

УДК 615.361:618.38+616-007.12



Шім Д., Мін К., Кім М-Ю.

Медичний центр університету США, Соннам, Республіка Корея

e-mail: kmin@cha.ac.kr

# КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК АЛОГЕННОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПУПОВИННОЇ КРОВІ ДИТИНИ ІЗ ЗАТРИМКОЮ РОЗВИТКУ ТА ХРОМОСОМНОЮ АНОМАЛІЄЮ

## РЕЗЮМЕ

Значна частина хворих із затримкою психічного розвитку або розумовою відсталістю мають хромосомні аномалії. Комплексна реабілітація допомагає покращити клінічний стан таких пацієнтів, але варіанти ефективного лікування даної патології відсутні. На сьогоднішній день трансплантація пуповинної крові продемонструвала свою безпечність та ефективність в численних дослідженнях на тваринах та в кількох клінічних випробуваннях. Еритропоетин може бути додатковим компонентом при комбінованій клітинній терапії. Представлено результати лікування дитини із затримкою розвитку та комплексною хромосомною аберацією, якій виконана алогенна трансплантація кордової крові з одночасним введенням еритропоетину. Продемонстровано покращення клінічної картини у пацієнта та підтверджено безпеку процедури трансплантації.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** затримка розвитку, комплексна хромосомна аберація, алогенна пуповинна кров, еритропоетин.

Глобальна затримка розвитку включає групу відхилень у удвох та більше сферах розвитку дитини: груба або тонка моторика, мова та мовлення, когнітивні функції, соціальна та персональна адаптація, активність в повсякденному житті [1]. У близько 10% дітей затримка психічного розвитку або розумова відсталість обумовлені цитогенетичними аномаліями [2].

Незважаючи на різноманітність варіантів лікування, що передбачає співпрацю лікаря, психолога, логопеда і соціального працівника [3], зазвичай, не вдається змінити природний перебіг захворювання з поступовим погіршенням стану пацієнта.

Трансплантація пуповинної крові (ТПК) була випробувана в кількох дослідженнях на мишах для лікування різних неврологічних захворювань, таких як ішемічний та геморагічний інсульт [4, 5], травматичне пошкодження головного мозку [6], хвороба Альцгеймера [7]. Крім того, ТПК запобігала погіршенню неврологічного статусу та навіть покращувала когнітивні функції у дітей із спадковими метаболічними розладами, зокрема синдромом Гурлера і хворобою Краббе [8, 9].

Еритропоетин є глікопротеїновим гормоном, який контролює еритропоез, а також має нейропротекторні властивості, про що повідомляється у ряді досліджень на тваринних моделях інсульту і черепно-мозкової травми [10, 11]. Відомо про нейрогенераторний і ангіогенний ефекти еритропоетину в пошкоджених тканинах мозку [12]. Як нейротрофічний фактор еритропоетин може виступати додатковим компонентом для посилення ефективності клітинної терапії в комбінованому лікуванні таких ушкоджень [13]. Нещодавно наша дослідницька група за результатами рандомізованого плацебо-

контрольованого дослідження повідомила про безпеку та ефективність алогенної ТПК з одночасним введенням еритропоетину у дітей з церебральним паралічем [14].

Ми також спробували застосувати дану терапевтичну стратегію у дітей із затримкою розвитку, сподіваючись на сприятливий нейротрофічний ефект щодо відновлення функцій мозку. Оскільки результати дослідження продемонстрували помітну ефективність такого лікування, ми повідомляємо про комбіновану терапію ТПК з одночасним введенням еритропоетину у дитини із затримкою розвитку та хромосомною аномалією.

