

Г.А. Каркашадзе<sup>1</sup>, К.В. Савостьянов<sup>1</sup>, С.Г. Макарова<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>,  
О.И. Маслова<sup>1</sup>, Г.В. Яцык<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

# Нейрогенетические аспекты гипоксически-ишемических перинатальных поражений центральной нервной системы

## Контактная информация:

Каркашадзе Георгий Арчилович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением когнитивной педиатрии НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: karkga@mail.ru

Статья поступила: 14.10.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Нейрогенетика представляет собой бурно развивающуюся молодую науку, которая вносит существенный вклад в общепринятую концепцию развития мозга в норме и патологии. Благодаря этому ученые не только могут расставить новые акценты в традиционные представления о происхождении заболеваний, но и полностью пересмотреть свой взгляд на проблему развития патологии. Так появились новые данные о нейрогенетике перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС). Генетические факторы в разной степени влияют на гипоксически-ишемические перинатальные поражения ЦНС, из них наиболее изученным остается детерминация недоношенности. Тем не менее появляется все больше данных о значимых эпигенетических механизмах регуляции нейроэкспрессии, вызываемых гипоксией, нарушением питания беременной, стрессами, курением, приемом алкоголя, наркотиков, которые либо напрямую повреждают развивающийся мозг, либо формируют мозговой фенотип, чувствительный к перинатальному поражению ЦНС. Новые данные заставляют менять подходы к профилактике перинатальных поражений ЦНС.

**Ключевые слова:** гипоксически-ишемические перинатальные поражения мозга, новорожденные, перинатальные поражения мозга, нейрогенетика, нейрогенетика недоношенности, эпигенетика недоношенности, эпигенетика перинатальных поражений мозга.

(Для цитирования: Каркашадзе Г.А., Савостьянов К.В., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Маслова О.И., Яцык Г.В. Нейрогенетические аспекты гипоксически-ишемических перинатальных поражений центральной нервной системы. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (5): 440–451. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1618)

## ВВЕДЕНИЕ

В детской неврологии особый интерес представляет раздел нейробиологии, изучающий развитие мозга в онтогенезе. В первой половине XX века педиатры и

неврологи рассматривали болезни нервной системы, в т.ч. перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС), традиционно с точки зрения повреждения мозга и восстановления его функций. С конца

George A. Karkashadze<sup>1</sup>, Kirill V. Savostianov<sup>1</sup>, Svetlana G. Makarova<sup>1, 2</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>,  
Olga I. Maslova<sup>1</sup>, Galina V. Yatsyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

## Neurogenetic Aspects of Perinatal Hypoxic-Ischemic Affections of the Central Nervous System

Neurogenetics is a thriving young science greatly contributing to the generally accepted concept of the brain development in health and disease. Thereby, scientists are not only able to highlight new key points in traditional ideas about the origin of diseases, but also to completely rethink their view on the problem of pathology development. In particular, new data on neurogenetics of perinatal affections of the central nervous system (CNS) has appeared. Genetic factors in varying degrees affect perinatal hypoxic-ischemic CNS affections. Prematurity determination stays the most studied among them. Nevertheless, there is increasing evidence of significant epigenetic regulations of neuro-expression caused by hypoxia, malnutrition of a pregnant woman, stress, smoking, alcohol, drugs that either directly pathologically affect the developing brain, or form a brain phenotype sensitive to a perinatal CNS affection. New data obliges to change the approaches to prevention of perinatal CNS affections.

**Key words:** perinatal hypoxic-ischemic brain affections, newborns, perinatal brain affections, neurogenetics, prematurity neurogenetics, prematurity epigenetics, epigenetics of perinatal brain affections.

(For citation: Karkashadze George A., Savostianov Kirill V., Makarova Svetlana G., Namazova-Baranova Leyla S., Maslova Olga I., Yatsyk Galina V. Neurogenetic Aspects of Perinatal Hypoxic-Ischemic Affections of the Central Nervous System. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (5): 440–451. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1618)

второй половины XX века появились представления о социальном аспекте развития ребенка, и детская неврология обогатилась свежими подходами и разработками новых психологических дисциплин [1–4]. С конца 90-х гг. актуальны современные достижения в изучении наследственных механизмов деятельности нервной системы.

**Нейрогенетика** — сравнительно молодая наука на стыке генетики, молекулярной биологии и биологии развития мозга — является своего рода «локомотивом» развития современной нейробиологии. Подобно тому, как геном и транскриптом программируют и реализуют подавляющее большинство физико-биохимических процессов, лежащих в основе нейроонтогенеза, нейрогенетические достижения запускают цепь новых исследований в области развития мозга человека. Мотивом таких нейробиологических исследований в глобальном смысле выступает решение двух групп фундаментальных вопросов: каким образом метагеном участвует в развитии мозга и какие процессы запускают и контролируют это развитие. Собственно говоря, вся современная нейробиологическая парадигма сводится к вопросу взаимодействия врожденных и приобретенных факторов в процессе развития мозга.

Безусловно, генетика в целом за последние полвека совершила гигантский скачок, вооружив медицину высокотехнологичными методами диагностики, в т. ч. пренатальной; терапией генно-инженерными биологическими препаратами, выявлением фармакочувствительности и фармакорезистентности к медикаментам и др. Благодаря международному проекту «Геном человека» был отсеквенирован геном *Homo sapiens*, т. е. определен порядок расположения нуклеотидов во всех молекулах ДНК на всех хромосомах [5], что дало толчок к проведению полногеномных исследований нервно-психических заболеваний, в т. ч. детского возраста.

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙРОГЕНЕТИКИ

### Молекулярные механизмы развития заболеваний

К настоящему моменту в результате массива исследований отдельных генов патогенные генетические мутации обнаружены почти при всех уточненных наследственных неврологических состояниях. Постепенно прояснилось, что для некоторых из них характерна полигенная и даже многофакторная природа. Это приближает нас к расшифровке молекулярных механизмов развития заболеваний. Так, например, хорошо известно, что перинатальные поражения ЦНС являются одним из ведущих этиопатогенетических факторов формирования синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Главными конкурентными факторами рассматриваются генетические: считается, что примерно в 40% случаев СДВГ обусловлен генетической природой. При этом не выявлено какой-либо одной этиологической мутации, инициирующей заболевание, — напротив, обнаружено множество патогенных либо условно-патогенных вариантов в различных генах. Эти гены кодируют различные звенья нервно-психических процессов: структуру цитоскелета, нейрометаболизм, факторы синаптической передачи, метаболизм нейротрансмиттеров, полипептидов, ферментов и даже сигнальных молекул обучения. Любой патогенный вариант может привести к развитию СДВГ в эксперименте на животных, но на практике не удается показать, что этот же вариант определяет наличие СДВГ у ребенка. По-видимому, нейрофизиологические нарушения, вызванные одной мутацией, регулируются и компенсируются. А в случае, когда полиморфные

варианты обнаруживаются у больных — не очевидно, что именно они первичны: полиморфизм нейронального генома представляет собой достаточно обыденное явление [6] и может служить реакцией на те или иные патологические процессы. Не стоит забывать и о популяционном полиморфизме генома — различиях для разных рас, природно-климатических зон, этносов, стран. Таким образом, применительно к СДВГ говорят о полигенном характере заболевания и рассматривают более тысячи возможных патологических комбинаций генома, что практически не помогает определению генетических маркеров заболевания в клинической практике [7]. Даже для таких, казалось бы, известных структурно-функциональных единиц наследственности, как «ген речи» *FOXP2*, до настоящего времени не определено место в клинической диагностике речевых расстройств: например, одно из последних исследований не выявило нейроанатомических изменений при мутациях этого гена [8].

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

Классическая схема экспрессии генов предполагает, что информация в геноме в виде двухцепочечной молекулы ДНК приводит к прямой экспрессии белков путем транскрипции ДНК в матричную РНК в ядре клетки, которая затем транслируется с образованием белка. Однако простая экспрессия белка встречается крайне редко, поскольку сопряжена, как правило, с огромным количеством регуляторных процессов. В результате недавнего исследования удалось выделить 315 пар транскрипционных факторов, которые всегда работают вместе [10]. Кроме того, необходимо учитывать, что все основные нервно-психические процессы контролируются прямо или косвенно множеством генов. Соответственно, если мутация не касается критичных для жизни генов, существует предостаточно факторов, способных ограничить экспрессию или компенсировать потенциально негативное влияние такой мутации на функции мозга. В целом, полиморфизм нейронального генома, как показало одно из объемных исследований последнего времени [6], — довольно распространенное явление. При помощи метода секвенирования генома единичных клеток учеными из медицинского института Говарда Хьюза (Howard Hughes Medical Institute) были проанализированы геномы 36 нейронов, взятых из головного мозга 3 посмертных доноров. Было установлено, что геном единичного нейрона содержит более тысячи мутаций, которые не являлись при этом следствием нарушений копирования ДНК. Большинство мутаций обнаружили свою уникальность: они фиксировались в одном нейроне, и лишь немногие из них присутствовали в нескольких клетках разных областей головного мозга, что указывало на их образование в процессе гаметогенеза. Большинство мутаций не приводило к заболеваниям, так как в других нейронах гены в этих точках не были изменены. Таким образом, чем совершенней становятся нейрогенетические исследования, тем очевидней проступает сложность и труднопрогнозируемость интерпретации экспрессии генов, в т. ч. мутировавших в мозге человека. Это стало еще более очевидным с открытием роли процесса метилирования ДНК.

