathogenesis of this pathology. The information on monogenic mechanisms of inheritance is analyzed in detail. Such genetically determined mechanisms of pathogenesis as the inheritance of prerequisites for brain trauma in the perinatal period are considered separately.

The new clinically significant variants of chromosomal mutations found in patients with CP are reviewed in detail, the evidence of the influence of genetic factors on the development of cerebral palsy in the absence of a pronounced monogenic cause of the disease, obtained through twin studies, is reviewed.

Lit search of polymorphisms markers of predisposition to the development of cerebral palsy genes of the folate cycle, genes of glutamate receptors, the gene of apolipoprotein and of the gene for the transcription factor of oligodendrocytes (OLIG2) in Detail the role of epigenetic effects on the activity of genes coding for mitochondrial proteins.

Key words: cerebral palsy, pathogenesis, candidate genes, sequencing

For citation: Prityko A.G., Chebanenko N.V., Sokolov P.L., Zykov V.P., Klimchuk O.V., Kanivets I.V. Genetic aspects of pathogenesis of congenital spastic cerebral paralysis. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(3): 28-39. doi: 10.29413/ABS.2019-4.3.4

АКТУАЛЬНОСТЬ

Детским церебральным параличом именуют большой, весьма многообразный синдромологически, комплекс поражений центральной нервной системы различной природы с ведущими в клинике двигательными расстройствами. «Поломка» онтогенеза в данном случае может происходить и внутриутробно, и интранатально, и в период раннего развития ребёнка.

Известно это заболевание в силу своеобразности и грубости клинических проявлений довольно давно – первое из известных нам его описание сделано английским врачом Литтлом в середине прошлого века [1].

Термин «детский церебральный паралич» (нем. *infantiler zerebrallaehmung*) введён в практику З. Фрейдом в 1893 г. [2] и по сей день широко используется в мировой литературе, поскольку другого, всесторонне характеризующего это патологическое состояние, до настоящего времени не предложено.

Клиническая картина двигательных, психических и речевых расстройств зависит от характера и степени функционального дистресса тех или иных звеньев нейромоторного аппарата [3, 4]. Она настолько разнообразна, что до настоящего времени классифицируются эти нарушения в основном по синдромальному преобладанию. Многочисленность существующих классификаций ДЦП свидетельствует, прежде всего, об отсутствии устоявшихся взглядов на патогенетическую обусловленность тех или иных моторно-дисфункциональных феноменов [5, 6, 7].

В настоящее время общепринятой является точка зрения о полиэтиологичности детского церебрального паралича [8, 9].

Изначально предложенные в виде гипотезы основные моменты патогенеза остаются актуальными и по сей день – это касается повреждающего воздействия на плод различных неблагоприятных факторов во время беременности и натальной (родовой) травмы.

Проблемы этиологии и патогенеза ДЦП рассмотрены и обобщены в многочисленных трудах отечественных и зарубежных исследователей. В настоящее время детский церебральный паралич принято считать следствием неблагоприятного стечения массы обстоятельств, именуемых повреждающими факторами, воздействие которых пришлось на ранние этапы развития плода, натальный и ранний постнатальный периоды [10, 11].

Среди факторов воздействия на плод выделяются прямые (приводящие к собственно натальной травматизации) и действующие опосредованно со стороны матери.

Факторами прямого повреждающего действия считаются механическая травма головки плода в процессе родовой деятельности [12], внутричерепные геморагии [8, 13], а также асфиксия в родах.

Повреждение мозга на ранних этапах онтогенеза и развитие компенсаторных процессов в период роста и формирования ребёнка приводит к своеобразному патологическому развитию ЦНС [8, 14], что является причиной полиморфности клинической картины. Выделяется роль не только самого факта поражения определённых структур, но и влияния на формирование клинической картины нарушения динамики постнатального онтогенеза.

Различные факторы могут проявлять своё повреждающее влияние на основных этапах развития ребёнка, причём пренатальные воздействия отмечаются в 37–60 %, интранатальные – в 27–40 %, постнатальные – в 3,6–25 %.

Более чем у половины доношенных детей с ДЦП выявить этиологический фактор развития заболевания не удаётся [15].

Естественным в таких случаях направлением поиска является изучение возможной генетической детерминированности развития патологии. Бурное развитие методов генетических исследований в последние годы позволило продвинуться в проблематике стойких поражений ЦНС при перинатальной патологии.

Уже сейчас мы можем выделить несколько направлений научного поиска:

1. Поиск особенностей генома, непосредственно детерминирующих развитие клинических проявлений ДЦП.
2. Поиск генетически детерминированных нарушений обмена, опосредованно способствующих повреждению тем или иным патогенетическим фактором головного мозга плода.
3. Поиск генетически детерминированных особенностей обмена, способствующих повышению устойчивости тканей центральной нервной системы плода к повреждающему воздействию.

В настоящем обзоре мы постарались представить современные представления о результатах научных исследований во всех этих направлениях, а также предложить варианты использования научных данных в повседневной клинической практике.

1. МОНОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ДЦП

В 2004 г. был идентифицирован первый ген, ответственный за развитие ДЦП. Исследователи сообщили о двух родственных семьях, в которых был обнаружен врождённый спастический ДЦП неизвестной этиологии у 6 человек [16]. Все пациенты характеризовались задерж-

кой общего развития, от умеренной до тяжёлой степени выраженности, той или иной степени недоразвитием речи и спастичностью с оживлёнными рефлексами, преимущественно в нижних конечностях.

Используя для картирования 290 полиморфных ДНК-маркеров, исследователи идентифицировали на 2-й хромосоме область 2q24-q25, содержащую ген *GAD1*, кодирующий экспрессирующуюся в мозге изоформу глутаматдекарбоксилазы. Прямое секвенирование *GAD1* у больных и здоровых членов семей позволило обнаружить гомозиготную миссенс-мутацию, ассоциированную со специфическим фенотипом ДЦП. Глутаматдекарбоксилаза ответственна за образование γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) – важного ингибирующего нейротрансммиттера, а баланс между возбуждающим и ингибирующим нейротрансммиттерами, модулированный частично *GAD1*, как известно, имеет решающее значение для нормального развития мозга [17].

Через год после открытия первого гена, связанного с развитием ДЦП, была описана родословная большой семьи, включавшей 4 поколения, в которой диагноз ДЦП был поставлен у 9 [18]. Все больные дети родились после нормально протекавшей беременности и имели врождённую мышечную гипотонию, которая на первом году жизни трансформировалась в спастическую тетраплегию. Исследования генома выявили делецию 225 кб в 9p24.3, захватывающую ген *KANK1* и не наблюдавшуюся в контрольной группе. Ген *KANK1* экспрессируется в развивающемся мозге, предположительно, участвуя в белок-белковом взаимодействии и в образовании адгезионных комплексов, регулируя полимеризацию актина и миграцию клеток [19].

В 2009 г. появилось сообщение о марокканской семье, в которой пять братьев и сестёр имели диагноз ДЦП [20]. Так же, как и в описанном ранее случае, первым признаком заболевания была инфантильная мышечная гипотония, которая трансформировалась в спастическую тетраплегию с гипертензией и гиперрефлексией, с отсутствием возможности самостоятельной ходьбы. Также наблюдались и речевые нарушения. При нейровизуализации было отмечено диффузное снижение плотности белого вещества, вентрикуломегалия в сочетании с атрофией мозжечка. При аутопсии одного из этих пациентов, умершего в 17 месяцев от аспирационной пневмонии, были выявлены нарушения миелинизации в церебральном белом веществе и признаки аномальной арборизации (ветвления) нейронов мозжечка. Последующее секвенирование гена-кандидата выявило гомозиготную мутацию в гене *AP4M1*, кодирующем μ -субъединицу переходного белкового комплекса-4 (AP-4).

На основании полученных данных было сделано предположение о том, что нарушение любой из четырёх субъединиц AP-4 (*AP4E1*, *AP4M1*, *AP4B1* и *AP4S1*) приводит к дисфункции всего комплекса и аутосомно-рецессивному синдрому церебрального паралича («синдрому дефицита AP-4») [21].

Эта гипотеза была подтверждена недавним исследованием 8 пациентов с ДЦП схожего фенотипа – путём секвенирования были идентифицированы нарушения в генах *AP4E1*, *AP4B1* и *AP4S1*.

Вполне вероятно, что по мере применения современных методик генетического анализа, список моногенных причин ДЦП увеличится, и данные разновидности

церебрального паралича смогут быть выделены из общей массы в виде отдельных синдромов с доказанной генетической детерминированностью.