## ПАЦІЄНТ ТА МЕТОДИ

### ПАЦІЄНТ

Хлопчик віком 4 роки та 8 місяців народився в строк від здорових не пов'язаних родинними зв'язками батьків. В перинатальному періоді не було значимих клінічних ситуацій, за виключенням оксигенотерапії протягом двох днів у зв'язку із затримкою крику при народженні. При народженні вага складала 2600 г (3-й центиль), зріст – 47 см (5-й центиль), окружність голови – 32,1 см (5-й центиль). Скринінг на спадкові метаболічні захворювання за допомогою тандемною мас-спектрометрії не виявив відомі аномалії. У зв'язку з тим, що дитина не могла самостійно сидіти у віці 10 місяців, почали проводити комплексну реабілітацію, включаючи лікувальну фізкультуру та адаптаційну терапію, а також корекцію дефектів мови. Проте, коли пацієнт вперше потрапив до нашої клініки у віці 4 років

та 4 місяців, була діагностована виражена затримка усіх складових психомоторного розвитку, включаючи велику та дрібну моторику, когнітивні функції, мову і соціальну поведінку (табл. 1). До візиту в наш інститут дитині не припиняли реабілітаційну терапію для розвитку когнітивних і моторних функцій. При поступленні його фізичні параметри були вище середнього: зріст – 108 см (75-й центиль), вага – 18 кг (75-й центиль), окружність голови – 51 см (50-й центиль). Не було очевидного дисморфізму обличчя або скелетних аномалій. Медичний огляд не виявив таких неврологічних симптомів, як патологічні рефлекси, слабкість, гіпер- або гіпотонія. В анамнезі не було інших проблем із здоров'ям, в тому числі судом та вад серця.

Аудіологічне та офтальмологічне дослідження виявили нормальну функцію слуху та зору. Однак, у зв'язку з раніше діагностованою розумовою відсталістю від легкого до помірного ступеня, у дитини були труднощі у спілкуванні з іншими людьми. Хлопчик розумів лише прості команди та мав обмежений словниковий запас, користуючись 5 словами, такими як «мама», «тато», «так», «це», «що», і не використовував комбінації двох слів. У пацієнта були невеликі порушення моторики, особливо в підтриманні рівноваги при самостійній ходьбі, і він ледве піднімався вгору по сходах, тримаючись за перила. Стояти на одній нозі, стрибати та бігати дитина не могла. Рухи залишалися незграбними, були труднощі в застібанні гудзиків.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) не виявила фокальних або великих аномалій головного мозку (рис. 1А). Позитронно-емісійна томографія з <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозою (<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT) вказувала на відносне зниження метаболізму глюкози в таламусі, базальних гангліях і мозочку (рис. 2А). Хромосомний аналіз виявив комплексну перебудову хромосом з генотипом 46, XY, t(2;14;3)(q21.3;q11.2;q25.1).

## ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ПУПОВИННОЇ КРОВІ

Неродинна алогенна кордова кров була отримана з кріобанку Медичного центру CHA за інформованою згодою донора. Клітини кордової крові при HLA-типінні були сумісні за чотирма з шести A, B та DRB1 антигенів пацієнта. Кількість ядровмісних клітин для трансплантації

становила 4,93•10<sup>7</sup>/кг. Після розморожування та відмивки від диметилсульфоксиду [15] клітини вводили внутрішньовенно повільно через периферійний доступ. Протягом 4 тижнів, починаючи за 24 години перед трансплантацією, в якості імунодепресанта пацієнт отримував циклоспорин. Доза імунодепресантів була скоригована для підтримки цільової концентрації циклоспорину в крові 100-200 нг/мл. Рекombінантний людський еритропоетин (*Espogen*® LG life sciences, Сеул, Республіка Корея) вводили двічі по 500 МО/кг: внутрішньовенно за 12 годин до та підшкірно через 24 години після трансплантації клітин. Наступні ін'єкції еритропоетину по 250 МО/кг виконували підшкірно двічі на тиждень протягом 4 тижнів. Стационарне реабілітаційне лікування проводилося тими ж лікарями та за тією самою стратегією, як і раніше.

