

# НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

Гайсина Л.З., Гайнетдинова Д.Д., Хакимова Р.Ф.

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, кафедра клинической иммунологии с аллергологией, г. Казань

**Резюме.** Рассмотрены нейроиммунологические подходы в понимании патогенеза детского церебрального паралича. Показано участие факторов иммунной системы и цитокиновой регуляторной сети (фактора некроза опухолей альфа, интерлейкинов) в развитии патологических процессов у больных с перивентрикулярной лейкомаляцией с исходом в ДЦП. Проанализирована избирательная цитотоксическая активность TNF $\alpha$  при длительном хроническом процессе. Представлена роль иммунопатологических процессов в развитии цитогенетических перестроек в клетках периферической крови.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, перивентрикулярная лейкомаляция, нейроиммунологические механизмы, фактор некроза опухоли, цитокины.

Gaysina L.Z., Gaynetdinova D.D., Khakimova R.F.

## NEUROIMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PATHOGENESIS IN CHILDREN'S CEREBRAL PALSY

**Abstract.** Present review article considers neuroimmunological issues in pathogenesis of infantile cerebral paralysis (ICP). Various factors of immune system and cytokine regulation network (including TNF $\alpha$ , interleukins) have been shown to participate in development of pathological events in patients with periventricular leukomalacia which result into evolving ICP. Selective cytotoxic activity of TNF $\alpha$  was analyzed as a factor in development of continuous chronic process. A role of immunopathological events for development of cytogenetic rearrangements in peripheral blood cells is proposed. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 2-3, pp 115-120)

**Keywords:** infantile cerebral palsy, periventricular leukomalacia, neuroimmunologic mechanisms, tumor necrosis factor alpha, cytokines.

Термин «детский церебральный паралич» (ДЦП) был утвержден в 1958 г. как «непрогрессирующее заболевание головного мозга, поражающее те его отделы, которые ведают движением и положением тела, приобретающимися на ранних этапах развития головного мозга [3, 10]. В 1983 г. Л.О. Бадалян предложил называть ДЦП дизонтогенетическими постуральными дискинезиями, т.к. поражение нервной системы при ДЦП представляет собой не «поломку» уже готового механизма, а задержку или искажение развития головного мозга [18]. Хотя тер-

мин «ДЦП» и не отражает сущности имеющихся при этом заболевании нарушений, его широко используют в мировой литературе, и другого понятия, всесторонне характеризующего данные патологические состояния, до настоящего времени не предложено. Согласно результатам популяционно-эпидемиологических исследований, частота ДЦП составляет 1,9-2,7 случаев на 1000 детей [3, 16, 31], однако существуют единичные публикации и о более высокой распространенности заболевания – до 10 на 1000 новорожденных [27].

ДЦП – полиэтиологическое заболевание. Несмотря на активное изучение заболевания, патогенез ДЦП до настоящего времени остается неизученным. Исследования последних лет изменили представление о ДЦП как о стационарном резидуальном состоянии, и многими авторами доказан текущий характер патофизиологических процессов в центральной нервной системе при данной болезни [16, 17, 24]. Появились данные о су-

### Адрес для переписки:

Гайсина Лейсан Закиевна,  
ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»,  
Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики  
420012, Россия, Татарстан, г. Казань,  
ул. Бутлерова, 49.  
E-mail: lisenok\_af@list.ru

ществовании в патогенезе ДЦП активных патофизиологических процессов, таких как выраженная нестабильность генома и активация свободно-радикальных процессов [1, 7].