Кроме того, необходимо отметить, что многообразие вариантов наследования фенотипа детского церебрального паралича не исключает необходимости дифференцирования ДЦП с другими поражениями центральной нервной системы, имеющими сходную клиническую картину.

2. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ДЦП

Современный анализ генома позволяет получить новые данные, указывающие, что крупные хромосомные аномалии могут быть вовлечены в этиологию церебрального паралича.

Недавние исследования по секвенированию экзома 183 пациентов с ДЦП [22] показали значительную генетическую гетерогенность церебрального паралича и позволили определить ранее не описанные мутации некоторых генов (например, *AGAP1*, *L1CAM*, *PAK3*, *TENM1* и *TUBA1A*) с потенциальной функциональной значимостью. Так, было выявлено десять новых мутаций в трёх ранее выявленных генах с известным клиническим значением (*TUBA1A* ($n=2$), *SCN8A* ($n=1$) и *KDM5C* ($n=1$)). Определены потенциально патогенные мутации в шести «генах-кандидатах» (*AGAP1*, *JHDM1D*, *MAST1*, *NAA35*, *RFX2* и *WIP12*). Кроме этого, удалось выделить четыре потенциально патогенных гомозиготных варианта на X-хромосоме в двух известных генах (*L1CAM* и *PAK3*) и два новых гена-кандидата: *CD99L2* и *TENM1*. В общей сложности хромосомные аномалии выявлены в 14 % случаев. Половину из них составили мутации «de novo». К примеру, у женщины со спастической тетраплегией (GMFCS V уровень) выявлена новая гетерозиготная делеция 25,5 Мб в области 4p16.3-4p15.2, захватывающая 134 гена; и 8,1 Мб (*KANK1* и 38 других генов; 9p24.3-9p24.1). У мужчины со спастической тетраплегией (GMFCS IV) выявлена новая делеция 12.1 Мб в области 2p25.3, захватывающая 9 генов.

РЕЗУЛЬТАТЫ БЛИЗНЕЦОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

О наличии генетической предрасположенности к заболеванию часто судят по исследованиям, проведённым на близнецах, по которым можно выявить и в достаточной мере оценить количественно степень участия генетических факторов.

Наследственный материал монозиготных близнецов, как правило, идентичен, кроме того, относительно одинаковы и условия внутриутробного развития, и факторы внешней среды, действующие непосредственно после родов, тогда как дизиготные близнецы, имея идентичные условия внутриутробного развития и схожие факторы внешней среды, генетически различны. Таким образом, сравнение частоты развития ДЦП в парах монозиготных и дизиготных близнецов позволяет оценить значение наследственных и средовых факторов в развитии фенотипа человека. К настоящему времени проведено довольно много работ по развитию ДЦП у близнецов, и получены интересные результаты.

Например, в одном из масштабных популяционных когортных исследований, проведённых в Норвегии, определялся семейный риск развития ДЦП у 2 036 741 новорождённого, родившихся с 1967 по 2002 г. [23]. В этой выборке было 3649 детей с ДЦП, то есть 1,8 слу-

чая на 1000 новорождённых. Среди 45 116 близнецов (22 558 пар) было 228 новорождённых с ДЦП (5,1 случая на 1000 новорождённых), при этом в 9 парах близнецов диагноз ДЦП был поставлен обоим детям. Таким образом, беременность двойней – фактор, сам по себе увеличивающий риск развития ДЦП в 2,8 раза.

Относительный риск рождения в группе близнецов обоих детей с ДЦП составил 15,6 (95%-ный доверительный интервал 9,8–24,8). Относительный риск рождения ребёнка с ДЦП в семье, в которой уже есть ребёнок с ДЦП, составил 9,5 (95% ДИ 6,6–13,5) и снижался при уменьшении степени родства с пациентом, имеющим ДЦП: близнец с ДЦП > брат/сестра с ДЦП > родитель/родители с ДЦП > единоутробный(ая)/единокровный(ая) брат/сестра с ДЦП.

При наличии более дальних родственников с ДЦП (тёти, дяди, племянники, племянницы, двоюродные братья/сестры) риск развития ДЦП был отмечен немного более высоким, чем в популяции в целом, но достоверность этих данных оказалась ниже.

К сожалению, в данном исследовании не проводилось сравнения между монозиготными и дизиготными близнецами, однако именно исследования ДЦП у монозиготных близнецов, а также повышенный риск развития ДЦП при кровнородственных браках изначально дали основание говорить о наличии генетических факторов предрасположенности к данному заболеванию.

В одной из публикаций [24] авторы пришли к выводу, согласно которому определённый поначалу круг генетических предикторов развития ДЦП проявил слабую ассоциированность с заболеваемостью, а многочисленные проверки привели к ещё большему ослаблению их обоснованности, что, однако, не отрицает правильность выбранного направления. Ожидается, что в ближайшем будущем будет произведена оценка существующих генов-кандидатов, а их число существенно возрастет, что позволит нам лучше разобраться в патогенезе ДЦП.

Роль генетических полиморфизмов в формировании фенотипа ДЦП

В настоящее время определены некоторые не-прямые генетические факторы, которые могут играть важную роль в предрасположенности к возникновению церебрального паралича в перинатальном и постнатальном периодах.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ГЕМОСТАЗ

Метилентетрагидрофолатредуктаза, кодируемая геном *MTHFR*, является ферментом фолатного цикла. Снижение её активности, в том числе и генетически детерминированное, приводит к накоплению гомоцистеина, приводящего к нарушениям гемостаза [25]. Есть данные, связывающие полиморфизмы *MTHFR* (в частности, с.66A>G, с.677C>T, с.1298A>C, с.2756A>G) с такими патологическими состояниями, как развитие тромбозов у беременных, невынашивание беременности, дефекты развития плода. Поэтому предположение о том, что носительство минорных аллелей данного гена может повышать риск рождения детей с ДЦП, видится вполне обоснованным.

В одном из недавних исследований, выполненных китайскими учёными, был проведён сравнительный анализ встречаемости аллелей по полиморфизмам rs1476413 и

rs9651118 гена *MTHFR*, а также по двум полиморфизмам фактора некроза опухоли альфа (ФНОα) *TNFA* в исследованной группе ($n = 114$) пациентов с ДЦП и в контрольной группе ($n = 114$). В ходе работы была установлена ассоциация полиморфизма rs9651118 и ДЦП. Также наблюдалось значительное увеличение риска возникновения ДЦП при сочетанном действии полиморфизмов в генах rs1799724 *TNFA* и rs9651118 *MTHFR* (OR = 2,75; 95% ДИ 1,23–6,13) [26].

В одном из американских исследований типа «случай – контроль» был проведён анализ более 30 полиморфизмов, вероятно предрасполагающих к формированию фенотипа ДЦП [27]. В исследование было включено 96 детей с диагнозом ДЦП и 119 здоровых. Среди тестируемых полиморфизмов оказались многие известные маркеры, ассоциированные с риском развития ряда патологических состояний, например, хронической болезни лёгких, гипертонии, бронхиальной астмы. В итоге исследователи обнаружили ассоциации той или иной степени между ДЦП и:

- полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы 3 – *eNOS3* (с.-922A>G);
- двумя полиморфизмами гена фактора свёртывания крови VII – *F7* (с.-325_-324insCCTATATCCT), а также однонуклеотидной заменой, приводящей к аминокислотной замене p.Arg353Gln;
- двумя полиморфизмами гена ингибитора активатора плазминогена *SERPINE1* – с.-820_-817G(4_5)) и с.11053G>T; 32.

Полиморфизм генов, регулирующих иммунный ответ и воспаление

В 2014 г. в Китае проводилось исследование, объединяющее полиморфизмы гена интерлейкина-6 и их роль в формировании ДЦП [12].

В общей сложности исследовано пять полиморфизмов гена IL-6 (rs1800796, rs2069837, rs2066992, rs2069840 и rs10242595). В исследовании принимало участие 713 пациентов с диагнозом «детский церебральный паралич». Из них отобрано 87 пациентов для анализа сывороточного IL-6. Для контроля отобрано 77 здоровых пациентов. Диагноз выставлялся после клинического обследования. Возраст детей колебался от 5 месяцев до 36 месяцев. Дети с острыми респираторными заболеваниями или какими-либо другими признаками инфекции в течение последних трёх месяцев были исключены из исследования.