Метилирование способно менять активность отдельных участков ДНК, включая и выключая их, влияя, таким образом, на их экспрессию. Открытие метилирования

дало толчок к развитию эпигенетики — разделу генетики, который исследует изменения активности генов. Из всех эпигенетических механизмов модификация молекулы ДНК имеет наибольшее прикладное значение, поскольку напрямую бывает связана не только с составом пищевого рациона, но и с работой мозга, эмоциональным фоном человека или другими внутренними и внешними факторами. Клинические наблюдения показали возможную взаимосвязь факторов внутренней и внешней среды, начиная с физических (голод, свет, температура и др.) и заканчивая социальными (воспитательное воздействие родителей и др.), с реализацией определенной генетической программы. Таким образом, в свете упомянутой выше нейробиологической парадигмы эпигеномика стала одним из важных направлений биологического поиска. Вскоре выяснилось, что метилирование не только регулирует активность ДНК, но и может вызывать мутации в генах. Это позволило обозначить два эпигенетических механизма, важных с точки зрения клиницистов:

- 1) регуляция текущей активности генов;
- 2) наследование и закрепление в потомстве возникших изменений генома.

### **Генетическая предрасположенность**

Вопрос вклада врожденного и приобретенного в развитие мозга всегда являлся актуальной дискуссионной темой среди ученых. Новые работы все больше углубляют знания в этой области. Так, недавний метаанализ [11], направленный на поиск ассоциаций, где участники ( $n = 53\,949$ ) проходили несколько различных когнитивных тестов, показал 13 вариантов геномных однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с тремя геномными регионами, ответственными за когнитивный фенотип. В крупнейшем мультицентровом исследовании в рамках проекта ENIGMA (проанализировано более 30 000 результатов сканирования мозга и генома людей, проживающих в 35 странах) выявлено 8 распространенных генетических мутаций, которые стоят за процессом старения и атрофии мозга [12]. Таким образом, имеются значительные продвижения в детализации участия генов в таких сложных синтетических функциях мозга, как познавательная деятельность.

С другой стороны, получены новые данные о соотношении врожденного и приобретенного в базовых механизмах развития мозга. В одном из масштабных генетических исследований [13], проведенных недавно в Великобритании, приняли участие 6653 пары близнецов (2362 пары были однояйцевыми, 2155 пар — двояйцевыми одного пола, 2136 пар — двояйцевыми разного пола), а также их родители. Полученная база данных включала значения 83 параметров, которые относились к девяти разным доменам: интеллект, мотивация к образованию, личные качества характера (экстраверсия, оптимизм, сила воли, самочувствие (счастье, удовлетворенность жизнью), проблемы с поведением по оценке детей и по версии родителей, здоровье по оценке детей, условия в школе и дома по оценке детей. Также оценивалась учебная успешность по результатам национальных экзаменов GCSE после окончания средней школы. Как показало исследование, генетическая наследуемость результативности обучения составляет 62%, а интеллекта — 58%. Хотя авторы некоторых работ и ставят под сомнение такое соотношение, настаивая на близком к абсолюту вкладе генетики [14], большинство специалистов склонно рассматривать близким к истине соотношение между генетическими и внешнесредовыми факторами в формировании интеллекта как 60/40 или 50/50.

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

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

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

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

ных с высоким риском преждевременных родов [27]. Чуть позднее, в 2014 г., немецкие ученые установили связь преждевременных родов с полиморфизмом *rs8192282* гена ребенка, кодирующего рецептор интерлейкина 6, отвечающего за иммунную сигнализацию [28]. Исследование R. Romero и соавт. [25] продемонстрировало, что полиморфизм *rs8192282* является частью гаплотипа, состоящего из полиморфных маркеров генов, которые могут модулировать воспалительный процесс в организме. Недавний обзор литературы [29] показал, что с преждевременными родами было ассоциировано 189 однонуклеотидных полиморфизмов в 84 генах. Метаанализ этих исследований обнаружил связь ряда материнских генов рецептора антагониста интерлейкина 1, гамма-интерферона (вовлечены в иммунные процессы), бета-2 адренорецептора (G-протеинсвязывающий рецептор), фактора 2 (коагуляция) с прекращением вынашивания на сроке до 37-й нед гестации. С преждевременными родами ассоциируется и полиморфизм в гене фактора 2 самого ребенка. Однако, в целом, многочисленные исследования по поиску генов-кандидатов с учетом знаний биологических механизмов недоношенности не привели к уверенной воспроизводимости результатов в сравнительных когортах и пока не смогли оказать существенного влияния на целостное понимание этиологии спонтанных преждевременных родов, хотя и определили ряд патогенетических путей [25]. Поэтому следующая волна генетических исследований была основана на качественно иных методах, хотя, справедливости ради, следует сказать, что исследования по поиску ассоциаций с генами-кандидатами не утратили своей актуальности [30–32].

**Полногеномные исследования.** Речь идет о полногеномных исследованиях, которые в силу понятных причин стали проводиться относительно недавно, поэтому к настоящему времени имеется лишь несколько публикаций на эту тему. Ученые Йельского университета (США) опубликовали данные первого полногеномного исследования матерей и их детей при спонтанных преждевременных родах (более 900 материнских и 900 детских геномов) [33]. Для нескольких материнских полиморфных маркеров была выявлена ассоциация с высоким риском спонтанных преждевременных родов, из них наиболее строгой оказалась ассоциация с *rs17053026*, расположенного на хромосоме 3. Два полиморфных маркера генома новорожденных также достигли порога достоверности, в т.ч. *rs17527054* на хромосоме 6p22. Однако ученым не удалось воспроизвести эти результаты на проверочной когорте. Чуть ранее другие американские исследователи проанализировали геномы матерей с преждевременными родами из имеющихся в их базе данных проекта GENEVA [34]. Была выявлена ассоциация лишь одного полиморфизма со спонтанными преждевременными родами, однако пока непонятно, каким образом он оказывает на это влияние, поскольку находится в межгенной области. В этой же работе ученые провели анализ патогенетических путей и установили, что к преждевременным родам могут приводить 30 патомеханизмов, инициированных генами. Это дало основание предположить, что основной путь генетического детерминирования преждевременных родов представляет собой взаимодействие множества генов. Возможно, этим определяется разнообразие и неоднозначность результатов поиска одиночных генов-кандидатов в условиях популяционного полиморфизма. В одной из работ также было проведено сравнение полиморфизма геномов между афроамериканской и европеоидной популяциями и определена хромосомная область 7q21–7q22, содержащая гены,

участвующие в метаболизме, воспалении, регуляции кальция и коллагена, которые могут иметь отношение к преждевременным родам. Исследователи предполагают, что различия в этих генах и обуславливают высокий процент преждевременных родов у женщин афроамериканского происхождения [35]. Обсуждая первые работы в области полногеномных исследований, авторы и обзоры отмечают, что результаты свидетельствуют о наличии генетической предрасположенности, однако для получения большей информативности необходимо видоизменить методологию двумя возможными путями: увеличением масштаба исследований за счет роста количества участников либо изменением качественного состава участников путем отбора их из числа семейно-наследуемых преждевременных родов [16, 36].

В последнем направлении проведены исследования финскими учеными, охватившими 7 семей из Лапландии — региона, где сохраняется относительная генетическая однородность, в которых было как минимум по двое спонтанных преждевременных родов. В первой работе проведен полногеномный анализ и показана ассоциация полиморфизмов в хромосомной области 15q26.3 у младенцев, родившихся преждевременно. Эта область включает ген, который кодирует инсулиноподобный фактор роста 1 [19]. В последующем исследовании на этой же когорте получена связь с преждевременными родами хромосомной области Xq13.1 у младенцев, содержащей гены, которые кодируют андрогенные рецепторы (AR) и гамма-субъединицу рецептора интерлейкина 2 (IL2RG). Им не удалось воспроизвести результат на независимой выборке, но было установлено, что большое число CAG-повторов ( $\geq 26$ ) в гене AR ребенка ассоциируются с более высоким риском спонтанных преждевременных родов [32]. Однако в этих исследованиях не было выявлено ассоциации преждевременных родов с материнскими генами.

Так как генетические исследования еще не определили точные генетические варианты и гены повышенного риска преждевременных родов, объясняющие их этиологию, возникло предположение, что эту роль играют эпигенетические механизмы [37]. Как и следовало ожидать, в этом направлении появились экспериментальные работы на животных. В работе канадских авторов, опубликованной в 2014 г., изучалось влияние материнского стресса на преждевременные роды путем воздействия на беременных мышей стрессорными факторами в трех поколениях [38]. Было показано, что стресс в предыдущих поколениях можно связать с более короткой беременностью в результате изменения экспрессии микроРНК. Полученные данные демонстрируют, что семейный анамнез может программировать центральные и периферические пути, регулирующие сроки беременности у матерей и состояние здоровья новорожденных. Через год американские ученые опубликовали исследования метилирования ДНК матерей и их детей в афроамериканской популяции со спонтанными преждевременными родами. Всего определено 5172 CpG-сайта, предположительно вовлеченных в эпигенетические механизмы преждевременных родов. Основным результатом заключался в том, что метилирование CpG-сайтов в 57 генах является уникальным именно для группы преждевременных родов. CpG-сайты, совпадающие у матери и плода, эпигенетически обогащаются влиянием метаболизма сердечно-сосудистой и иммунной систем [39].