**Целью данной работы** явилось изучение литературы лишь с нейроиммунологических позиций патогенеза ДЦП.

В патогенезе ДЦП, наряду с непосредственным поражением моторной зоны коры головного мозга, подкорковых образований и пирамидного тракта, большое значение имеет поражение перивентрикулярной области [4, 6, 22, 28]. С ней связаны митоз и миграция нейронов к месту назначения в коре и ядерных структурах, аксональный синаптогенез с клетками – мишенями, дендритное ветвление и формирование функциональных систем. И.А. Скворцов и Н.А. Ермоленко отмечают, что перивентрикулярная область имеет важное значение в нормативном и патологическом нейроонтогенезе, выполняет матричную, формообразующую функции, обеспечивает структурное и функциональное созревание мозговых структур и, главное, на протяжении всего нейроонтогенетического пути осуществляет поддержание иммунной и трофической стабильности в мозге [18]. Наиболее часто встречающейся патологией перивентрикулярной области является перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) [6, 16, 22, 25]. Так, по данным Е.П. Ониангет, ДЦП развивается в 69-93% случаев при ПВЛ, регистрируемой нейросонографически [14]. Развитие ПВЛ реализуется через три основных механизма: гипоксически – ишемический – через блокаду работы несовершенных механизмов клеточного митохондриального окисления; глутаматный – за счет нарушения процессов миелинизации предшественников олигодендроцитов и повреждения последних; цитокиновый – за счет провокации реакций свободнорадикального окисления, приводящего к гибели клеток белого вещества головного мозга [4, 5, 6, 15, 16, 22, 24, 28]. Проведенные патоморфологические исследования доказывают, что у детей с ПВЛ одновременно обнаруживаются очаги, находящиеся на разных стадиях формирования лейкомаляции [6]. Существует мнение о процессуальности патологических изменений структур перивентрикулярной области мозга, инициированных во внутриутробном периоде различными воздействиями, прежде всего, гипоксией, продолжающейся в течение всего периода детства [18].

Высказывается мнение, что патология перивентрикулярной области в некоторых случаях может рассматриваться как текущий, возможно, иммунопатологический процесс, препятствующий выздоровлению ребенка, эффективности медикаментозной терапии заболевания [6, 16].

Ряд исследователей патогенеза ДЦП высказывают мнение о формировании заболевания не только в исходе ПВЛ, но и (у части пациентов) на фоне явлений прогрессирующего ПВЛ, возникающей вследствие подострого или хронического процесса тканевого некроза на фоне аутосенсibilизации организма внутримозговым антигеном, и возникновением так называемого воспалительного синдрома аутоаллергической природы [16, 17]. Исследования динамики морфологических изменений при нейровизуализации (НСГ, КТ и МРТ головного мозга), биохимических показателей и клинической симптоматики в постнатальном периоде подтверждают, что при ДЦП отмечается процессуальность процессов в ткани мозга, и, следовательно, течения болезни с включением аутоиммунных механизмов, продукции цитокинов и других иммунологических медиаторов, поддерживающих текущий процесс [7, 8, 15].

В последние годы наиболее активные исследования нейроиммунных механизмов, лежащих в основе формирования ДЦП проведены Семеновым А.С. и соавт. [15]. У больных 4-16 лет с поздней резидуальной стадией ДЦП авторы выявили антимозговые антитела в периферической крови, образующиеся, по мнению исследователей, в ответ на поступление мозговых антигенов (в частности белка S-100, основного белка миелина, альфа-2-гликопротеина, РНК и ДНК-продуктов распада) в результате деструкции нейронов и инициирующие аутоиммунный процесс. Непосредственной параллели между клиническими проявлениями заболевания и уровнем перечисленных антител не обнаружено, однако отклонения у больных уровня антител по сравнению со здоровыми являются достаточно значимыми [15].

В центральной нервной системе иммунная система представлена тремя морфологически и функционально отличающимися клеточными факторами: 1) лимфоидные клетки спинномозговой жидкости; 2) нелимфоидные клетки нервной ткани – микроглия, астроциты, олигодендроциты; 3) клетки эндотелия мозговых сосудов. Активированные ишемическим процессом микроглиальные клетки индуцируют и поддерживают воспалительную реакцию в очаге ишемии, что в конечном итоге ведет к отсроченным нейрональным потерям [18, 21, 29]. Вещества, обуславливающие в очаге ишемии как повреждение, так и систему поддержки жизнеспособных клеток, представлены широким спектром регуляторных пептидов, включающих в том числе и цитокины [17]. С учетом вышеперечисленных позиций, у больных ДЦП наиболее вероятным генератором эндомутагенов, провоцирующих оксидантный стресс и цитогенетические нарушения

в клетках периферической крови, может выступать иммунопатологический процесс.