Анализ в подгруппах показал, что уровень IL-6 был выше у пациентов со спастическими формами церебрального паралича по сравнению с контрольной группой. Кроме того, уровень IL-6 у больных ДЦП был связан с гестационным возрастом пациентов, и значительное увеличение наблюдалось у доношенных детей, имеющих диагноз детский церебральный паралич.

Анализ гаплотипов для rs1800796, rs2069837 и rs2066992 показал, что гаплотипы "CAT" и "GGG" (rs1800796, rs2069837 и rs2066992) были обнаружены у пациентов мужского пола со спастическими формами детского церебрального паралича (гаплотипы с частотой < 0,03 были исключены из анализа). Обнаружено, что у данных пациентов генотип rs1800796 (C-572G) оказывает влияние на сывороточные уровни IL-6 по сравнению с GG генотипом. Это говорит о том, что G аллель rs1800796 может привести к снижению транскрипционной активности промотора IL-6. Также обнаружено, что уровень IL-6 в плазме у детей с ДЦП, имеющих генотип CC в

rs1800796, rs2069837 AA в и TT в rs2066992 был выше, чем в контрольной группе. Было предположено, что генетическая вариация может усилить или ослабить воспалительную реакцию в мозговой ткани, а также то, что С-аллель rs1800796, аллель из rs2069837 и Т-аллель rs2066992 могут быть факторами риска развития детского церебрального паралича.

В качестве такового рассматривается также полиморфизм гена лимфотоксина-альфа, цитокина относящегося к факторам некроза опухоли (ФНО) – *LTA* p.Thr26Asn; [27].

Полиморфизм генов, регулирующих обмен липо-протеинов

В Норвегии в 2015 г. проводилось обширное исследование генетической детерминированности регулирования продукции гена, кодирующего аполипопротеин Е с развитием фенотипа ДЦП [23].

Была изучена роль гена аполипопротеина Е, который является основным транспортером липидов и холестерина в головном мозге, необходимых для синтеза миелина мембраны и формирования синапса, в возникновении и тяжести ДЦП [28, 29].

Также указывается на существование 14 новых мутаций, имеющих возможное отношение к этиологии ДЦП. Все 14 мутаций обнаружены в генах, имеющих отношение к функционированию головного мозга, некоторые из которых принимают участие в патогенезе неврологических расстройств. К ним относится *ACOX1157* (кодирует первый фермент в процессе пероксисомного бета-окисления длинноцепочечных жирных кислот).

Аутосомно-рецессивные мутации в *ACOX1* вызывают дефицит пероксисом-ацил-СоА-оксидазы (OMIM 264470) в нервной системе. Клинические фенотипы с дефицитом *ACOX1* включают аномалии белого вещества, мышечную гипотонию в раннем возрасте, неонатальные судороги и задержку психомоторного развития.

Ген *COPS3* кодирует включающий в себя восемь субъединиц белковый комплекс КС9, участвующий в различных клеточных обменных процессах и в проведении импульса в центральной нервной системе. Предыдущие исследования показали, что отсутствие какой-либо из его восьми субъединиц может дестабилизировать структуру всего комплекса. Причиной может быть в том числе и делеция экзонов 4–6-го генов *COPS3* [28].

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ОБМЕН ТРАНСПОРТНЫХ МЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ

В работе Moreno-De-Luca A et al. [21] исследован ген *AP4*, кодирующий субъединицу адаптерного белкового комплекса-4 (AP-4), гетеротетрамер которого состоит из четырех субъединиц: *AP4E1*, *AP4B1*, *AP4M1* и *AP4S1*.

На настоящий момент предположение о том, что дефицит *AP4E1* является основным генетическим механизмом, ответственным за формирование клинической картины спастической параплегии, практически не подвергается сомнению [30].

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ РЕАКЦИЮ НА ГИПОКСИЮ-ИШЕМИЮ НА УРОВНЕ ГЛИИ

Морфологической основой развития клинической картины ДЦП являются довольно существенные структурные изменения в головном мозге ребёнка, являющи-

еся следствием катастроф, затрагивающих практически все клеточные элементы в ЦНС, как нейрональные, так и глиальные. Кроме того, не вызывает на настоящий момент сомнения роль микроглии в формировании гипоксически-ишемического поражения головного мозга у новорождённого ребёнка [31].

Нарушение обмена γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) участвует в патогенезе большого числа патологических состояний в ЦНС. Мы уже упоминали о гомозиготной миссенс-мутации, ассоциированной со специфическим фенотипом ДЦП [17]. Дальнейшие исследования показали возможность ассоциации фенотипа ДЦП с полиморфизмом гена основного транспортера глутамата *EAAT2* (обеспечивает 90 % транспорта). Всего дифференцировано пять классов основных высокоаффинных транспортеров глутамата *EAAT* (от англ. «excitatory amino acid transporter»): *EAAT1*, *EAAT2*, *EAAT3*, *EAAT4*, *EAAT5*, которые переносят глутамат через клеточную мембрану [32].

Транспортеры *EAAT1* (GLAST) и *EAAT2* во взрослом мозге локализованы преимущественно в глиальных клетках [33].

При проведении генетического анализа 541 случая детей, родившихся на сроке ранее 30 недель [34], ДЦП был диагностирован в 8 % случаев. Анализ двух однонуклеотидных полиморфизмов гена *EAAT2*, rs1835740 (с.-181A>C) и rs116392274 (с.-200C>A), для которых показана вовлеченность в поддержание гомеостаза глутамата, позволил обнаружить ассоциацию данных полиморфизмов с развитием ДЦП у недоношенных детей. Встречаемость замен с.-181A>C и с.-200C>A достаточно высока, частота минорных аллелей составила 0,44 для аллеля -181C и 0,47 для аллеля -200A.

В экспериментах с трансфекцией конструкций на основе вектора pRL-TK в первичную культуру астроцитов с использованием гена люциферазы полипов-альционарий рода *Renilla* в качестве репортерного гена [24] было установлено, что промотор гена *EAAT2* с генотипом -181A + -200C в 4–4,5 раза активнее чем промотор с генотипом -181C + -200A. Однако было показано, что вероятность возникновения ДЦП у недоношенных детей может быть в данном случае связана не столько с гаплотипами, сколько с носительством А-аллелей по обоим полиморфизмам, что может объясняться невозможностью метилирования данных аллелей по цитозину и, соответственно, невозможностью выключения гена *EAAT2*. В работе было продемонстрировано достоверное увеличение риска развития ДЦП при носительстве трёх аллелей «А» из четырёх. Возможно, что эти полиморфизмы могут служить маркерами для оценки риска развития ДЦП, а также других неврологических нарушений [35].

Фактор транскрипции олигодендроцитов (OLIG2) представляет собой белок, который экспрессируется в клетках олигодендроцитов головного мозга и участвует в восстановлении нейрона после поражения. При исследовании гена, регулирующего его экспрессию, у 763 детей с ДЦП и 738 здоровых обнаружена связь SNP rs6517135 с ДЦП ($p = 0,044$) на уровне генотипа. Она была существенно усилена у детей грудного возраста, перенёвших гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, с $p = 0,003$ (OR = 0,558) на уровне аллеля и $p = 0,007$ на уровне генотипа, что указывает на связанную с риском роль Т-аллеля SNP rs6517135 в условиях гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Гаплотип CTTG для rs6517135-rs1005573-

rs6517137-rs9653711 в *OLIG2* также был достоверно связан с развитием картины ДЦП у детей, перенёвших гипоксически-ишемическое поражение ЦНС ($p = 0,01$, OR = 0,521), на основании чего был сделан вывод о возможности использования данных о полиморфизме *OLIG2* как о факторе риска развития ДЦП при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях мозга и индивидуальном планировании лечения и выхаживания детей данной группы. Видится целесообразным послеродовой скрининг детей с перенесёнными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС по данному признаку [36].

Прослеживается параллельная вовлеченность отдельных генов как в формирование инфекционного процесса, так и в реализацию патогенетических схем гипоксически-ишемической природы.

Так, ген *Pam3CSK4* (*P3C*) ответственен за Toll-like receptor 2 (TLR2), играющий ключевую роль в идентификации микоплазм и грамположительных бактерий, а также в инициации воспалительного процесса. Его (гена) системная активация снижает выраженность поражения мозговой ткани и демиелинизации в рамках гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы (данные получены в экспериментах на мышах) [37].

Результаты этого эксперимента не только указывают на плюрипотентность гена, но и являются ярким примером генетической детерминированности не столько собственно ДЦП, сколько предпосылок к его развитию.