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

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

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

#### **Влияние микробиома на генотип человека**

Современные исследования, синтезирующие передовые молекулярные микробиологические и генетические методики, привели к открытию такого явления, как влияние микробиома на генотип человека. После того, как стало ясно, что полость матки не стерильна, как считалось ранее, а колонизирована самыми различными микроорганизмами, многие стали относить этот факт к причине преждевременных родов [40, 41]. В связи с этим в настоящее время разрабатывается «гипотеза преждевременных родов как полимикробной болезни» [42]. В частности, такие бактерии, как *Ureaplasma sp.* и *Fusobacterium sp.*, обнаруживались в матке в значительной степени при неблагоприятных исходах беременности [42]. Предположительно маточный микробиом может вызывать эпигенетические регуляции, приводящие к преждевременным родам.

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

Эпигенетические механизмы, такие как метилирование/деметилирование ДНК, модификации гистонов и микроРНК, существенно влияют на нейроэкспрессию генов, регулируя таким образом развитие нейронов и сосудов головного мозга. В период внутриутробного онтогенеза условия окружающей среды (гипоксия и др.) могут влиять на развитие нейронов и ткани мозга на молекулярном уровне, стимулируя различные эпигенетические модификации и, следовательно, повышая частоту развития неврологических нарушений у новорожденных. Некоторые исследователи предполагают, что эпигенетические модификации являются основным механизмом, посредством которого ранние факторы окружающей среды в течение эмбрионального развития регулируют экспрессию геномной информации и воз-

действуют на фенотипическое развитие в более позднем возрасте, формируя, в частности, чувствительность к перинатальным поражениям ЦНС [43].

#### **Теория «программирования»**

Близко к этому рассматривается теория «программирования развития здоровья и болезни» (Developmental programming of health and disease). Впервые идею о программировании чувствительного фенотипа высказал в 2001 г. британский эпидемиолог Дэвид Беркер, который ранее акцентировал внимание на связи между массой тела новорожденных и рядом заболеваний взрослого возраста [44, 45]. Действительно, появилось множество доказательств, указывающих, что неблагоприятная среда ребенка в период его пренатального развития, проявляющаяся в основном задержкой внутриутробного роста, тесно связана с повышенным риском развития гипертонии, ишемической болезни сердца, резистентности к инсулину, диабета 2-го типа, центрального ожирения, гиперлипидемии, а также нервно-психических расстройств в зрелом возрасте. Внешние сигналы могут передаваться от матери к ребенку, воздействуя на конкретные уязвимые ткани в его чувствительной стадии развития, модулируя нормальную траекторию развития, перепрограммируя структуру и функции нейрональных ансамблей, снижая их стрессоустойчивость и повышая восприимчивость к болезням в перинатальный и постнатальные периоды жизни. Такие процессы перепрограммирования могут определяться несколькими факторами, включая возраст, гестационный срок, способ воздействия и характер стрессора, а также органспецифические метаболические процессы. Генетические особенности, эпигенетические модификации и центральные медиаторы стресса, такие как глюкокортикостероиды, могут лежать в основе подобной фенотипической пластичности [46]. К настоящему времени сформировано понятие о пренатальном программировании таких психических отклонений, как СДВГ, аутизм, шизофрения, депрессия и пр. [47]. При этом гипоксически-ишемические энцефалопатии новорожденных являются первыми по времени развертывания патологическими состояниями, связанными с программированием развития нервных болезней [48].

**Пренатальная гипоксия/ишемия.** В качестве ведущего фактора программирования развития здоровья и болезни рассматривается пренатальная гипоксия/ишемия. Индуцируемые гипоксией транскрипционные факторы (Hypoxia-inducible factor, HIFs) являются одним из приспособительных механизмов, активированных во время гипоксии/ишемии. Гипоксия стабилизирует HIF-1 $\alpha$  субъединицу, которая связывается с HIF-1 $\beta$  субъединицей и индуцирует транскрипцию генов-мишеней, регулирующих кислородный гомеостаз. Некоторые из этих генов, ассоциированных с регулированием HIF-1, включают эритропоэтин, играющий важную роль в выживании клеток, фактор роста эндотелия сосудов (который активирует эндотелиальные клетки, ведущие к капиллярному прорастанию [49]) и транспортера глюкозы-1 (Glut-1, влияет на клеточный метаболизм глюкозы [50]). HIF играет решающую роль в стимулировании развития сосудов, ангиогенеза и метаболической адаптации в процессе развития головного мозга, что было продемонстрировано в экспериментах методом нокаута генов [51]. Однако, очевидно, экспрессия гена *HIF-1* зависит не только от гипоксии, но и других регулирующих факторов, в т.ч. генетически обусловленных, и поэтому не всегда может быть адекватной гипоксии. В этом случае, а также когда гипоксия/ишемия действует длительно и чрезмерно,

может развернуться каскад транскрипционных и эпигенетических реакций и опосредованных ими структурно-метаболических сдвигов, которые могут знаменовать собой перепрограммирование с высокой готовностью к перинатальному поражению ЦНС. Речь идет о формировании чувствительного к гипоксии/ишемии фенотипа в развивающемся мозге [48]. Процесс адаптации к гипоксии, как уже говорилось, зависит от множества факторов, поэтому варианты развития ситуации в каждом конкретном случае трудно спрогнозировать.

В подтверждение этой гипотезы проведено несколько работ. В частности, было установлено, что в ответ на внутриутробную гипоксию на поздних сроках гестации, в т. ч. связанную с HIF, появляются изменения в начальной экспрессии генов в развивающемся мозге и плаценте: зависимых и непосредственных ранних генов (например, *Fos*, *Jun*, *egr1*, *Bhlhb2*), способствующих апоптозу факторов (например, *Bnip3*, *Dusp1*, *Ier3*) и генов, модулирующих связывания РНК и трансляцию ДНК (например, *Rbm3*, *Tahap2*, *Lig4*, *Rbm12b*) [52]. Позднее было показано, что многие из этих генов (такие как *Bnip3* и *Fos*) являлись мишенями эпигенетических модификаций [53]. Также недавнее исследование американских ученых показало, что эпигенетические модификации рецепторов глюкокортикостероидов (GR) в ответ на гипоксию плода привели к повышению уязвимости головного мозга к гипоксически-ишемическому поражению у новорожденных крыс [54]. Еще одно исследование, проведенное в Китае, показало, что гестационная прерывистая гипоксия повышала тревожность в сексуально-зависимом поведении потомства крыс, которая была связана с деметилизацией ДНК на нескольких конкретных CpG-сайтах гена, кодирующего рецептор кортикотропин-рилизинг гормона 1-го типа в гипоталамусе и паравентрикулярном ядре [55]. Эти исследования показывают, что индуцированные гипоксией эпигенетические механизмы регуляции нейроэкспрессии генов приводят к неблагоприятным последствиям для развивающегося мозга, включая гипоксически-ишемические поражения.

Среди таких механизмов в первую очередь рассматривают упоминаемый выше HIF, особенно HIF-1, который является ключевым медиатором транскрипционных ответов, вызванных гипоксией. HIF-1 $\alpha$  связывается с чувствительными элементами гипоксии в промотерных и усиливающих регионах генов-мишеней, способствуя образованию гипоксически индуцируемого фенотипа [56]. Однако, в свою очередь, экспрессия HIF сама может быть предметом эпигенетических регуляций, причем всех механизмов (метилирования/деметилизации ДНК, модификации гистонов и микроРНК), что было доказано целым рядом последних исследований [57–61]. Кроме того, помимо HIF имеются и другие факторы, вовлеченные в гипоксическую эпигенетическую регуляцию и формирование чувствительного к гипоксии фенотипа. Это, в частности, эритропоэтин 3-усиливающий ген: усиление его метилирования ингибирует экспрессию индуцируемого гипоксией гена эритропоэтина [62]. Также установлено, что эпигенетические факторы ДНК — метилтрансфераза и гистон-ацетилтрансфераза — снижают экспрессию индуцируемого гипоксией гена *BNIP3* — регулятора апоптоза [63, 64].

Гипоксия, как эпигенетический фактор, влияет не только на формирование фенотипа, чувствительного к гипоксически-ишемическому поражению мозга. Также она влияет непосредственно на развитие мозга. Известно, что включаемость образования нейронов-предшественников зависит от уровня кислорода в крови [65]. Метилирование ДНК является критическим фактором

для дифференциации нейронов-предшественников астроцитов и нейронов [66], особенно в середине беременности, когда гены, кодирующие типичные маркеры астроцитов, гиперметилованы [67]. В 2013 г. опубликованы результаты исследования группы ученых из США, изучавшей изменения метилирования ДНК в первичной культуре гиппокампальных нейронов под кратковременным воздействием гипоксии [68]. Был проанализирован транскриптом и установлено, что из 369 генов с дифференцированной экспрессией 225 регулировались в ответ на гипоксию, вероятно, из-за деметилизации. Многие из этих генов зависят от метилирования ДНК и связаны с развитием нейронов и функций ЦНС. Кроме того, за последние 3 года появились работы, показавшие, что экспрессия микроРНК-210, важная для нейронального развития, регулируется также эпигенетической модификацией в условиях гипоксии [69–71]. Несмотря на то, что во многом детали влияния гипоксии на определение судьбы клеток в развивающемся мозге остаются неясными, сам факт этого влияния несомненен. Открытие эпигенетических влияний гипоксии на формирование нейронов и их связей позволяет объяснить механизмы возникновения обширной группы расстройств, которые сопровождаются признаками задержки психического и моторного развития детей без маркеров прямого гипоксически-ишемического, травматического поражения либо инфекционных и обменно-токсических нарушений. Этот механизм максимально реализуем во втором триместре беременности.