В работах Кафановой М.Ю. (2006) по изучению компенсаторных возможностей детей, страдающих гемипаретической формой ДЦП проведена оценка параметров иммунного статуса, свидетельствующий о количественной и функциональной дезорганизации различных звеньев иммунного статуса у обследованных лиц [12]. В частности, у больных регистрируется количественный дефицит циркулирующих В-лимфоцитов и выраженный дефект пролиферативной активности Т-клеток, который предположительно может являться следствием длительного и вялотекущего патологического процесса, приводящего, по мнению автора, к декомпенсации функционального резерва защитных клеточных реакций [12].

Изучение уровней IgG-аутоантител к антигенам нейроспецифических белков, таких как основной белок миелина,  $\alpha$ -2-гликопротеин и группа белков S-100 в сыворотке крови больных ДЦП, позволило установить, что у больных ДЦП в возрасте 4-16 лет частота выявления аутоантител к изученным нейроспецифическим белкам в крови больных была увеличена в 2,3 раза, а содержание циркулирующих иммунных комплексов достоверно превышало уровень у здоровых лиц (в 1,7 раза) [12, 15]. При этом существенно уменьшались число и функциональная активность Т-лимфоцитов, особенно CD8<sup>+</sup> лимфоцитов. Можно полагать, что выявленное уменьшение количества CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, в норме избирательно тормозящих иммунный ответ на антигены нейроспецифических белков, при ДЦП приводит к активированию аутореактивных клонов, которые, взаимодействуя с клетками глии и эндотелия мозговых сосудов, определяют темпы аутоиммунного поражения мозговой ткани [15].

Цитокинам отводится основная роль в осуществлении бидиректоральной связи между нервной и иммунной системами организма [18, 10, 23]. Особое внимание уделяется исследованию роли отдельных цитокинов в частности, фактору некроза опухолей-альфа (TNF $\alpha$ ) в патогенезе заболеваний [9, 15, 24]. TNF $\alpha$  — это плеiotропный провоспалительный цитокин, выполняющий регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе и воспалении. Основные направления биологической активности TNF $\alpha$ : проявляет избирательную цитотоксичность в отношении некоторых опухолевых клеток; активирует гранулоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, гепатоциты (продукция белков острой фазы), синтез других провоспалительных цитокинов; стимулирует пролиферацию и дифференцировку: нейтрофилов, гемопоэтических клеток,

Т- и В-лимфоцитов; служит одним из медиаторов деструкции тканей, обычной при длительном, хроническом процессе [17, 32, 33]. TNF $\alpha$  синтезируется моноцитами/макрофагами, эндотелиальными, тучными и миелоидными клетками, клетками микроглии. В сыворотке здоровых людей TNF $\alpha$  практически не определяется. Его уровень возрастает при инфицировании, поступлении в организм бактериальных эндотоксинов. TNF $\alpha$  определяется в цереброспинальной жидкости, особенно при воспалительных процессах [18].

Установлено, что провоспалительные цитокины интерлейкин-1 (IL-1) и TNF $\alpha$  ответственны за прогрессирующее повреждение нейронов и являются важными пусковыми факторами в нейропротективной интервенции после острого периода повреждения мозга [5]. Многие цитокины играют двоякую роль, ускоряя или предотвращая гибель апоптотических нервных клеток [9, 32]. Показано, что TNF $\alpha$  имеет отношение к повреждению миелина и олигодендроцитов, может вызвать артериальную гипотензию, которая способствует прогрессированию ишемических повреждений вещества мозга [2, 5, 10, 23, 32, 33]. Вместе с тем высокая концентрация TNF $\alpha$  может играть регулируемую роль [5, 10, 11]. В экспериментах *in vitro* показано, что TNF $\alpha$  способствовал регенерации поврежденных аксонов и защищал культивированные нейроны [5, 10]. В исследованиях Володина Н.Н. и соавт. более высокие значения сывороточной концентрации TNF $\alpha$  отмечаются у детей с более благоприятной неврологической симптоматикой. По мнению авторов, нейропротективные свойства TNF $\alpha$  связаны с участием цитокина в индукции защитных механизмов, приводя к экспрессии Ca<sup>2+</sup> связывающего протеина и K<sup>+</sup>-зависимой супероксиддисмутазы, оберегающих клетку от повреждающего воздействия свободных радикалов и ионов Ca<sup>2+</sup>. С другой стороны, TNF $\alpha$  способствует ремоделированию ткани, повышает экспрессию NGF (фактор роста нервов) и TGF- $\beta$ 1 (трансформирующий фактор  $\beta$ 1), таким образом обеспечивая нейронам трофическую поддержку [5].