В эксперименте на мышах определены три типа реакции глии на повреждение мозговой ткани – репарация мозговой ткани без глияльной реакции, региональный глиоз и реактивный глиоз при глубоком экспериментальном некрозе, причём выраженность этих изменений в различном гестационном возрасте была различной, что указывает на то, что реактивность глии нарастает по завершении процессов нейрональной миграции [38].

Полиморфизм генов, регулирующих реакцию на гипоксию-ишемию на уровне нейрона

Упоминание скорости накопления мутаций в митохондриальной ДНК как показателя, имеющего отношение к нейропротекции, непосредственно подводит нас к цитохимическим и цитогенетическим аспектам формирования повреждения мозговой ткани и их отношения к геному.

Тем самым можно констатировать, что на настоящий момент формируется представление о широком спектре молекулярных взаимодействий, направленность и интенсивность которых определяется не только генетической детерминированностью, но и является ситуационно обусловленной в конкретных патогенных схемах. Но и ситуационно обусловленная реактивность должна иметь свои механизмы реализации и свой материальный субстрат.

На сегодняшний день накоплено довольно много данных о влиянии степени экспрессии гена на ход основных цитохимических реакций, составляющих основу формирования поражения ЦНС гипоксическим и ишемическим факторами.

Прежде всего это относится к митохондриальным протеинам.

Митохондрии являются основным регулятором и эффектором обменно-энергетических процессов в клетке. Они же определяют и её стресс-реактивность при различных неблагоприятных воздействиях, в том числе при гипоксии-ишемии.

В качестве одного из ключевых механизмов повреждения мозга при гипоксически-ишемическом воздействии в последние годы рассматривается участие т.н. «запускающих смерть клетки протеинов», или, как можно назвать их иначе, «медиаторов клеточной смерти» таких, как цитохром-С и апоптоз-индуцирующий фактор (AIF), выходящие при клеточном стрессе в цитозоль через митохондриальную мембрану и запускающие каспаза-зависимый и каспаза-независимый механизмы апоптоза. Считается, что эти механизмы во многом применимы к пониманию патогенеза перинатального гипоксически-ишемического повреждения мозговой ткани [39].

AIF – внутримембранный белок, впервые идентифицированный как эффектор каспаза-независимого механизма апоптоза. Исследования на мышах показали, что AIF играет важную роль в выживании, пролиферации и дифференцировке клеток, участвуя в метаболизме митохондрий [19, 35, 40, 41, 42].

Снижение активности AIF уменьшает количество комплексов белков дыхательной цепи, что ставит под угрозу процесс окислительного фосфорилирования [19, 43, 44].

Кроме того, AIF является причиной гибели нейронов и повреждения головного мозга [45, 46] и в процессе реализации роли AIF происходит его взаимодействие с циклофилином А с целью запуска деградации хроматина [45].

Взаимодействие с циклофилином А не является единственным проявлением реактивности AIF, и сам он находится под влиянием белка CHCHD4. Так, снижение уровня CHCHD4 сопровождается подавлением активности AIF. Кроме того, сверхэкспрессия CHCHD4 противодействует потере респираторных субъединиц, которая обычно наблюдается после истощения AIF. В здоровой клетке высвобождение AIF из митохондрий и перемещение его в ядро вызывает инъекция фермента поли(АДФ-рибоза)-полимеразы [47].

CHCHD4 является ключевым компонентом системы митохондриальных белков, влияющих на энергетику митохондрий, импорт белков, гомеостаз липидов, антиоксидантную реактивность. Сообщалось также, что этот белок контролирует перемещение ионов Ca^{++} через внутренние мембраны и что CHCHD4 контролирует HIF-1 α -зависимую индикацию гипоксии путём регулирования потребления кислорода. При этом не только CHCHD4 влияет на AIF, отмечено и обратное взаимовлияние, что говорит о существовании «сбалансированности» и наличия тесной взаимосвязи между этими двумя митохондриальными субстанциями. AIF снижает уровень CHCHD4 путём уменьшения его митохондриального импорта [23]. Кроме того, подавление AIF оказывает нейропротективное действие при гипоксии в мозге новорождённого млекопитающего [45, 46]. И, наконец, в 2017 г. определено участие CHCHD4 в нейропротективных механизмах посредством уменьшения высвобождения митохондриальных межмембранных белков [39].

Перечисление «медиаторов клеточной смерти» не исчерпывается белками AIF и CHCHD4. В задействованности реализации механизма клеточной смерти, в т.ч. в результате гипоксически-ишемического поражения мозга, предполагается белок-супрессор опухоли p53. Ядерный p53 вызывает апоптоз посредством таких механизмов, как, например, остановка клеточного цикла, регулирова-

ние аутофагии [48], трансактивации проапоптотического и подавляющего антиапоптотическую активность генов [49]. Существует несколько причин подозревать участие p53 в клеточной смерти в при гипоксически-ишемических поражениях мозга новорождённого.

Во-первых, ген TP53 и некоторые из его нижестоящих генов индуцируются в мозге новорождённых после гипоксически-ишемического поражения [50, 51].

Во-вторых, p53 накапливается в цитозоле и транслируется через митохондриальную мембрану внутрь органеллы при экспериментальном гипоксически-ишемическом воздействии на мозг [51, 52].

В-третьих, ингибирование NFκB (регулятора p53) уменьшает уровни p53, а затем освобождает цитохром C и повреждение головного мозга в модели гипоксически-ишемического поражения мозга новорождённого [52, 53].

Наконец, Pifithrin-μ (PFT-μ, ингибитор митохондриального действия p53 [54] блокирует накопление митохондрий p53, а за ним – выделение цитохрома и последующую активацию каспазы-3, существенно уменьшая повреждение мозга новорождённых [53].

Тем не менее, в доступной литературе удалось обнаружить минимум две статьи, авторы которых не нашли достоверных свидетельств задействованности p53 в процессе гибели нейрона при гипоксически-ишемическом поражении мозга новорождённого [55]. Также не удалось выявить существенных изменений в экспрессии гена TP53 белка при экспериментальной гипоксии-ишемии [39].

Тем самым, вопрос об участии p53 в патогенезе гипоксически-ишемического поражения головного мозга пока остаётся открытым.

При рассмотрении «медиаторов клеточной смерти» нельзя не упомянуть металлопротеиназу-9 (MMP-9). Ингибирование матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9) защищает мозг взрослого человека после церебральной ишемии. При исследовании активности этого фермента в экспериментальных моделях с угнетением гена, кодирующего MMP-9, при гипоксии-ишемии головного мозга мышей первых недель жизни на 9-й день производилось лигирование сонной артерии с индуцированием гипоксии. Было выявлено повышение активности MMP-9 в течение 24 часов после патогенного воздействия и клетки с активированным ферментом были сококализованы с активированной микроглией.

При контроле через 7 дней в группе животных с угнетённой MMP-9 было выявлено снижение объёмной потери мозговой ткани в сравнении с группой контроля. В качестве объяснения отмеченного эффекта авторы выдвигают гипотезу о меньшей проницаемости гемато-энцефалического барьера и снижением выраженности воспалительных изменений (видимо, по выраженности микроглиальной реакции) при угнетении MMP-9.

Кроме того, по мнению авторов, каспаза-зависимый и каспаза-независимый механизмы апоптоза в данном случае не являются определяющими степень поражения мозга, то же можно сказать и о собственно апоптозе. Поскольку выраженность гипоксического поражения в эксперименте была ниже именно в модели с угнетением MMP-9, не влияющей на упомянутые механизмы повреждения клетки [55].

С учётом уже упомянутых данных о регулирующих взаимодействиях рассматриваемых митохондриальных белков, возникает вполне закономерный вопрос о влиянии на их первичную активность. В числе таких регуляторов в последние годы рассматриваются, прежде всего, генетические, в том числе эпигенетические, механизмы.

Так, в уже цитировавшихся нами исследованиях Yanyan Sun et al. [39] в качестве фактора, стимулирующего активность CHCHD4, определяется гаплонедостаточность. Согласно нынешним взглядам на проблематику регулирования генной активности, блокировка тем или иным образом (эти механизмы будут рассмотрены ниже) одной копии гена из диплоидного набора не в состоянии обеспечить функциональную активность генома в отношении кодируемого белка (в нашем случае – CHCHD4). Более того, гаплонедостаточность обычно наследуется доминантно, аутосомно либо по X-сцепленному механизму, что определяет сложную взаимосвязь и взаимозависимость генома как «стратегического» хранителя исчерпывающей информации о биологическом объекте, так и механизмов, регулирующих его «использование» в тактических целях (на протяжении жизни не вида, а отдельного организма).