## МЕТОДИ ОЦІНКИ КЛІНІЧНОГО СТАНУ

Для моніторингу можливих ускладнень були перевірені життєво-важливі функції пацієнта протягом місяця госпіталізації та під час подальших візитів до 6 місяців після ТПК. Також проведено опитування батьків щодо медичних проблем у дитини протягом одного року після випіски. Для оцінки ефективності лікування до його початку, а також через 1 тиждень, 1 місяць, 3 місяці і 6 місяців після трансплантації клітин були вибрані наступні діагностичні тести: шкала великих моторних функцій *Gross Motor Function Measure (GMFM)*, шкала розвитку немовлят Бейлі, (2-а редакція, *BSID-II*), шкала функціональної незалежності для дітей *Functional Independence Measure for Children (WeeFIM)*, шкала рецептивної та експресивної мови для дітей дошкільного віку (*Preschool Receptive-Expressive Language Scale*) та немовлят (*Sequenced Language Scale for Infants*). Також для виявлення змін в головному мозку були проведені дифузна тензорна візуалізація (*DTI*) та позитронно-емісійна томографія з <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозою (<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT). Дані *DTI* були оброблені за допомогою програмного забезпечення *DTI studio (Johns Hopkins University and Kennedy Krieger Institute, Балтимор, США)*. Фракційну анізотропію вимірювали в шести різних ділянках: для кортикоспінального тракту – два локуси в кожній задній ніжці внутрішньої капсули; для спіноталамічного тракту – задні нижні локуси в мості з обох сторін [16].

ПОКАЗНИК	1 ТИЖДЕНЬ ДО ТПК	1 ТИЖДЕНЬ ПІСЛЯ ТПК	3 МІС. ПІСЛЯ ТПК	6 МІС. ПІСЛЯ ТПК
Вік	4 р. 8 міс.	4 р. 9 міс.	4 р. 11 міс.	5 р. 2 міс.
GMFM A, % (лежання та перевертання)	100	100	100	100
GMFM B, % (сидіння)	98	98	100	100
GMFM C, % (повзання та стояння на колінах)	90	95	95	98
GMFM D, % (стояння)	74	85	87	90
GMFM E, % (ходьба, біг, стрибання)	65	67	72	76
GMFM загалом, %	85	89	91	93
BSID-II; вік розумового розвитку (вихідна оцінка)	22 міс. (128)	25 міс. (136)	26 міс. (140)	27 міс. (142)
BSID-II; вік розвитку моторики (вихідна оцінка)	27 міс. (91)	27 міс. (91)	27 міс. (91)	30 міс. (94)
WeeFIM; загальний рівень	82/126	83*/126	86/126	86/126
Вік розвитку рецептивної мови	23 міс.**	25 міс.**		27 міс.
Вік розвитку експресивної мови	14 міс.	15 міс.		16 міс.

Таблиця 1. Результати клінічного обстеження пацієнта.

*BSID-II* – the Bayley Scales of Infant Development, шкала розвитку немовлят Бейлі, 2-а редакція; *GMFCS* – Gross Motor Function Classification System, система класифікації функцій великої моторики; *GMFM* – Gross Motor Function Measure, шкала функцій великої моторики; *WeeFIM* – Functional Independence Measure for Children, шкала функціональної незалежності для дітей; *ТПК* – трансплантація пуповинної крові.

\* – Приріст в один бал у виразності комунікації.

\*\* – шкала рецептивної та експресивної мови дітей дошкільного віку *Preschool Receptive-Expressive Language Scale (PRES)* була використана лише для перших двох оцінок віку розвитку рецептивної мови. У зв'язку з недостатнім контактом пацієнта надалі використовувалась шкала впорядкованої мови для немовлят *Sequenced Language Scale for Infants (SELSI)*.

Таблиця 2. Значення фракційної анізотропії до та після трансплантації пуповинної крові.

ділянка	1 тиждень до ТПК	6 місяців після ТПК
<b>Задня ніжка внутрішньої капсули</b>		
Права передня частина	0,69	0,70
Права задня частина	0,68	0,71
Ліва передня частина	0,69	0,72
Ліва задня частина	0,65	0,69
<b>Висхідний сенсорний тракт</b>		
Справа	0,68	0,69
Зліва	0,66	0,67

ТПК – трансплантація пуповинної крові.