Эпигенетические механизмы гипоксии воздействуют также на ангиогенез. HIF-1 является важным регулятором мозговой васкуляризации [72], причем в эксперименте мутация локуса HIF-1 $\alpha$  приводила у эмбрионов как к недостаточности васкуляризации мозга [73]. При этом главной мишенью является фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF). В 2014 г. стало известно, что гипоксия индуцирует и плацентарный фактор роста из семейства VEGF [74]. Установлены эпигенетические механизмы регуляции ангиогенеза — модификации гистона и микроРНК [74, 75]. В связи с этим представляет интерес эксперимент со стереотаксической инъекцией микроРНК-210 в одно полушарие головного мозга мышей [71]. На 4-й неделе в полушарии, куда проводилась инъекция, выявлялись повышенный уровень экспрессии MIR-210, повышенные распространенность эндотелиальных клеток и ангиогенез, а также повышенный уровень нейронов-предшественников в субвентрикулярной зоне. Это исследование демонстрирует, что микроРНК 210 может служить патогенетической мишенью лечения ишемических состояний. Как видно, применительно к эпигенетическим механизмам часто нейрональное развитие регулируется синхронно с ангиогенезом.

**Нарушения питания в период беременности.** Вторым по значимости эпигенетическим фактором перепрограммирования чувствительного к гипоксии и неврологическим заболеваниям фенотипа является нарушение питания матери в период беременности. Причем это касается как недоедания, так перекармливания. Как было показано несколькими работами, материнское недоедание во время беременности вызывает мозговые дисфункции, особенно когнитивные и поведенческие дефициты, сопровождаемые изменениями возбудимости нейронов, а также структурными изменениями в развивающемся и взрослом мозге [76–79]. В 2010 г. британские ученые показали, что при материнском недоедании возникают эпигенетические изменения в генах гипоталамуса, что

ведет к увеличенной экспрессии генов глюкокортикоидных рецепторов (GR) и проопиомеланокортина (POMC) в мозге ребенка, которые, вероятно, вносят свой вклад в программирование предрасположенности человека к ожирению в результате измененного GR регулирования POMC и нейропептида Y, а также в регуляцию приема пищи, расхода энергии и гомеостаза глюкозы [80]. Чуть позже, в 2011 г., в исследовании американских ученых оценено влияние 30% сокращения питательных веществ у матери на ранней стадии созревания плода у бабуинов: показан целый комплекс структурно-метаболических церебральных нарушений развития — подавление нейротрофических факторов, дисбаланс пролиферации клеток и апоптоза, нарушение созревания глиальных клеток и формирования нейронов, понижающие регуляции гена путей онтологического развития и связанных с ним генных продуктов, недостаточная регуляция транскрипции катаболизма мозга. Для гинекологов, неонатологов и педиатров должно быть особенно примечательно, что эти изменения не сопровождались ограничением размеров ребенка или выраженным снижением массы тела матери [81]. Также показано, что недостаточность питания матерей может выборочно уменьшать число нейронов в некоторых регионах гиппокампа, например в CA2, CA4 и DG, но не в CA1 и CA3 [82]. Но помимо эпигенетических имеются и прямые механизмы влияния недостаточного питания матери во время беременности на развивающийся мозг ребенка. В частности, в основном вследствие гипопротеинемии, а также дефицита йода нарушается само созревание структур мозга и нервной ткани [83–85], что сопровождается нарушением сенсомоторных реакций [86]. В дополнение к общим эффектам недостаточности питания отмечаются и частные: в серии работ показано, что дефицит холина во время беременности изменяет нейрогенез и ангиогенез в гиппокампе плода [87–89].

Не только недостаточное питание, но и переизбыток беременных имеет негативное воздействие на развивающийся мозг. Пока недостаточно данных об эпигенетических механизмах, но уже показано, что при высоком содержании жиров в рационе беременных изменяется пролиферация нейронов-предшественников, снижаются апоптоз и дифференцировка нейронов в зубчатой извилине гиппокампа, и, как результат, в нем снижается нейрогенез [90, 91]. На основании изучения микробиоценозов плаценты и амниотических вод в настоящее время формируется научная гипотеза о том, что ряд отклонений в течение беременности и преждевременные роды могут быть рассмотрены с позиций вялотекущего микробного воспаления в полости матки [4]. Таким образом, существует и обратная взаимосвязь — воздействие микробного фактора на самых ранних — антенатальных — этапах формирования иммунного ответа и микробиоты может негативно сказываться на здоровье ребенка и течении беременности и родов.

**Воздействие никотина.** Воздействие никотина на развивающийся мозг во внутриутробном периоде является давно доказанным фактом [92–94]. В первую очередь резко повышается риск спонтанных аборт, преждевременная плаценты, отслойки плаценты, преждевременных родов, мертворождений, внутриутробного ограничения роста, низкой массы тела при рождении, синдрома внезапной смерти младенца [95, 96]. Имеется множество долгосрочных неврологических последствий пренатального воздействия никотина. Эпидемиологические исследования показали высокий риск разнообразных поведенческих нарушений, СДВГ, нарушений памяти и других когни-

тивных процессов, а также высокий риск наркотической зависимости у детей курящих матерей [92, 97, 98]. Такие механизмы пренатального воздействия никотина, как дефицит питания беременной (анорексический эффект), нарушение маточно-плацентарного кровообращения (выделение катехоламинов), активация различных подтипов никотиновых рецепторов ацетилхолина в разных участках мозга, ответственных за программирование временных и пространственных функциональных систем, метаболизм нейротрансмиттеров, модуляции нейронной пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза, в конечном счете, вызывают структурно-морфологические и функционально-организационные нарушения в мозге ребенка [92–94, 96]. В основном рассматривается прямое воздействие никотина на мозг, но в последние 2 года появились, хотя и немногочисленные, экспериментальные исследования эпигенетических механизмов воздействия никотина [99–101]. Согласно наиболее масштабному исследованию на младенцах курящих матерей, проведенному норвежскими учеными в 2014 г., установлены эпигенетические изменения (метилирование ДНК) в областях 110 генов (для 10 из них изменения были подтверждены чуть более ранним исследованием американских ученых), однако не получены данные о связи эпигенетических изменений с патологией нервной системы [102, 103]. Авторы также отметили, что не совпадают зоны эпигенетических изменений у младенцев от курящих матерей и взрослых курильщиков. В чем ценность открытия эпигенетических механизмов воздействия никотина на развивающийся мозг? Во-первых, для возникновения эпигенетических изменений достаточно небольших экспозиций никотина: соответственно, актуально говорить о вреде даже непродолжительного и неинтенсивного курения в период беременности. Во-вторых, эпигенетические влияния никотина на геном в целом ставят вопрос о вреде курения матери для развивающегося мозга ребенка и до беременности, а также о вреде курения отца — такие исследования, видимо, будут проведены в будущем. Особо стоит отметить, что отдельный массив исследований показывает патогенные эффекты именно никотина, а не табачного дыма в целом — и в этом аспекте электронные сигареты с никотином не могут рассматриваться как здоровая альтернатива традиционным сигаретам. Также анализ практики никотинзамещающей терапии у беременных показывает отсутствие доказательств ее эффективности и безопасности с точки зрения защиты ребенка [92, 93].