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УПРАВЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИЕЙ ГЕНОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНЕТИКИ ДЦП

На настоящий момент известны в общих чертах механизмы управления экспрессией генов. Оно осуществляется через метильные группы посредством гипо- и гиперметилирования. Процесс осуществляется добавлением метильной группы к цитозину (одному из 4 нуклеотидов ДНК). Гипометилирование приводит к включению, а гиперметилирование – к выключению метильных групп. Таким образом реализуется активация/деактивация определённых генов.

При этом речь идёт о гистонах, так как именно эти белки «упаковывают» нити ДНК в хромосомы. Гистоны располагаются на поверхности нуклеосом. Набор данных модификаций (метилование, фосфорилирование, ацетилование) именуется гистоновым кодом, и от него зависит доступ к молекуле ДНК регуляторных факторов, а значит – экспрессия генов. Кроме метилирования, на модификацию белков оказывают влияние фосфорилирование и ацетилование. Стоит отметить, что большую часть гистонового кода составляет метилирование. В сущности, именно гистоновый код и является эпигенетическим инструментом влияния на гены. От него зависит включение/выключение и передача данной «программы» по наследству [56].

Последние экспериментальные работы на свободноживущих нематодах позволили выявить один из интимных механизмов эпигенетического влияния на геном: показано, что у этих животных геном упаковывается при сперматогенезе в нуклеосомы и несёт генетическую память, в основе которой упоминаются гистоны генов. Показано также, что эпигенетическая информация отцов крайне важна для правильного развития зародышевых клеток у потомства. Тем самым практически установлен режим влияния жизненного опыта отца на здоровье потомства [57].

На настоящий момент уже описываются способы и методы воздействия на эпигеном, в качестве воздействующего фактора в которых используются известные физические и химические феномены.

Исследователи описывают успешное использование электромагнитных волн с целью включения синтеза инсу-

лина у мышей с моделью диабета. Их система включает в себя природную содержащую оксид железа наночастицу – ферритин, – активирующую ионный канал TRPV1, т.е. производящая дистанционную стимуляцию экспрессии трансгена в инсулине с помощью воздействия электромагнитных волн высокой частоты или магнитного поля. То есть, по сути, речь идёт о наномеханизме, который может быть использован в качестве триггера экспрессии генов [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На настоящий момент накоплен огромный объём материалов исследований генетической детерминированности церебральных параличей. Полученные результаты часто противоречат друг другу (к примеру, определение роли в патогенезе перинатальных поражений мозга белка p53 и экспрессии кодирующего его гена), поэтому основной вопрос, стоящий в настоящее время перед исследователями, заключается в том, является ли данная противоречивость следствием наблюдаемых артефактов, или же есть ситуации, при которых реально существующие ассоциации перестают наблюдаться.

Обе возможности в равной степени правдоподобны. Закладываемый статистическими методами уровень значимости ($p < 0,05$) не исключает фиксации в некоторых случаях ложноположительных ассоциаций, которые привлекают внимание, имеют большой резонанс в научном сообществе, и, в случае ещё одного повтора артефактного результата, отсутствие ассоциации может быть доказано только при значительном числе скрупулёзных и сопоставимых по содержанию работ, итоги которых могут быть подведены с помощью мета-анализа. С другой стороны, множественность причин возникновения ДЦП предполагает то, что конкретные генетические факторы могут участвовать в патогенезе одних пациентов и не участвовать у других.

В таком случае необходим доскональный генетический анализ, по сотням тысяч полиморфизмов, с применением методов полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), при которых осуществляется генотипирование больших выборок хорошо охарактеризованных пациентов, данные которых, сохраняясь в больших информационных базах, могли бы использоваться в дальнейшем для формирования специализированных выборок, объединяющих пациентов с диагнозом ДЦП одинакового генеза. Такой подход может способствовать дальнейшей глубокой классификации ДЦП и ведёт к персонализированному подходу оценки всех факторов, участвующих в патогенезе заболевания у конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Little WJ. Course of lectures on deformities of the human frame. *The Lancet*. 1843; 41(1058): 318-322. doi: 10.1016/S0140-6736(02)73824-5
2. Freud S. Les diplegies cérébrales infantiles. *Revue Neurologique*. 1893; 1: 177-183.
3. Бадалян Л.О. *Детская неврология*. М.: Медицина; 1984.
4. Семенова К.А., Махмудова Н.М. *Медицинская реабилитация и социальная адаптация больных детским церебральным параличом*. Ташкент: Медицина; 1979.
5. Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Тимонина О.В. *Детские церебральные параличи*. Киев: Здоров'я; 1988.

6. Цукер М.Б. *Клиническая невропатология детского возраста*. М.: Медицина; 1972.
7. Balf C, Ingram T. Problems in the classification of cerebral palsy. *Brit Med J*. 1955; 2(4932): 163-166. doi: 10.1136/bmj.2.4932.163
8. Семенова К.А., Мастюкова Е.М., Смуглин М.Я. *Клиника и реабилитационная терапия детских церебральных параличей*. М.: Медицина; 1972.
9. Батышева Т.Т., Быкова О.В., Тюрина Е.М., Виноградов А.В. Детский церебральный паралич – актуальное обозрение. *Доктор.Ру Неврология*. 2012; (5): 40-44.
10. Blair E, Stanley F. Intrauterine growth and spastic cerebral palsy II. The association with morphology at birth. *Early Hum Dev*. 1992; 28(2): 91-103. doi: 10.1016/0378-3782(92)90104-0
11. Bobath K, Bobath B. The facilitation of normal postural reactions and movements in the treatment of cerebral palsy. *Physiotherapy*, 1964; 50: 246-262.
12. Bi D, Chen M, Zhang X, Wang H, Xia L, Shang Q, et al. The association between sex-related interleukin-6 gene polymorphisms and the risk for cerebral palsy. *J. Neuroinflammation*. 2014; 11: 100. doi: 10.1186/1742-2094-11-100
13. Muller D. *Neurologische Untersuchung und Diagnostik im Kindesalter*. Wien – New York; 1968.
14. Козловская И.Б. *Афферентный контроль произвольных движений*. М.: Наука; 1976.
15. Bruun TUJ, DesRoches CL, Wilson D, Chau V, Nakagawa T, Yamasaki M, et al. Prospective cohort study for identification of underlying genetic causes in neonatal encephalopathy using whole-exome sequencing. *Genet Med*. 2018; 20(5): 486-494. doi: 10.1038/gim.2017.129
16. Lynex CN, Carr IM, Leek JP, Achuthan R, Mitchell S, Maher ER, et al. Homozygosity for a missense mutation in the 67 kDa isoform of glutamate decarboxylase in a family with autosomal recessive spastic cerebral palsy: parallels with Stiff-Person Syndrome and other movement disorders. *BMC Neurol*. 2004; 4(1): 20. doi: 10.1186/1471-2377-4-20
17. Hyde TM, Lipska BK, Ali T, Mathew SV, Law AJ, Metitiri OE, et al. Expression of GABA signaling molecules KCC2, NKCC1, and GAD1 in cortical development and schizophrenia. *J Neurosci*. 2011; 31(30): 1088-11095. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1234-11.2011
18. Lerer I, Sagi M, Meiner V, Cohen T, Zlotogora J, Abeiovich D. Deletion of the ANKRD15 gene at 9p24.3 causes parent-of-origin-dependent inheritance of familial cerebral palsy. *Hum Mol Genet*. 2005; 14(24): 3911-3920. doi: 10.1093/hmg/ddi415
19. Hangen E, Blomgren K, Benit P, Kroemer G, Modjtahedi N. Life with or without AIF. *Trends Biochem Sci*. 2010; 35(5): 278-287. doi: 10.1016/j.tibs.2009.12.008
20. Kakinuma N, Zhu Y, Wang Y, Roy BC, Kiyama R. Kank proteins: structure, functions and diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2009; 66(16): 2651-2659. doi: 10.1007/s00018-009-0038-y
21. Moreno-De-Luca A, Helmers SL, Mao H, Burns TG, Melton AM, Schmidt KR, et al. Adaptor protein complex-4 (AP-4) deficiency causes a novel autosomal recessive cerebral palsy syndrome with microcephaly and intellectual disability. *J Med Genet*. 2011; 48(2): 141-144. doi: 10.1136/jmg.2010.082263
22. McMichael G, Bainbridge MN, Haan E, Corbett M, Gardner A, Thompson S, et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. *Mol Psychiatry*. 2015; 20(2): 176-182. doi: 10.1038/mp.2014.189