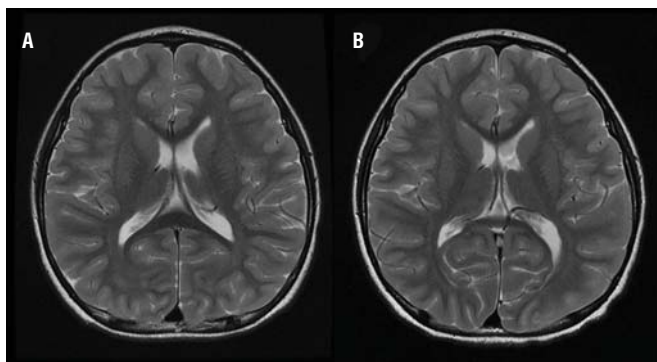


Рис. 1. Магнітно-резонансні томограми головного мозку пацієнта. (А) – 1 тиждень до трансплантації: фокальні зміни в паренхімі відсутні; (В) – через 6 місяців після трансплантації пуповинної крові: жодних істотних змін не виявлено.

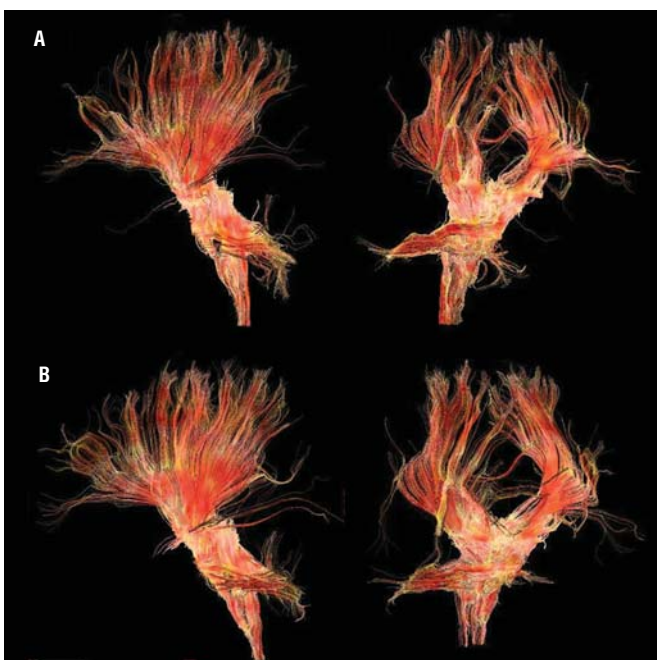


Рис. 2. Дифузна тензорна трактографія головного мозку пацієнта. (А) – 1 тиждень до трансплантації; (В) – через 6 місяців після трансплантації пуповинної крові: збільшення кількості нервових волокон в лобній і тім'яній ділянках.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Протягом більш ніж року після проведеного лікування не було відмічено жодних серйозних побічних ефектів. Лише один раз через 20 днів після ТПК було діагностовано гострий фарингіт, який тривав 10 днів та був повністю вилікуваний.

Фізичні, адаптаційні та комунікативні можливості пацієнта були покращені після ТПК (табл. 1). Під час дослідження найбільше покращення відмічено щодо експресивних мовних навичок. Вже наступного дня після трансплантації мати повідомила про зміни в мовленні. Протягом декількох днів дитина почала розуміти зміст двох нових прикметників «всередині» і «зверху». Словниковий запас протягом місяця після трансплантації збільшився до 10 слів, таких як «брат», «сестра», «автомобіль», «молоко» тощо. Також іноді використовувались прості словосполучення «відкрийте це», «дайте мені». Імітація вербальної експресії проявлялась не лише в словах, але і в інтонації, з використанням звуконаслідування набагато частіше, ніж раніше. Ці покращення, оцінені через 1 місяць після ТПК, вказували на збільшення «віку експресивної мови» на 2 місяці. Більше того, через 2 місяці після трансплантації батьки повідомили про покращення здатності дитини до комунікації з іншими людьми і тепер вона реагувала у 100% випадків, чого не спостерігалось раніше.