**Прием алкоголя во время беременности.** Известно, что прием алкоголя во время беременности является безусловным тератогенным фактором, приводящим к фетоалкогольному синдрому; при этом одной из главных мишеней является мозг и нервно-психические функции будущего ребенка. Помимо прямого воздействия этанола на мозг рассматриваются и эпигенетические механизмы, например посредством низких уровней человеческого альфа-фетопротейна (HAFP), который связывается с инициаторами транскрипционных факторов [104]. Получены клинически значимые эпигенетические изменения (метилирование) фетальной экспозиции алкоголя в экспериментах на животных [105, 106]. Последние исследования показали нарушение метилирования ДНК у младенцев с фетоалкогольным синдромом [107]. В этом отношении представляет большой интерес недавняя работа южнокорейских ученых, которые изучали эпигенетические влияния приема алкоголя до и в момент зачатия у 355 супружеских пар и их новорожденных

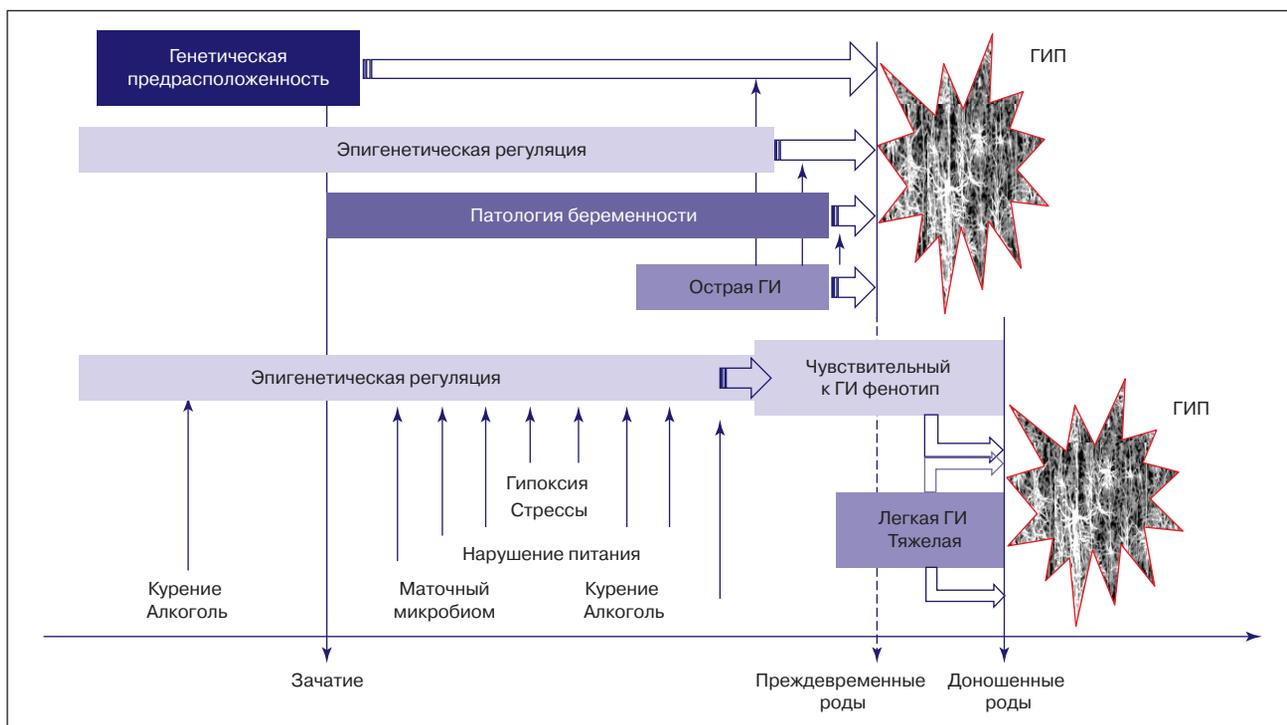
детей [108]. Результатами подтверждены следующие эпигенетические изменения в конкретном локусе родительских и новорожденных геномов: потребление алкоголя в целом снижает уровень метилирования промоторной области гена, кодирующего переносчик дофамина (DAT) у самих родителей; употребление алкоголя матерью в период зачатия снижает уровень метилирования промоторной области гена, кодирующего переносчик серотонина (SERT) у новорожденных, тогда как материнское потребление алкоголя в целом повышает уровень метилирования промоторной области гена, кодирующего метил-CpG-связывающий белок 2 (MeCP2) у новорожденных. Что касается отцовского вклада, также совсем недавно опубликован результат эксперимента китайских ученых: длительная алкогольная экспозиция у мужских особей (мыши) вызывала у них эпигенетические изменения (метилирование), которые передавались потомству и, вероятно, обуславливали у него развитие глухоты [109]. Таким образом, последние исследования демонстрируют возможные механизмы негативного влияния на развивающийся мозг ребенка употребления алкоголя родителями до беременности и в период зачатия.

**Вклад глюкокортикостероидов в программирование.** Важное значение уделяется вкладу глюкокортикостероидов в программирование неврологических заболеваний новорожденных, детей и взрослых — за последнее десятилетие появилось несколько серьезных публикаций на эту тему [46, 110, 111]. Глюкокортикостероиды связываются с их специфическими внутриклеточными рецепторами, действуя в качестве ядерных факторов транскрипции для контроля экспрессии гена-мишени, регуляции клеточной пролиферации, дифференциации, апоптоза и выживаемости [50]. Соответственно, длительная экспозиция глюкокортикостероидов рассматривается в качестве эпигенетического фактора перепрограммирования и формирования патологического фенотипа. Стабильно высокие уровни глюкокортикостероидов у плода могут оказать негативное влияние на созревание нейронов,

рост аксонов и дендритов, выживаемость нейронов, могут нарушать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, нейромедиаторное равновесие и синаптическую пластичность, которые вносят свой вклад в аномалии нервной системы и повышенную уязвимость головного мозга к заболеваниям в постнатальной жизни [46, 112]. В качестве главного фактора, приводящего к длительной экспозиции высоких доз глюкокортикостероидов у плода, рассматривают материнский стресс и другие психоэмоциональные состояния [113, 114]. В этом контексте, возможно, глюкокортикостероидными механизмами обусловлена установленная связь между материнскими стрессами в период беременности и СДВГ у их детей. Другим фактором является применение глюкокортикостероидов у беременных, особенно их внутривенное введение при преждевременных родах или для лечения врожденной гиперплазии коры надпочечников. Основными проявлениями стабильной повышенной концентрации глюкокортикостероидов являются снижение массы тела у ребенка (особенно в III триместре), что коррелирует с высокой частотой артериальной гипертензии, гиперлипидемии, ожирения, диабета 2-го типа, инсультов и других состояний во взрослом возрасте [44, 46, 110]. Что касается неврологических последствий пренатальной экспозиции глюкокортикостероидов, особо выделяют повышенную реактивность вследствие нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что может привести к программированию повышенной чувствительности к стрессовым событиям интра- и постнатально и сопровождается постоянно повышенными уровнями кортизола или кортикостерола. Также повышенные реактивные свойства гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси отмечаются в ответ на стресс и проблемы ребенка и взрослого [110, 115].

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

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



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Степень генетической детерминации перинатальных поражений ЦНС неодинакова в различных случаях и может варьировать в широких пределах. Прямым механизмом генетического предопределения перинатальных поражений ЦНС является недоношенность. Потенциально бо́льший, хоть и недооцененный, масштаб влияния заключается в эпигенетических регуляциях нейроэкспрессии. Все основные этиопатогенетические факторы гипоксически-ишемических перинатальных поражений ЦНС (гипоксия, нарушения питания беременной, стрессы, курение, прием алкоголя, наркотиков, недоношенность), помимо прямого воздействия на мозг, обладают способностью вызывать эпигенетические изменения нейроэкспрессии с формированием мозгового фенотипа, чувствительного к перинатальному поражению. Причем эти стрессоры могут действовать в малых экспозициях, кратковременно или длительно, а также в различные периоды беременности, а если говорить о родительских геномах — и до зачатия. Это дополняет представление о патогенезе перинатальных поражений ЦНС и дает объяснение тому, каким образом перинатальные поражения ЦНС могут развиваться у матерей с внешне благополучным течением беременности и отсутствием очевидных прямых повреждающих факторов, а также почему в некоторых случаях клиническая картина повреждения не соответствует силе и длительности повреждающего фактора. Безусловно, дальнейшие исследования детализируют генетические влияния на перинатальные поражения ЦНС и уточнят их

механизмы и клинические корреляции. Но уже сейчас новые представления заставляют менять подходы к профилактике перинатальных поражений ЦНС. В частности, следует добиваться полноценного питания беременной, даже если массо-ростовые показатели беременной и ребенка в период внутриутробного развития не изменены. Необходимо пересматривать недооцениваемую роль стресса у беременной, а также в целом состояние ее стресс-реагирования. Очевидно, что в ограниченных условиях фармакокоррекции на первый план следует выводить психотерапевтические и психологические техники профилактики и устранения стресса у беременной. Курение, алкоголь, наркотики представляют опасность для плода не только в период беременности, но и до нее, и не только применительно к потенциальным матерям, но и к отцам. Поэтому профилактика перинатальных поражений ЦНС расширяется за пределы зачатия и беременности, прибавляясь адресатами в лице всего молодого поколения, а также новыми проводниками — участковыми педиатрами, терапевтами и учителями.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