В аспекте анализа роли апоптоза в этиологии ДЦП следует отметить влияние воспалительных цитокинов (некоторых интерлейкинов, TNF и др.) на развитие заболевания. О девиации цитокинового профиля по пути Th1-типа (провоспалительного) можно судить по содержанию TNF $\alpha$  [17, 33]. Участие цитокинов в повреждении белого вещества мозга и убыли нейронов представляется закономерным, если учесть, что цитокины, и прежде всего TNF $\alpha$ , активно индуцируют апоптоз. Проникшие в нервную систему активированные Т-клетки, вторично активиро-

ванные макрофаги и клетки микроглии выделяют провоспалительные цитокины интерферон- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), лимфотоксин- $\alpha$  (LT- $\alpha$ ), TNF $\alpha$ , что ведет к развитию ограниченной воспалительной реакции. В этих очагах начинают продуцироваться антитела против собственного миелина (антимиелиновые антитела), концентрация которых быстро возрастает за счет системно образующихся антител, проникающих через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Начинается процесс гибели олигодендроглиоцитов. Увеличивается проницаемость ГЭБ, что способствует усилению аутоиммунных реакций [15, 25].

Многочисленными исследователями ДЦП доказана ведущая роль гипоксии в патогенезе заболевания. В течение последних 15 лет широко изучается состояние иммунной системы, изменение энзиматической активности иммунокомпетентных клеток, нейробиохимические маркеры нейродеструктивных и репаративных механизмов при гипоксии у новорожденных [9]. У ребенка, перенесшего хроническую внутриутробную гипоксию или острую асфиксию в родах при среднетяжелых и тяжелых формах перинатального поражения ЦНС имеют место нарушения проницаемости ГЭБ, вследствие чего в кровоток поступают антигены забарьерных (отделенных от кровотока особым барьером – гематоэнцефалический, гематотестикулярный и др., белки которых в норме не поступают в кровь и являются антигенами для собственного организма) органов и тканей, к которым отсутствует иммунологическая толерантность, что может привести к развитию аутоиммунных реакций. В число таких органов входят мозг, хрусталик глаза, парашитовидные железы, семенники. Показано, что в развитии ПВЛ, а в последующем и ДЦП, присутствует данное патогенетическое звено [15, 17]. Существуют исследования, в которых доказывается влияние перенесенной гипоксии на повышение уровня провоспалительных цитокинов (IFN $\gamma$ , LT- $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) [9, 32]. При динамическом обследовании 101 новорожденного ребенка с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС установлено, что при рождении ребенка наиболее информативными критериями диагностики перинатальных поражений ЦНС являются показатели IL-6 и специфической енолазы, определяемые в сыворотке пуповинной крови. По мнению авторов в возрасте 2-х месяцев диагностическое и прогностическое значение приобретает содержание неоптерина, высокий уровень которого в крови новорожденного ассоциируется с неблагоприятным неврологическим исходом на первом году жизни [9].

Schmitz T. (2008) установил синтез воспалительных цитокинов в мозге и активацию глиаль-

ных клеток в условиях экспериментальной гипоксии у крыс (модели гипоксии у крыс были установлены с использованием каротидной лигатуры и подверганием гипоксии в течение 2-24 ч). После мозговой ишемии у грызунов содержание TNF $\alpha$  в ишемизированной зоне увеличивается в течение 1 ч и сохраняется в течение 4-6 ч в астроцитах и микроглии, затем происходит разрушение цитокинов [33].