23. Tollånes MC, Wilcox AJ, Lie RT, Moster D. Familial risk of cerebral palsy: population based cohort study. *BMJ*. 2014; 349: g 4294. doi: 10.1136/bmj.g4294
24. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(6): 779-788. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.034
25. Чегодаев Д.А., Львова О.А., Баранов Д.А. Генетические аспекты патогенеза детского церебрального паралича. *Системная интеграция в здравоохранении*. 2012; (3): 52-60.
26. Hou R, Ren X, Wang J, Guan X. TNF- α and MTHFR polymorphisms associated with cerebral palsy in Chinese infants. *Mol Neurobiol*. 2016; 53(10): 6653-6658. doi: 10.1007/s12035-015-9566-7
27. Nelson KB, Dambrosia JM, Iovannisci DM, Cheng S, Grether JK, Lammer E. Genetic polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res*. 2005; 57(4): 494-499. doi:10.1203/01.PDR.0000156477.00386.E7
28. Lien E, Andersen G, Bao Y, Gordish-Dressman H, Skranes JS, Blackman JA, Vik T. Genes determining the severity of cerebral palsy: the role of single nucleotide polymorphisms on the amount and structure of apolipoprotein E. *Acta Paediatr*. 2015; 104(7): 701-706. doi: 10.1111/apa.12983
29. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(15): 5644-5651. doi: 10.1073/pnas.0600549103
30. Ebrahimi-Fakhari D, Behne R, Davies AK, Hirst J. AP-4-associated hereditary spastic paraplegia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (eds.). *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
31. Baburamani AA, Supramaniam VG, Hagberg H, Mallard C. Microglia toxicity in preterm brain injury. *Reprod Toxicol*. 2014; 48: 106-112. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.04.002
32. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol*. 2001; 65(1): 1-105. doi: 10.1016/S0301-0082(00)00067-8
33. Chaudhry FA, Lehre KP, van Lookeren Campagne M, Ottersen OP, Danbolt NC, Storm-Mathisen. Glutamate transporters in glial plasma membranes: highly differentiated localizations revealed by quantitative ultrastructural immunocytochemistry. *Neuron*. 1995; 15(3): 711-720. doi: 10.1016/0896-6273(95)90158-2
34. Rajatileka S, Odd D, Robinson MT, Spittle AC, Dwo-moh L, Williams M, et al. Variants of the EAAT2 glutamate transporter gene promoter are associated with cerebral palsy in preterm infants. *Mol Neurobiol*. 2018; 55(3): 2013-2024. doi: 10.1007/s12035-017-0462-1
35. Klein JA, Longo-Guess CM, Rossmann MP, Seburn KL, Hurd RE, Frankel WN, et al. The harlequin mouse mutation down regulates apoptosis-inducing factor. *Nature*. 2002; 419(6905): 367-374. doi: 10.1038/nature01034
36. Sun L, Xia L, Wang M, Zhu D, Wang Y, Bi D, et al. Variants of the OLIG2 Gene are associated with cerebral palsy in Chinese Han infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neuromolecular Med*. 2018; 21(3): 75-84. doi: 10.1007/s12017-018-8510-1
37. Mottahedin A, Svedin P, Nair S, Mohn CJ, Wang X, Hagberg H, et al. Systemic activation of Toll-like receptor 2 suppresses mitochondrial respiration and exacerbates hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017; 37(4): 1192-1198. doi: 10.1177/0271678X17691292
38. Kálmán M1, Ajtai BM, Sommernes JH. Characteristics of glial reaction in the perinatal rat cortex: Effect of lesion size in the 'critical period'. *Neural Plast*. 2000; 7(3): 147-165. doi: 10.1155/NP.2000.147
39. Sun Y, Li T, Xie C., Xu Y, Zhou K, Rodriguez J., et al. Haploinsufficiency in the mitochondrial protein CHCHD4 reduces brain injury in a mouse model of neonatal hypoxia-ischemia. *Cell Death and Disease*. 2017; 8(5): 2781. doi: 10.1038/cddis.2017.196
40. Vahsen N, Candé C, Brière JJ, Benit P, Joza N, Larochette N, et al. AIF deficiency compromises oxidative phosphorylation. *EMBO J*. 2004; 23(23): 4679-4689. doi:10.1038/sj.emboj.7600461
41. Osato K, Sato Y, Ochiishi T, Osato A, Zhu C, Sato M, et al. Apoptosis-inducing factor deficiency decreases the proliferation rate and protects the subventricular zone against ionizing radiation. *Cell Death Dis*. 2010; 1: e 84. doi: 10.1038/cddis.2010.63
42. Ishimura R, Martin GR, Ackerman SL. Loss of apoptosis-inducing factor results in cell-type specific neurogenesis defects. *J Neurosci*. 2008; 28(19): 4938-4948. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0229-08.2008
43. Hangen E, Blomgren K, Benit P, Kroemer G, Modjtahedi N. Life with or without AIF. *Trends Biochem Sci*. 2010; 35(5): 278-287. doi: 10.1016/j.tibs.2009.12.008
44. Hangen E, Feraud O, Lachkar S, Mou H, Doti N, Fimia GM, et al. Interaction between AIF and CHCHD4 regulates respiratory chain biogenesis. *Mol Cell*. 2015; 58(6): 1001-1014. doi: 10.1016/j.molcel.2015.04.020
45. Zhu C, Wang X, Huang Z, Qiu L, Xu F, Vahsen N, et al. Apoptosis-inducing factor is a major contributor to neuronal loss induced by neonatal cerebral hypoxia-ischemia. *Cell Death Differ*. 2007; 14(4): 775-784. doi: 10.1038/sj.cdd.4402053
46. Youn HJ, Kim S, Jeon MH, Lee JH, Seo YJ, Lee YJ, Lee JH. Induction of caspase-independent apoptosis in H9c2 cardiomyocytes by adriamycin treatment. *Mol Cell Biochem*. 2005; 270(1-2): 13-19.
47. Moll UM, Wolff S, Speidel D, Deppert W. Transcription-independent pro-apoptotic functions of p53. *Curr Opin Cell Biol*. 2005; 17(6): 631-636. doi: 10.1016/j.ceb.2005.09.007
48. Riley T, Sontag E, Chen P, Levine A. Transcriptional control of human p53-regulated genes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008; 9(5): 402-412. doi: 10.1038/nrm2395
49. Hedtjarn M, Mallard C, Eklind S, Gustafson-Brywe K, Hagberg H. Global gene expression in the immature brain after hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004; 24(12): 1317-1332. doi: 10.1097/01.WCB.0000141558.40491.75
50. Bolouri H, Savman K, Wang W, Thomas A, Maurer N, Dullaghan E, et al. Innate defense regulator 1018 protects against perinatal brain injury. *Ann Neurol*. 2014; 75(3): 395-410. doi: 10.1002/ana.24087
51. Nijboer CH, Heijnen CJ, Groenendaal F, May MJ, van Bel F, Kavelaars A. Strong neuroprotection by inhibition of NF-kappaB after neonatal hypoxia-ischemia involves apoptotic mechanisms but is independent of cytokines. *Stroke*. 2008; 39(7): 2129-2137. doi: 10.1161/STROKEA-HA.107.504175
52. Голубев А.М., Москалева Е.Ю., Северин С.Е., Веснянко Т.П., Кузовлев А.Н., Алкадарский А.С., и др. Апоптоз при критических состояниях. *Общая реаниматология*.