Г.А. Каркашадзе <http://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации как фактор национальной безопасности. Пути решения существующих проблем // *Справочник педиатра*. — 2006. — № 3 — С. 9–14. [Baranov AA. Sostoyanie zdorov'ya detei v Rossiiskoi Federatsii kak faktor natsional'noi bezopasnosti. Puti resheniya sushchestvuyushchikh problem. *Spravochnik pediatria*. 2006;(3):9–14. (In Russ).]
2. Баранов А.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Онтогенез нейрокогнитивного развития детей и подростков // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2012. — Т. 67. — № 8 — С. 26–33. [Baranov AA, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Ontogenesis of neurocognitive development of children and adolescents. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2012;67(8):26–33. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i8.346.
3. *Современные медико-социальные проблемы неонатологии* / Под ред. А.А. Баранова, Г.В. Яцык. — М.: ПедиатрЪ; 2015. — С. 225–301. [Sovremennye mediko-sotsial'nye problemy neonatologii. Ed by A.A. Baranov, G.V. Yatsyk. Moscow: Pediatr; 2015. p. 225–301. (In Russ).]
4. *Руководство по педиатрии. Неонатология* / Под ред. Г.В. Яцык, Г.А. Самсыгиной. — М.: Династия; 2006. — 464 с. [Rukovodstvo po pediatrii. Neonatologiya. Ed by G.V. Yatsyk, G.A. Samsygina. Moscow: Dinastiya; 2006. 464 p. (In Russ).]
5. Birney E, Soranzo N. Human genomics: The end of the start for population sequencing. *Nature*. 2015;526(7571):52–53. doi: 10.1038/526052a.
6. Lodato MA, Woodworth MB, Lee S, et al. Somatic mutation in single human neurons tracks developmental and transcriptional history. *Science*. 2015;350(6256):94–98. doi: 10.1126/science.aab1785.
7. Faraone SV. Advances in the genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2014;76(8):599–600. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.016.
8. Hoogman M, Guadalupe T, Zwiers MP, et al. Assessing the effects of common variation in the FOXP2 gene on human brain structure. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:473. doi: 10.3389/fnhum.2014.00473.
9. Auton A, Brooks LD, Durbin RM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68–74. doi: 10.1038/nature15393.
10. Jolma A, Kivioja T, Toivonen J, et al. Multiplexed massively parallel SELEX for characterization of human transcription factor binding specificities. *Genome Res*. 2010;20(6):861–873. doi: 10.1101/gr.100552.109.
11. Davies G, Armstrong N, Bis JC, et al. Genetic contributions to variation in general cognitive function: a meta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium (N = 53 949). *Mol Psychiatry*. 2015;20(2):183–192. doi: 10.1038/mp.2014.188.
12. Thompson PM, Andreassen OA, Arias-Vasquez A, et al. ENIGMA and the individual: predicting factors that affect the brain in 35 countries worldwide. *Neuroimage*. 2015;1053-8119(15)01081-2. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.057.
13. Krapohl E, Rimfeld K, Shakeshaft NG, et al. The high heritability of educational achievement reflects many genetically influenced traits, not just intelligence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(42):15273–15278. doi: 10.1073/pnas.1408777111.
14. Beaver KM, Schwartz JA, Al-Ghamdi MS, et al. A closer look at the role of parenting-related influences on verbal intelligence over the life course: Results from an adoption-based research design. *Intelligence*. 2014;46:179–187. doi: 10.1016/j.intell.2014.06.002.
15. Biggio JR, Anderson S. Spontaneous preterm birth in multiples. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(3):654–667. doi: 10.1097/grf.0000000000000120.
16. Parets SE, Knight AK, Smith AK. Insights into genetic susceptibility in the etiology of spontaneous preterm birth. *Appl Clin Genet*. 2015;8:283–290. doi: 10.2147/tacg.s58612.
17. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75–84. doi: 10.1016/s0140-6736(08)60074-4.

18. Ward K, Argyle V, Meade M, Nelson L. The heritability of preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1235–1239. doi: 10.1097/01.aog.0000189091.35982.85.
19. Haataja R, Karjalainen MK, Luukkonen A, et al. Mapping a new spontaneous preterm birth susceptibility gene, IGF1R, using linkage, haplotype sharing, and association analysis. *PLoS Genet.* 2011;7(2):e1001293. doi: 10.1371/journal.pgen.1001293.
20. Treloar SA, Macones GA, Mitchell LE, Martin NG. Genetic influences on premature parturition in an Australian twin sample. *Twin Res.* 2000;3(2):80–82. doi: 10.1375/twin.3.2.80.
21. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, TACoO, Gynecologists. Practice bulletin no 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2012;120(4):964–973. doi: 10.1097/aog.0b013e3182723b1b.
22. Wu W, Witherspoon DJ, Fraser A, et al. The heritability of gestational age in a two-million member cohort: implications for spontaneous preterm birth. *Hum Genet.* 2015;134(7):803–808. doi: 10.1007/s00439-015-1558-1.
23. Wilcox AJ, Skjaerven R, Lie RT. Familial patterns of preterm delivery: maternal and fetal contributions. *Am J Epidemiol.* 2008;167(4):474–479. doi: 10.1093/aje/kwm319.
24. Plunkett J, Feitosa MF, Trusgnich M, et al. Mother's genome or maternally-inherited genes acting in the fetus influence gestational age in familial preterm birth. *Hum Hered.* 2009;68(3):209–219. doi: 10.1159/000224641.
25. Romero R, Velez Edwards DR, Kusanovic JP, et al. Identification of fetal and maternal single nucleotide polymorphisms in candidate genes that predispose to spontaneous preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5):431.e431–e434. doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.026.
26. Romero R, Friel LA, Velez Edwards DR, et al. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):361.e1–361.e30. doi: 10.1016/j.ajog.2010.05.026.
27. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine.* 2014;70(1):11–20. doi: 10.1016/j.cyto.2014.05.024.
28. Gigante B, Strawbridge RJ, Velasquez IM, et al. Analysis of the role of interleukin 6 receptor haplotypes in the regulation of circulating levels of inflammatory biomarkers and risk of coronary heart disease. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119980. doi: 10.1371/journal.pone.0119980.
29. Dolan SM, Hollegaard MV, Meriardi M, et al. Synopsis of preterm birth genetic association studies: the preterm birth genetics knowledge base (PTBGene). *Public Health Genomics.* 2010;13(7–8):514–523. doi: 10.1159/000294202.
30. Perez N, Plesa I, Peterlin A, et al. Functional polymorphisms of matrix metalloproteinases 1 and 9 genes in women with spontaneous preterm birth. *Dis Markers.* 2014;2014:171036. doi: 10.1155/2014/171036.
31. Wang Y, Zhang XA, Yang X, et al. A MCP-1 promoter polymorphism at G-2518A is associated with spontaneous preterm birth. *Mol Genet Genomics.* 2015;290(1):289–296. doi: 10.1007/s00438-014-0921-6.
32. Karjalainen MK, Huusko JM, Ulvila J, et al. A potential novel spontaneous preterm birth gene, AR, identified by linkage and association analysis of X chromosomal markers. *PLoS One.* 2012;7(12):e51378. doi: 10.1371/journal.pone.0051378.
33. Zhang H, Baldwin DA, Bukowski RK, et al. A genome-wide association study of early spontaneous preterm delivery. *Genet Epidemiol.* 2015;39(3):217–226. doi: 10.1002/gepi.21887.
34. Uzun A, Dewan AT, Istrail S, Padbury JF. Pathway-based genetic analysis of preterm birth. *Genomics.* 2013;101(3):163–170. doi: 10.1016/j.ygeno.2012.12.005.
35. Manuck TA, Lai Y, Meis PJ, et al. Admixture mapping to identify spontaneous preterm birth susceptibility loci in African Americans. *Obstet Gynecol.* 2011;117(5):1078–1084. doi: 10.1097/aog.0b013e318214e67f.
36. Wu W, Clark EAS, Manuck TA, et al. A Genome-Wide Association Study of spontaneous preterm birth in a European population. *F1000Res.* 2013;2:255. doi: 10.12688/f1000research.2-255.v1.
37. Menon R, Conneely KN, Smith AK. DNA methylation: an epigenetic risk factor in preterm birth. *Reprod Sci.* 2012;19(1):6–13. doi: 10.1177/1933719111424446.
38. Yao Y, Robinson AM, Zucchi FC, et al. Ancestral exposure to stress epigenetically programs preterm birth risk and adverse maternal and newborn outcomes. *BMC Med.* 2014;12:121. doi: 10.1186/s12916-014-0121-6.
39. Parets SE, Conneely KN, Kilaru V, et al. DNA methylation provides insight into intergenerational risk for preterm birth in African Americans. *Epigenetics.* 2015;10(9):784–792. doi: 10.1080/15592294.2015.1062964.
40. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(1):2–11. doi: 10.1016/j.siny.2011.10.001.
41. Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;3:58. doi: 10.3389/fcimb.2013.00058.
42. Payne MS, Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome. *Front Immunol.* 2014;5:595. doi: 10.3389/fimmu.2014.00595.
43. Ma Q, Zhang L. Epigenetic programming of hypoxic-ischemic encephalopathy in response to fetal hypoxia. *Prog Neurobiol.* 2015;124:28–48. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.11.001.
44. Barker DJ, Osmond C. Low birth weight and hypertension. *BMJ.* 1988;297(6641):134–135. doi: 10.1136/bmj.297.6641.134-b.
45. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60(1):5–20. doi: 10.1093/bmb/60.1.5.
46. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav.* 2011;59(3):279–289. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.06.007.
47. Kim DR, Bale TL, Epperson CN. Prenatal programming of mental illness: current understanding of relationship and mechanisms. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17(2):5. doi: 10.1007/s11920-014-0546-9.
48. Li Y, Gonzalez P, Zhang L. Fetal stress and programming of hypoxic/ischemic-sensitive phenotype in the neonatal brain: mechanisms and possible interventions. *Prog Neurobiol.* 2012;98(2):145–165. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.05.010.
49. Vazquez-Valls E, Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, et al. HIF-1 $\alpha$  expression in the hippocampus and peripheral macrophages after glutamate-induced excitotoxicity. *J Neuroimmunol.* 2011;238(1–2):12–18. doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.06.001.
50. Wood IS, de Heredia FP, Wang B, Trayhurn P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proc Nutr Soc.* 2009;68(4):370–377. doi: 10.1017/s0029665109990206.
51. Milosevic J, Maisel M, Wegner F, et al. Lack of hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$  impairs midbrain neural precursor cells involving vascular endothelial growth factor signaling. *J Neurosci.* 2007;27(2):412–421. doi: 10.1523/jneurosci.2482-06.2007.
52. Trollmann R, Rehrauer H, Schneider C, et al. Late-gestational systemic hypoxia leads to a similar early gene response in mouse placenta and developing brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;299(6):R1489–1499. doi: 10.1152/ajpregu.00697.2009.
53. Dyrvig M, Hansen HH, Christiansen SH, et al. Epigenetic regulation of Arc and c-Fos in the hippocampus after acute electroconvulsive stimulation in the rat. *Brain Res Bull.* 2012;88(5):507–513. doi: 10.1016/j.brainresbull.2012.05.004.
54. Gonzalez-Rodriguez PJ, Xiong F, Li Y, et al. Fetal hypoxia increases vulnerability of hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats: Role of glucocorticoid receptors. *Neurobiol Dis.* 2014;65:172–179. doi: 10.1016/j.nbd.2014.01.020.
55. Wang X, Meng FS, Liu ZY, et al. Gestational hypoxia induces sex-differential methylation of Crhr1 linked to anxiety-like behavior. *Mol Neurobiol.* 2013;48(3):544–555. doi: 10.1007/s12035-013-8444-4.
56. Watson JA, Watson CJ, McCann A, Baugh J. Epigenetics, the epicenter of the hypoxic response. *Epigenetics.* 2010;5(4):293–296. doi: 10.4161/epi.5.4.11684.
57. Koslowski M, Luxemburger U, Tureci O, Sahin U. Tumor-associated CpG demethylation augments hypoxia-induced effects by positive autoregulation of HIF-1 $\alpha$ . *Oncogene.* 2011;30(7):876–882. doi: 10.1038/onc.2010.481.
58. Kenneth NS, Mudie S, van Uden P, Rocha S. SWI/SNF regulates the cellular response to hypoxia. *J Biol Chem.* 2009;284(7):4123–4131. doi: 10.1074/jbc.m808491200.
59. Crosby ME, Kulshreshtha R, Ivan M, Glazer PM. MicroRNA regulation of DNA repair gene expression in hypoxic stress. *Cancer Res.* 2009;69:1221–1229. doi: 10.1158/0008-5472.can-08-2516.