Щодо когнітивних функцій відмічалось покращення зорово-просторового впізнання із збільшенням вікового еквіваленту шкали психічного розвитку *BSID-II* від 22 до 25 місяців протягом 30 днів. Згідно з шкалою *GMFM*, після алогенної ТПК пацієнт вже міг стояти на одній нозі протягом декількох секунд, а можливість сидіти стала тривалішою та стабільнішою, ніж раніше.

Подальші дослідження головного мозку за допомогою *PET* показали підвищений через 2 тижні після ТПК, порівняно з попереднім рівнем, метаболізм у таламусі і мозочку (рис. 3). На подальших магнітно-резонансних томограмах не виявлено жодної різниці в порівнянні з попередніми знімками (рис. 1В). При цьому при *DTI* дослідженні продемонстровано деяке збільшення кількості волокон у всьому мозку через 6 місяців після ТПК (рис. 2). Значення фракційної анізотропії також були збільшені у всіх досліджуваних локусах (табл. 2).

Під комплексними хромосомними абераціями розуміють перебудови із залученням щонайменше трьох хромосом та трьох або більше точок розриву [17]. Пацієнти з такими змінами демонструють широкий спектр фенотипів, відповідно до їх етіології: спадкового характеру або виникнення *de novo*, збалансованості або незбалансованості [18]. Крім того, місце та кількість точок розриву на хромосомах можуть мати різноманітні впливи на функціонування сусідніх генів. Хромосомні аберації у таких пацієнтів були описані в попередніх повідомленнях, де клінічна картина супроводжувалась відхиленнями у розвитку [19-21]. У даному випадку у дитини була затримка розвитку, але розумова відсталість та порушення грубої моторики виявились відносно легкі при очевидно нормальному фенотипі. Так як батьки відмовилися проводити дослідження власних хромосом, ми припустили наявність у даного пацієнта, ймовірно, збалансованої комплексної хромосомної перебудови *de novo*, яка має відносно низьку частоту прояву фенотипічних аномалій [22].

Пуповинна кров має декілька переваг, порівняно з стовбуровими клітинами з інших джерел, наприклад, кісткового мозку або периферичної крові. Насамперед, ТПК може бути безпечно виконана від неспоріднених донорів з однією або двома невідповідностями за *HLA* [13]. І пуповинна кров, і еритропоетин, як відомо, проявляють нейротрофічні ефекти та володіють нейропротекторними, нейрогенними і васкулогенними властивостями [13, 23, 24]. Щодо способу доставки стовбурових клітин вважають, що внутрішньовенне введення є більш безпечним, залишаючи однаково ефективним, в порівнянні з іншими хірургічними інвазивними методами [25, 26]. По суті, після алогенної ТПК у дитини відбулось значне клінічне покращення,

що насамперед стосувалось експресивної мови, а також за досить короткий період з'явилися додаткові позитивні зрушення в грубій моториці та когнітивних функціях.

Пояснити можливі механізми покращення неврологічного розвитку, яке було продемонстровано у даного пацієнта, досить важко. Проте ефективність терапії в ранні строки наводить на думку про нейротрофічні ефекти ТПК, хоча ці покращення не зберігали свого темпу надалі. Під час фази активізації функцій мозку результати  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT демонструють підвищення метаболізму в таламусі та мозочку. Попередні дослідження локалізованих змін метаболізму при розладах аутистичного спектру, в тому числі при затримці розвитку, не виявили вогнищевих аномалій мозкового кровотоку та церебрального метаболізму глюкози [27]. Однак одностайні припущення дослідників вказують на фокальну гіперперфузію і гіпометаболічні ділянки в таламусі, базальних гангліях, тім'яній, скроневій долях, мозочку, і багато з цих областей зазначені в нашому випадку [28, 29]. За результатами нещодавно проведеного дослідження, після трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку у хворих на аутизм також показано подібні зміни та активацію метаболізму глюкози в мозочку [30]. Ми можемо припустити, що даний факт вказує на сприятливі зміни в мережі нейронів мозку, що в свою чергу обумовлює клінічне покращення в експресивній мові, зоровому сприйнятті та підтриманні рівноваги. Однак таке пояснення має свої обмеження. За іншою точкою зору, даний механізм може залежати від розладів функцій мозку, спричинених генетичними аномаліями, хоча патогенез розвитку таких порушень на сьогодні точно не відомий. У нашого пацієнта були складні перебудови хромосом, і варіації числа копій саме в даному випадку чітко не визначені. Крім того, не були повністю встановлені ефекти транслокацій і значимість точок розриву [22].