2006; 2(6): 184-190. doi.org/10.15360/1813-9779-2006-6-184-190

53. Obermann-Borst SA, Isaacs A, Younes Z, van Schaik RH, van der Heiden IP, van Duyn CM, et al. General maternal medication use, folic acid, the MDR1 C3435T polymorphism, and the risk of a child with a congenital heart defect. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204(3): 236.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2010.10.911

54. Nijboer CH, Heijnen CJ, van der Kooij MA, Zijlstra J, van Velthoven CT, Culmsee C, et al. Targeting the p53 pathway to protect the neonatal ischemic brain. *Ann Neurol.* 2011; 70: 255-264. doi: 10.1002/ana.22413

55. Strom E, Sathe S, Komarov PG, Chernova OB, Pavlovskaya I, Shyshynova I, et al. Small-molecule inhibitor of p53 binding to mitochondria protects mice from gamma radiation. *Nat Chem Biol.* 2006; 2(9): 474-479. doi: 10.1038/nchembio809

56. Svedin P, Hagberg H, Savman K, Zhu C, Carina Mallard C. Matrix metalloproteinase-9 gene knock-out protects the immature brain after cerebral hypoxia-ischemia. *J Neuroscience.* 2007; 27(7): 1511-1518. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4391-06.2007

57. Stanley SA, Sauer J, Kane RS, Dordick JS, Friedman JM. Remote regulation of glucose homeostasis in mice using genetically encoded nanoparticles. *Nat Med.* 2015; 21(1): 92-98. doi: 10.1038/nm.3730

58. Tabuchi TM, Rechtsteiner A, Jeffers TE, Egelhofer TA, Murphy CT, Strome S. Caenorhabditis elegans sperm carry a histone-based epigenetic memory of both spermatogenesis and oogenesis. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 4310. doi: 10.1038/s41467-018-06236-8

REFERENCES

1. Little WJ. Course of lectures on deformities of the human frame. *The Lancet.* 1843; 41(1058): 318-322. doi: 10.1016/S0140-6736(02)73824-5

2. Freud S. Les diplegies cérébrales infantiles. *Revue Neurologique.* 1893; 1: 177-183.

3. Badalyan LO. *Pediatric neurology.* Moscow: Meditsina; 1984. (In Russ.)

4. Semenova KA, Makhmudova NM. *Medical rehabilitation and social adaptation of patients with cerebral palsy.* Tashkent: Meditsina; 1979. (In Russ.)

5. Badalyan LO, Zhurba LT, Timonina OV. *Cerebral palsies.* Kiev: Zdorov'ya, 1988. (In Russ.)

6. Tsuker MB. *Clinical neuropathology at children's age.* Moscow: Meditsina; 1972. (In Russ.)

7. Balf C, Ingram T. Problems in the classification of cerebral palsy. *Brit Med J.* 1955; 2(4932): 163-166. doi: 10.1136/bmj.2.4932.163

8. Semenova KA, Mast'yukova EM, Smuglin MYa. *Clinic and rehabilitation therapy of cerebral palsies.* Moscow: Meditsina; 1972. (In Russ.)

9. Batysheva TT, Bykova OV, Tyurina EM, Vinogradov AV. Cerebral palsy - actual review. *Doktor.Ru Nevrologiya.* 2012; (5): 40-44. (In Russ.)

10. Blair E, Stanley F. Intrauterine growth and spastic cerebral palsy II. The association with morphology at birth. *Early Hum Dev.* 1992; 28(2): 91-103. doi: 10.1016/0378-3782(92)90104-O

11. Bobath K, Bobath B. The facilitation of normal postural reactions and movements in the treatment of cerebral palsy. *Physiotherapy.* 1964; 50: 246-262.

12. Bi D, Chen M, Zhang X, Wang H, Xia L, Shang Q, et al. The association between sex-related interleukin-6 gene polymorphisms and the risk for cerebral palsy. *J. Neuroinflammation.* 2014; 11: 100. doi: 10.1186/1742-2094-11-100

13. Muller D. *Neurologische Untersuchung und Diagnostik im Kindesalter.* Wien – New York; 1968.

14. Kozlovskaya IB. *Afferent control of any movements.* Moscow: Nauka; 1976. (In Russ.)

15. Bruun TUJ, DesRoches CL, Wilson D, Chau V, Nakagawa T, Yamasaki M, et al. Prospective cohort study for identification of underlying genetic causes in neonatal encephalopathy using whole-exome sequencing. *Genet Med.* 2018; 20(5): 486-494. doi: 10.1038/gim.2017.129

16. Lynex CN, Carr IM, Leek JP, Achuthan R, Mitchell S, Maher ER, et al. Homozygosity for a missense mutation in the 67 kDa isoform of glutamate decarboxylase in a family with autosomal recessive spastic cerebral palsy: parallels with Stiff-Person Syndrome and other movement disorders. *BMC Neurol.* 2004; 4(1): 20. doi: 10.1186/1471-2377-4-20

17. Hyde TM, Lipska BK, Ali T, Mathew SV, Law AJ, Metitiri OE, et al. Expression of GABA signaling molecules KCC2, NKCC1, and GAD1 in cortical development and schizophrenia. *J Neurosci.* 2011; 31(30): 1088-11095. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1234-11.2011

18. Lerer I, Sagi M, Meiner V, Cohen T, Zlotogora J, Abelevich D. Deletion of the ANKRD15 gene at 9p24.3 causes parent-of-origin-dependent inheritance of familial cerebral palsy. *Hum Mol Genet.* 2005; 14(24): 3911-3920. doi: 10.1093/hmg/ddi415

19. Hangen E, Blomgren K, Benit P, Kroemer G, Modjtahedi N. Life with or without AIF. *Trends Biochem Sci.* 2010; 35(5): 278-287. doi: 10.1016/j.tibs.2009.12.008

20. Kakinuma N, Zhu Y, Wang Y, Roy BC, Kiyama R. Kank proteins: structure, functions and diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2009; 66(16): 2651-2659. doi: 10.1007/s00018-009-0038-y

21. Moreno-De-Luca A, Helmers SL, Mao H, Burns TG, Melton AM, Schmidt KR, et al. Adaptor protein complex-4 (AP-4) deficiency causes a novel autosomal recessive cerebral palsy syndrome with microcephaly and intellectual disability. *J Med Genet.* 2011; 48(2): 141-144. doi: 10.1136/jmg.2010.082263

22. McMichael G, Bainbridge MN, Haan E, Corbett M, Gardner A, Thompson S, et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. *Mol Psychiatry.* 2015; 20(2): 176-182. doi: 10.1038/mp.2014.189

23. Tollånes MC, Wilcox AJ, Lie RT, Moster D. Familial risk of cerebral palsy: population based cohort study. *BMJ.* 2014; 349: g 4294. doi: 10.1136/bmj.g4294

24. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(6): 779-788. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.034

25. Chegodayev DA, Lvova OA, Baranov DA. Cerebral palsy – genetic aspects of pathogenesis. *Sistemnaya integratsiya v zdravookhraneni.* 2012; (3): 52-60. (In Russ.)

26. Hou R, Ren X, Wang J, Guan X. TNF-α and MTHFR polymorphisms associated with cerebral palsy in Chinese infants. *Mol Neurobiol.* 2016; 53(10): 6653-6658. doi: 10.1007/s12035-015-9566-7

27. Nelson KB, Dambrosia JM, Iovannisci DM, Cheng S, Grether JK, Lammer E. Genetic polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2005; 57(4): 494-499. doi:10.1203/01.PDR.0000156477.00386.E7