60. Garcia-Bonilla L, Benakis C, Moore J, et al. Immune mechanisms in cerebral ischemic tolerance. *Front Neurosci.* 2014;8:44. doi: 10.3389/fnins.2014.00044.
61. Wang H, Flach H, Onizawa M, et al. Negative regulation of Hif1 $\alpha$  expression and TH17 differentiation by the hypoxia-regulated microRNA miR-210. *Nat Immunol.* 2014;15(4):393–401. doi: 10.1038/ni.2846.
62. Wenger RH, Kvietikova I, Rolfs A, et al. Oxygen-regulated erythropoietin gene expression is dependent on a CpG methylation-free hypoxia-inducible factor-1 DNA-binding site. *Eur J Biochem.* 1998;253(3):771–777. doi: 10.1046/j.1432-1327.1998.2530771.x.
63. Ishida M, Sunamura M, Furukawa T, et al. Elucidation of the relationship of BNIP3 expression to gemcitabine chemosensitivity and prognosis. *World J Gastroenterol.* 2007;13(34):4593–4597. doi: 10.3748/wjg.v13.i34.4593.
64. Bacon AL, Fox S, Turley H, Harris AL. Selective silencing of the hypoxia-inducible factor 1 target gene BNIP3 by histone deacetylation and methylation in colorectal cancer. *Oncogene.* 2007;26(1):132–141. doi: 10.1038/sj.onc.1209761.
65. Mutoh T, Sanosaka T, Ito K, Nakashima K. Oxygen levels epigenetically regulate fate switching of neural precursor cells via hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ -notch signal interaction in the developing brain. *Stem Cells.* 2012;30(3):561–569. doi: 10.1002/stem.1019.
66. Namihira M, Kohyama J, Semi K, et al. Committed neuronal precursors confer astrocytic potential on residual neural precursor cells. *Dev Cell.* 2009;16(2):245–255. doi: 10.1016/j.devcel.2008.12.014.
67. Fan G, Martinowich K, Chin MH, et al. DNA methylation controls the timing of astrogliogenesis through regulation of JAK-STAT signaling. *Development.* 2005;132(15):3345–3356. doi: 10.1242/dev.01912.
68. Hartley I, Elkhoury FF, Heon Shin J, et al. Long-lasting changes in DNA methylation following short-term hypoxic exposure in primary hippocampal neuronal cultures. *PLoS one.* 2013;8(10):e77859. doi: 10.1371/journal.pone.0077859.
69. Xiong L, Wang F, Huang X, et al. DNA demethylation regulates the expression of miR-210 in neural progenitor cells subjected to hypoxia. *FEBS J.* 2012;279(23):4318–4326. doi: 10.1111/febs.12021.
70. Chio CC, Lin JW, Cheng HA, et al. MicroRNA-210 targets anti-apoptotic Bcl-2 expression and mediates hypoxia-induced apoptosis of neuroblastoma cells. *Arch Toxicol.* 2013;87(3):459–468. doi: 10.1007/s00204-012-0965-5.
71. Zeng L, He X, Wang Y, et al. MicroRNA-210 overexpression induces angiogenesis and neurogenesis in the normal adult mouse brain. *Gene Ther.* 2014;21(1):37–43. doi: 10.1038/gt.2013.55.
72. Manalo DJ, Rowan A, Lavoie T, et al. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *Blood.* 2005;105(2):659–669. doi: 10.1182/blood-2004-07-2958.
73. Ryan HE, Lo J, Johnson RS. HIF-1 $\alpha$  is required for solid tumor formation and embryonic vascularization. *EMBO J.* 1998;17(11):3005–3015. doi: 10.1093/emboj/17.11.3005.
74. Tudisco L, Della Ragione F, Tarallo V, et al. Epigenetic control of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ -dependent expression of placental growth factor in hypoxic conditions. *Epigenetics.* 2014;9(4):600–610. doi: 10.4161/epi.27835.
75. Chan YC, Banerjee J, Choi SY, Sen CK. miR-210: the master hypoxamir. *Microcirculation.* 2012;19(3):215–223. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00154.x.
76. Grantham-McGregor S, Baker-Henningham H. Review of the evidence linking protein and energy to mental development. *Public Health Nutr.* 2005;8(7A):1191–1201. doi: 10.1079/phn2005805.
77. Morley R, Lucas A. Nutrition and cognitive development. *Br Med Bull.* 1997;53(1):123–134. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a011595.
78. Olness K. Effects on brain development leading to cognitive impairment: a worldwide epidemic. *J Dev Behav Pediatr.* 2003;24(2):120–130. doi: 10.1097/00004703-200304000-00009.
79. Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet.* 2007;369(9556):145–157. doi: 10.1016/s0140-6736(07)60076-2.
80. Stevens A, Begum G, Cook A, et al. Epigenetic changes in the hypothalamic proopiomelanocortin and glucocorticoid receptor genes in the ovine fetus after periconceptual undernutrition. *Endocrinology.* 2010;151(8):3652–3664. doi: 10.1210/en.2010-0094.
81. Antonow-Schlorke I, Schwab M, Cox LA, et al. Vulnerability of the fetal primate brain to moderate reduction in maternal global nutrient availability. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(7):3011–3016. doi: 10.1073/pnas.1009838108.
82. Florian ML, Nunes ML. Effects of intra-uterine and early extra-uterine malnutrition on seizure threshold and hippocampal morphology of pup rats. *Nutr Neurosci.* 2011;14(4):151–158. doi: 10.1179/147683010x12611460764804.
83. Torres N, Bautista CJ, Tovar AR, et al. Protein restriction during pregnancy affects maternal liver lipid metabolism and fetal brain lipid composition in the rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(2):E270–277. doi: 10.1152/ajpendo.00437.2009.
84. Ranade SC, Sarfaraz Nawaz M, Kumar Rambhla P, et al. Early protein malnutrition disrupts cerebellar development and impairs motor coordination. *Br J Nutr.* 2012;107(8):1167–1175. doi: 10.1017/s0007114511004119.
85. Melse-Boonstra A, Jaiswal N. Iodine deficiency in pregnancy, infancy and childhood and its consequences for brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(1):29–38. doi:10.1016/j.beem.2009.09.002.
86. Sanches EF, Arteni NS, Spindler C, et al. Effects of pre- and postnatal protein malnutrition in hypoxic-ischemic rats. *Brain Res.* 2012;1438:85–92. doi: 10.1016/j.brainres.2011.12.024.
87. Albright CD, da Costa KA, Craciunescu CN, et al. Regulation of choline deficiency apoptosis by epidermal growth factor in CWSV-1 rat hepatocytes. *Cell Physiol Biochem.* 2005;15(1–4):59–68. doi: 10.1159/000083653.
88. Craciunescu CN, Albright CD, Mar MH, et al. Choline availability during embryonic development alters progenitor cell mitosis in developing mouse hippocampus. *J Nutr.* 2003;133(11):3614–3618.
89. Mehedint MG, Craciunescu CN, Zeisel SH. Maternal dietary choline deficiency alters angiogenesis in fetal mouse hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(29):12834–12839. doi: 10.1073/pnas.0914328107.
90. Niculescu MD, Lupu DS. High fat diet-induced maternal obesity alters fetal hippocampal development. *Int J Dev Neurosci.* 2009;27(7):627–633. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2009.08.005.
91. Tozuka Y, Wada E, Wada K. Diet-induced obesity in female mice leads to peroxidized lipid accumulations and impairment of hippocampal neurogenesis during the early life of their offspring. *FASEB J.* 2009;23(6):1920–1934. doi: 10.1096/fj.08-124784.
92. Wickstrom R. Effects of nicotine during pregnancy: human and experimental evidence. *Curr Neuropharmacol.* 2007;5(3):213–222. doi: 10.2174/157015907781695955.
93. Pauly JR, Slotkin TA. Maternal tobacco smoking, nicotine replacement and neurobehavioural development. *Acta Paediatr.* 2008;97(10):1331–1337. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00852.x.
94. Dwyer JB, McQuown SC, Leslie FM. The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacol Ther.* 2009;122(2):125–139. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.02.003.
95. Archer T. Effects of exogenous agents on brain development: stress, abuse and therapeutic compounds. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17(5):470–489. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00171.x.
96. Bruin JE, Gerstein HC, Holloway AC. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: a critical review. *Toxicol Sci.* 2010;116(2):364–374. doi: 10.1093/toxsci/kfq103.
97. Eppolito AK, Smith RF. Long-term behavioral and developmental consequences of pre- and perinatal nicotine. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;85(4):835–841. doi: 10.1016/j.pbb.2006.11.020.
98. Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(6):630–641. doi: 10.1097/00004583-200106000-00007.
99. Suter MA, Abramovici AR, Griffin E, et al. In utero nicotine exposure epigenetically alters fetal chromatin structure and differentially regulates transcription of the glucocorticoid receptor in a rat model. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103(7):583–588. doi: 10.1002/bdra.23395.
100. Chhabra D, Sharma S, Kho AT, et al. Fetal lung and placental methylation is associated with in utero nicotine exposure. *Epigenetics.* 2014;9(11):1473–1484. doi: 10.4161/15592294.2014.971593.