Важно подчеркнуть, что иммунопатологические процессы являются фактором, приводящим к деструктивным процессам на уровне генетического аппарата клеток больного. Нарушения генетического аппарата индуцируются многими экзо- и эндогенными факторами. Повышение в организме уровня эндомутагенов происходит в условиях, которые создает патологический процесс. Среди эндогенов-метаболитов можно выделить две наиболее обширные группы мутагенов – свободные радикалы и цитокины [13]. По данным некоторых авторов, уровень повышения концентрации цитокинов и степень активности макрофагов коррелируют с увеличением показателя количества клеток, содержащих микроядра [26]. Образование микроядер свидетельствует не только об активации апоптоза, но и о наличии повреждений хромосом [13]. Следовательно, апоптоз имеет важное значение для развития патологического процесса и может проявляться формированием микроядер. Размеры микроядер показывают наличие причин, лежащих в основе их образования. Согласно литературным данным формирование микроядер крупных размеров наблюдается при патологии митотического деления клеток, а структурные aberrации хромосом влекут за собой образование мелких микроядер. При апоптозе могут регистрироваться микроядра различного размера, что связано с фрагментацией клеточного ядра [13].

Повреждение ДНК клеток в результате окислительного стресса можно рассматривать как один из пусковых механизмов апоптоза. Можно полагать, что механизмы повреждения ДНК иммунокомпетентных клеток на фоне гипоксии являются молекулярно-биохимическими механизмами формирования иммунной недостаточности и развития вторичных иммунодефицитных состояний [9].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что между нервной, эндокринной и иммунной системой существуют множественные связи, которые обеспечивают физиологическую иммунорегуляцию. Нейроиммунные взаимодействия связаны с выполнением одной общей функции – поддержание гомеостаза в организме, что предполагает наличие тесных взаимодействий. Исходя из вышеизложенного, больные ДЦП пред-

ставляют собой особую группу с сочетанным поражением нервной и иммунной систем. До настоящего времени этиология заболевания остается неизученной, и нет ясности в вопросе, какие патогенные факторы и при каких условиях приводят к развитию ДЦП. Актуальность проблемы определяется также необходимостью разработки новых патогенетических подходов к лечению соответствующих больных, с учетом особенностей иммунных нарушений и их возможной роли в патогенезе ДЦП. В то же время специальных исследований, посвященных анализу иммунных нарушений при нестабильности генома у детей, страдающих ДЦП при различной степени тяжести ПВЛ, не индуцированной внутриутробной инфекцией, до сих пор не проводилось. Дальнейшее изучение изменений со стороны нервной и иммунной систем будет способствовать разработке индивидуальных схем ведения и реабилитации больных ДЦП.

## Список литературы

1. Айзатулина Д.В. Процессы свободнорадикального окисления при нестабильности генома у больных детским церебральным параличом с перивентрикулярной лейкомаляцией: Автореф. дис. ... кан. мед. наук. — Казань, 2009. — 24 с.
2. Аутеншлюс А.И., Шкунов А.Н., Иванова О.В., Дегтярова В.Г. Содержание некоторых цитокинов у детей с поражением центральной нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 2003. — № 3. — С. 52-54.
3. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология: практическое руководство. — М.: Триада-Х, 2001. — 638 с.
4. Белоусова Е.Д. Факторы риска, тактика лечения и прогноз судорожного синдрома и эпилепсии у детей с детским церебральным параличом: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2004. — 42 с.
5. Вастьянов Р.С. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста // Успехи физиологических наук. — 2007. — Т. 38, № 1. — С. 39-54.
6. Власюк В.В. Перивентрикулярная лейкомаляция у детей. — СПб.: Геликон Плюс, 2009. — 172 с.
7. Гайнетдинова Д.Д. Нарушение генетического гомеостаза у больных различными формами детского церебрального паралича // Неврологический вестник. — 2005. — Т. XXXVII, Вып. 1-2. — С. 35-40.
8. Гончарова О.В., Баканов М.И., Муталов А.Г. Современные биохимические критерии диагностики перинатальных гипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей // Российский педиатрический журнал. — 2007. — № 4. — С. 13-18.
9. Громада Н.Е. Иммунологические и структурно-метаболические нарушения у доношенных детей с гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы, прогнозирование исходов и оптимизация лечения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Екатеринбург, 2009. — 56 с.
10. Ефремов В.В. Нарушение цитокинового статуса при ишемии головного мозга и его коррекция флогэнзимом // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета: ежеквартальный научно-практический журнал. — 2006. — № 2. — С. 58-61.
11. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 21. — С. 10-17.
12. Кафанова М.Ю. Клинико-иммунологические аспекты клеточной терапии детского церебрального паралича: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. — 20 с.
13. Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность / Н.Н. Ильинских, В.В. Новицкий, Н.Н. Ванчугова, И.Н. Ильинских; Том. мед. ин-т. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1992. — 271 с.
14. Ониангет Е.П. Перивентрикулярная лейкомаляция: факторы риска возникновения, выживаемость и мониторинг развития детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 2006. — 22 с.
15. Семенов А.С., Скальный А.В. Иммунопатологические и патохимические аспекты патогенеза перинатального поражения мозга (детский церебральный паралич, алкогольный синдром плода). — СПб.: Наука, 2009. — 368 с.
16. Семенова К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом. — М.: Закон и порядок, серия «Великая Россия. Наследие», 2007. — 616 с.
17. Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TFN- $\alpha$  и патология // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 4-10.
18. Скворцов И.А., Ермоленко Н.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 367 с.
19. Сычева Л.П. Биологическое значение, критерии определения и предметы варьирования полного спектра кариологических показателей при оценке цитогенетического статуса человека // Мед. генетика. — 2007. — Т. 6, № 11. — С. 3-11.
20. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: ру-

ководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.

21. Camacho-Salas A., Cerebral palsy: the concept and population-based registers // *Rev. Neurol.* – 2007. – Vol. 45, N 8. – P. 503-508.

22. Deng W., Pleasure J., Pleasure D. Progress in periventricular leukomalacia // *Arch. Neurol.* – 2008. – N 10. – P. 1291-1295.

23. El-Zein R.A., Schabath M.B., Etzel C.J. Cytokinesis-blocked micronucleus assay as a novel biomarker for lung cancer risk // *Cancer. Res.* – 2006. – Vol. 66, N 12. – P. 6449-6456.

24. Folkerth R.D. Neuropathologic substrate of cerebral palsy // *Child Neurol.* – 2009. – N 12. – P. 40-49.

25. Folkerth R.D. Periventricular leukomalacia: overview and recent findings // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2006. – N 1. – P. 3-13.

26. Gibson C.S., MacLennan A.H., Goldwater P.N., Priest K. The association between inherited cytokine polymorphisms and cerebral palsy // *Obstet Gynecol.* – 2006. – N 3. – P. 1-11.

27. Hemminki K., Li X., Sundquist K. High familial risks for cerebral palsy implicate partial heritable aetiology // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2007. – N 3. – P. 35-41.

28. Kaur C., Ling E.A. Periventricular white matter damage in the hypoxic neonatal brain: role of

microglial cells // *Prog. Neurobiol.* – 2009. – N 4. – P. 264-280.

29. Khwaja O., Volpe J.J. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* – 2008. – Vol. 93, N 2. – P. 153-161.

30. Nelson K.B., Dambrosia J.M., Iovannisci D.M. Genetic polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants // *Pediatr Res.* – 2005. – Vol. 4, N 57. – P. 494-499.

31. O'Callaghan M.E., MacLennan A.H., Haan E.A. The genomic basis of cerebral palsy // *Hum. Genet.* – 2009. – N 1. – P. 49-72.

32. Okazaki K., Nishida A., Kato M., Kozawa K. Elevation of cytokine concentrations in asphyxiated neonates // *Biol. Neonate.* – 2006. – N 89. – P. 183-189.

33. Schmitz T., Chew L.J. Cytokines and myelination in the central nervous system // *Scientific World Journal.* – 2008. – Vol. 2, N 8. – P. 1119-1147.

34. Wood E. The child with cerebral palsy: diagnosis and beyond // *Semin Pediatr Neurol.* – 2006. – Vol. 13, N 4. – P. 286-296.

*поступила в редакцию 28.02.2011  
отправлена на доработку 09.03.2011  
принята к печати 21.03.2011*