28. Lien E, Andersen G, Bao Y, Gordish-Dressman H, Skranes JS, Blackman JA, Vik T. Genes determining the severity of cerebral palsy: the role of single nucleotide polymorphisms on the amount and structure of apolipoprotein E. *Acta Paediatr.* 2015; 104(7): 701-706. doi: 10.1111/apa.12983
29. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103(15): 5644-5651. doi: 10.1073/pnas.0600549103
30. Ebrahimi-Fakhari D, Behne R, Davies AK, Hirst J. AP-4-associated hereditary spastic paraplegia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (eds.). *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
31. Baburamani AA, Supramaniam VG, Hagberg H, Mallard C. Microglia toxicity in preterm brain injury. *Reprod Toxicol.* 2014; 48: 106-112. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.04.002
32. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol.* 2001; 65(1): 1-105. doi: 10.1016/S0301-0082(00)00067-8
33. Chaudhry FA, Lehre KP, van Lookeren Campagne M, Ottersen OP, Danbolt NC, Storm-Mathisen. Glutamate transporters in glial plasma membranes: highly differentiated localizations revealed by quantitative ultrastructural immunocytochemistry. *Neuron.* 1995; 15(3): 711-720. doi: 10.1016/0896-6273(95)90158-2
34. Rajatileka S, Odd D, Robinson MT, Spittle AC, Dwo-moh L, Williams M, et al. Variants of the EAAT2 glutamate transporter gene promoter are associated with cerebral palsy in preterm infants. *Mol Neurobiol.* 2018; 55(3): 2013-2024. doi: 10.1007/s12035-017-0462-1
35. Klein JA, Longo-Guess CM, Rossmann MP, Seburn KL, Hurd RE, Frankel WN, et al. The harlequin mouse mutation down regulates apoptosis-inducing factor. *Nature.* 2002; 419(6905): 367-374. doi: 10.1038/nature01034
36. Sun L, Xia L, Wang M, Zhu D, Wang Y, Bi D, et al. Variants of the OLIG2 Gene are associated with cerebral palsy in Chinese Han infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neuromolecular Med.* 2018; 21(3): 75-84. doi: 10.1007/s12017-018-8510-1
37. Mottahedin A, Svedin P, Nair S, Mohn CJ, Wang X, Hagberg H, et al. Systemic activation of Toll-like receptor 2 suppresses mitochondrial respiration and exacerbates hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017; 37(4): 1192-1198. doi: 10.1177/0271678X17691292
38. Kálmán M1, Ajtai BM, Sommers JH. Characteristics of glial reaction in the perinatal rat cortex: Effect of lesion size in the 'critical period'. *Neural Plast.* 2000; 7(3): 147-165. doi: 10.1155/NP.2000.147
39. Sun Y, Li T, Xie C, Xu Y, Zhou K, Rodriguez J, et al. Haploinsufficiency in the mitochondrial protein CHCHD4 reduces brain injury in a mouse model of neonatal hypoxia-ischemia. *Cell Death and Disease.* 2017; 8(5): 2781. doi: 10.1038/cddis.2017.196
40. Vahsen N, Candé C, Brière JJ, Bénit P, Joza N, Larochette N, et al. AIF deficiency compromises oxidative phosphorylation. *EMBO J.* 2004; 23(23): 4679-4689. doi:10.1038/sj.emboj.7600461
41. Osato K, Sato Y, Ochiishi T, Osato A, Zhu C, Sato M, et al. Apoptosis-inducing factor deficiency decreases the proliferation rate and protects the subventricular zone against ionizing radiation. *Cell Death Dis.* 2010; 1: e 84. doi: 10.1038/cddis.2010.63
42. Ishimura R, Martin GR, Ackerman SL. Loss of apoptosis-inducing factor results in cell-type specific neurogenesis defects. *J Neurosci.* 2008; 28(19): 4938-4948. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0229-08.2008
43. Hangen E, Blomgren K, Benit P, Kroemer G, Modjtahedi N. Life with or without AIF. *Trends Biochem Sci.* 2010; 35(5): 278-287. doi: 10.1016/j.tibs.2009.12.008
44. Hangen E, Feraud O, Lachkar S, Mou H, Doti N, Fimia GM, et al. Interaction between AIF and CHCHD4 regulates respiratory chain biogenesis. *Mol Cell.* 2015; 58(6): 1001-1014. doi: 10.1016/j.molcel.2015.04.020
45. Zhu C, Wang X, Huang Z, Qiu L, Xu F, Vahsen N, et al. Apoptosis-inducing factor is a major contributor to neuronal loss induced by neonatal cerebral hypoxia-ischemia. *Cell Death Differ.* 2007; 14(4): 775-784. doi: 10.1038/sj.cdd.4402053
46. Youn HJ, Kim S, Jeon MH, Lee JH, Seo YJ, Lee YJ, Lee JH. Induction of caspase-independent apoptosis in H9c2 cardiomyocytes by adriamycin treatment. *Mol Cell Biochem.* 2005; 270(1-2): 13-19.
47. Moll UM, Wolff S, Speidel D, Deppert W. Transcription-independent pro-apoptotic functions of p53. *Curr Opin Cell Biol.* 2005; 17(6): 631-636. doi: 10.1016/j.ceb.2005.09.007
48. Riley T, Sontag E, Chen P, Levine A. Transcriptional control of human p53-regulated genes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008; 9(5): 402-412. doi: 10.1038/nrm2395
49. Hedtjarn M, Mallard C, Eklind S, Gustafson-Brywe K, Hagberg H. Global gene expression in the immature brain after hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004; 24(12): 1317-1332. doi: 10.1097/01.WCB.0000141558.40491.75
50. Bolouri H, Savman K, Wang W, Thomas A, Maurer N, Dullaghan E, et al. Innate defense regulator 1018 protects against perinatal brain injury. *Ann Neurol.* 2014; 75(3): 395-410. doi: 10.1002/ana.24087
51. Nijboer CH, Heijnen CJ, Groenendaal F, May MJ, van Bel F, Kavelaars A. Strong neuroprotection by inhibition of NF-kappaB after neonatal hypoxia-ischemia involves apoptotic mechanisms but is independent of cytokines. *Stroke.* 2008; 39(7): 2129-2137. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.504175
52. Golubev AM, Moskaleva EY, Severin SE, Vesnyanko TP, Kouzovlev AN, Alkadarsky AS, et al. Apoptosis in critical conditions. *Obshchaya reanimatologiya.* 2006; 2(6): 184-190. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2006-6-184-190
53. Obermann-Borst SA, Isaacs A, Younes Z, van Schaik RH, van der Heiden IP, van Duyn CM, et al. General maternal medication use, folic acid, the MDR1 C3435T polymorphism, and the risk of a child with a congenital heart defect. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204(3): 236.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2010.10.911
54. Nijboer CH, Heijnen CJ, van der Kooij MA, Zijlstra J, van Velthoven CT, Culmsee C, et al. Targeting the p53 pathway to protect the neonatal ischemic brain. *Ann Neurol.* 2011; 70: 255-264. doi: 10.1002/ana.22413
55. Strom E, Sathe S, Komarov PG, Chernova OB, Pavlovskaya I, Shyshynova I, et al. Small-molecule inhibitor of p53 binding to mitochondria protects mice from gamma radiation. *Nat Chem Biol.* 2006; 2(9): 474-479. doi: 10.1038/nchembio809
56. Svedin P, Hagberg H, Savman K, Zhu C, Carina Mallard C. Matrix metalloproteinase-9 gene knock-out protects the immature brain after cerebral hypoxia-ischemia. *J Neuroscience.* 2007; 27(7): 1511-1518. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4391-06.2007

57. Stanley SA, Sauer J, Kane RS, Dordick JS, Friedman JM. Remote regulation of glucose homeostasis in mice using genetically encoded nanoparticles. *Nat Med.* 2015; 21(1): 92-98. doi: 10.1038/nm.3730

58. Tabuchi TM, Rechtsteiner A, Jeffers TE, Egelhofer TA, Murphy CT, Strome S. Caenorhabditis elegans sperm carry a histone-based epigenetic memory of both spermatogenesis and oogenesis. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 4310. doi: 10.1038/s41467-018-06236-8

Сведения об авторах

Притыко Андрей Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ Научно-практический центр специализированной помощи детям имени Н.В. Воино-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: npcprakt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8899-4107>

Чебаненко Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением общей психоневрологии ГБУЗ Научно-практический центр специализированной помощи детям имени Н.В. Воино-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: npcprakt@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8344-500X>.

Соколов Павел Леонидович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела лучевой диагностики ГБУЗ Научно-практический центр специализированной помощи детям имени Н.В. Воино-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: psok.sci@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>

Зыков Валерий Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии детского возраста ГБОУ ДПО РМАПО МЗ России, e-mail: rmapo@rmapo.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1401-5479>

Климчук Олег Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий отделом лучевой диагностики ГБУЗ Научно-практический центр специализированной помощи детям имени Н.В. Воино-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: klimcuko@mail.ru

Канивец Илья Вячеславович – кандидат медицинских наук, врач-генетик, руководитель отдела генетики медико-генетического центра «Геномед», <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>

Information about the authors

Andrey G. Prityko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of the Scientific-Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voino-Yasenetsky of Department of Healthcare of Moscow, e-mail: npcprakt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8899-4107>

Natalya V. Chebanenko – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of General Psychoneurology, Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voino-Yasenetsky of Department of Healthcare of Moscow, e-mail: npcprakt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8344-500X>

Pavel L. Sokolov – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Department of Radiation Diagnostics, Scientific-Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voino-Yasenetsky of Department of Healthcare of Moscow, e-mail: psok.sci@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>

Valery P. Zykov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Children Neurology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: rmapo@rmapo.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1401-5479>

Oleg V. Klimchuk – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Radiation Diagnostics, Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voino-Yasenetsky of Department of Healthcare of Moscow, e-mail: klimcuko@mail.ru

Ilya V. Kanivets – Cand. Sc. (Med.), Geneticist, Head of the Genetics Department of the Genomed Medical Genetic Center, <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>

Статья получена: 06.02.2019. Статья принята: 18.04.2019. Статья опубликована: 26.06.2019.
Received: 06.02.2019. Accepted: 18.04.2019. Published: 26.06.2019.