101. Paquette AG, Lesseur C, Armstrong DA, et al. Placental HTR2A methylation is associated with infant neurobehavioral outcomes. *Epigenetics*. 2013;8(8):796–801. doi: 10.4161/epi.25358.

102. Markunas CA, Xu Z, Harlid S, et al. Identification of DNA methylation changes in newborns related to maternal smoking during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2014;122(10):1147–1153. doi: 10.1289/ehp.1307892.

103. Joubert BR, Haberg SE, Nilsen RM, et al. 450K epigenome-wide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2012;120(10):1425–1431. doi: 10.1289/ehp.1205412.

104. King CR. A novel embryological theory of autism causation involving endogenous biochemicals capable of initiating cellular gene transcription: a possible link between twelve autism risk factors and the autism 'epidemic'. *Med Hypotheses*. 2011;76(5):653–660. doi: 10.1016/j.mehy.2011.01.024.

105. Ngai YF, Sulistyoningrum DC, O'Neill R, et al. Prenatal alcohol exposure alters methyl metabolism and programs serotonin transporter and glucocorticoid receptor expression in brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(5):R613–622. doi: 10.1152/ajpregu.00075.2015.

106. Nagre NN, Subbanna S, Shivakumar M, et al. CB1-receptor knockout neonatal mice are protected against ethanol-induced impairments of DNMT1, DNMT3A, and DNA methylation. *J Neurochem*. 2015;132(4):429–442. doi: 10.1111/jnc.13006.

107. Laufer BI, Kapalanga J, Castellani CA, et al. Associative DNA methylation changes in children with prenatal alcohol

exposure. *Epigenomics*. 2015;7(8):1259–1274. doi: 10.2217/epi.15.60.

108. Lee BY, Park SY, Ryu HM, et al. Changes in the methylation status of DAT, SERT, and MeCP2 gene promoters in the blood cell in families exposed to alcohol during the periconceptional period. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(2):239–250. doi: 10.1111/acer.12635.

109. Liang F, Diao L, Jiang N, et al. Chronic exposure to ethanol in male mice may be associated with hearing loss in offspring. *Asian J Androl*. 2015;17(6):985–990. doi: 10.4103/1008-682x.160267.

110. Cottrell EC, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Front Behav Neurosci*. 2009;3:19. doi: 10.3389/fnbeh.2009.08.019.2009.

111. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1032:63–84. doi: 10.1196/annals.1314.006.

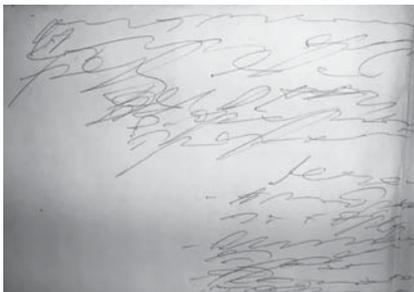
112. Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(6):1073–1086. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.03.002.

113. Mairesse J, Lesage J, Breton C, et al. Maternal stress alters endocrine function of the feto-placental unit in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(6):E1526–1533. doi: 10.1152/ajpendo.00574.2006.

114. Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neurosci*. 2005;28(9):456–463. doi: 10.1016/j.tins.2005.07.006.

115. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83(2):F154–157. doi: 10.1136/fn.83.2.f154.

## Из истории медицины



### Почерк врачей: в чем тайна?

По-настоящему лечить свои болезни человечество научилось не так давно, во всяком случае, не раньше, чем началось интенсивное развитие науки и технологий. Так принято считать. А между тем профессиональное врачевание существует с незапамятных времен. Своим становлением современная медицина во многом обязана врачебному искусству Шумера и Древней Греции. Медицинские знания в древней Месопотамии передавались устно. И лишь приблизительно в середине бронзового века (III–II тысячелетие до н. э.) их стали записывать на табличках знаменитой клинописью. Таблички делались из глины — единственного в этой части света материала, который всегда был под рукой. Самый древний из дошедших до нас медицинских текстов на таком носителе информации был обнаружен американской археологической экспедицией в 1889 г. при раскопках шумерского города Ниппура (в 160 км от современного Багдада). Найденная здесь табличка, датированная концом III тысячелетия до н. э., является древнейшей в истории человечества «фармакопеей».

В наши дни среди версий, почему у медицинских работников плохой почерк, если им не приходится «выбивать» рецепты на неудобном материале, рассматриваются чрезмерная загруженность; многолетняя рутинная работа, заставляющая писать одни и те же диагнозы и рецепты, что со временем приводит к отсутствию каллиграфии; и даже лечебная тайна, цель которой — оградить больного, который и без того находится в подавленном состоянии, от лишних эмоциональных волнений.

Социологический опрос, опубликованный в Американской широковебательной компании Эй-Би-Си News, показал, что до 68% пациентов, выйдя из кабинета, сразу забывают, что им назначил врач. Пытаясь припомнить название лекарства, человек может ошибиться и в итоге купить совсем другое, что приведет к риску серьезных осложнений. Так, одному молодому человеку вместо обезболивающего в аптеке дали препарат для лечения лейкемии. Как выяснилось, в аптеке неправильно прочитали назначение в рецепте. Когда молодого человека известили об ошибке, он уже успел принять 17 таблеток (к счастью, обошлось без необратимых последствий).

Университетская клиника Inselspital (Берн, Швейцария) недавно опубликовала в журнале BMC Health Services Research результаты своего исследования о том, что большинство врачей действительно имеют отвратительный почерк. В 52% исследованных случаев почерк, которым были написаны медицинские рецепты, был откровенно плох, а в 4% — просто нечитабелен. Швейцарцы не считают эту особенность врачей умильной, ведь из 200 смертельных случаев по причине неверного назначения медикаментов

25% связано с неразборчивостью рецептов. Даже президент Федерации швейцарских врачей Жак Аллер признался, что его почерк скорее напоминает древнеегипетские иероглифы, чем латинский алфавит.

В исследовании были проанализированы ошибки при выписывании рецептов от руки за один месяц 2005 года (архивные данные). Рецепты изучались на предмет разборчивости почерка с целью установления коэффициента его негативного влияния в процессе обработки рецепта. Результаты показали ошибки в 65 (3,5%) из 1934 исследованных случаев. Вполне вероятно, что хотя бы часть допущенных ошибок связана с неразборчивым почерком врачей. Однако исследование не установило четких причинно-следственных связей между неразборчивым почерком и врачебной ошибкой. Авторы исследования пришли к выводу, что единственная возможность увеличить уровень безопасности рецептурного процесса — перевести документацию клиники в электронный вид. С помощью программа eMedX можно не только устранить ошибки, связанные с плохим почерком, но и проверить правильную дозировку предписанного медикамента, избежать возможного нежелательного или опасного взаимодействия двух или более медикаментов.

Подобных исследований в России не проводилось, однако почерк отечественных врачей также является предметом постоянных нареканий и реальных проблем при приобретении лекарств в аптеках, особенно, когда имеешь дело с молодыми провизорами, не натренированными разбирать врачебные каракули.

(по материалам интернет-ресурсов)