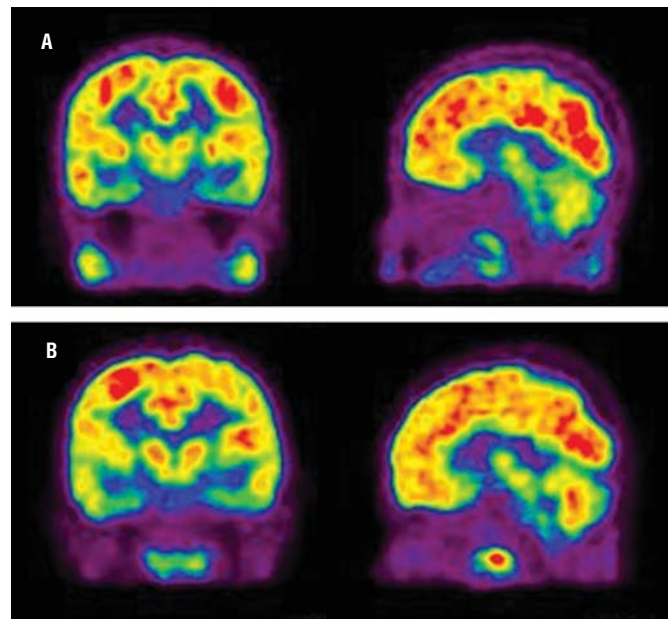
Залишаючись довгостроковим, клінічне покращення у дитини сповільнилось після першого місяця. Ймовірно, зменшення ефективності лікування пояснюється загибеллю трансплантованих клітин пуповинної крові. Тим не менше, це означає, що набуті навички зникають (табл. 1). За результатами DTI аналізу, кількість нервових волокон і значення фракційної анізотропії збільшилися протягом 6 місяців, що може вказувати на збільшення щільності аксонів або об'єму мієліну [31]. Такий результат ми пояснюємо ефектом активації ендогенних нейральних стовбурових клітин [32].

## ВИСНОВКИ

НЕЗВАЖАЮЧИ НА МОЖЛИВІ ДИСКУСІЇ ЩОДО КОРОТКОЧАСНОГО ЕФЕКТУ ТА НЕВІДОМОГО МЕХАНІЗМУ ДІЇ ТРАНСПЛАНТОВАНИХ КЛІТИН, ОТРИМАНИЙ РЕЗУЛЬТАТ В ДАНОМУ КЛІНІЧНОМУ ВИПАДКУ МОЖНА ВВАЖАТИ ЗНАЧИМИМ. ПРО ЦЕ СВІДЧАТЬ ВИРАЖЕНЕ ПОКРАЩЕННЯ МОВИ, КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ, МОТОРИКИ, А ТАКОЖ ЗМІНИ В БІЛІЙ РЕЧОВИНІ МОЗКУ ТА ЗБІЛЬШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ В МОЗКУ. НЕОБХІДНІ ПОДАЛЬШІ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ВСТАНОВЛЕННЯ МЕХАНІЗМІВ НЕЙРОТРОФІЧНИХ ЕФЕКТІВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КЛІТИН ПУПОВИННОЇ КРОВІ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Majnemer A., Shevell M. I. Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child // J. Pediatr. – 1995. – **127**, 2. – P. 193-199.
2. Moeschler J. B., Shevell M. American Academy of Pediatrics Committee on G. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays // Pediatrics. – 2006. – **117**, 6. – P. 2304-2316.
3. Tirosh E., Jaffe M. Global developmental delay and mental retardation--a pediatric perspective // Dev. Disabil. Res. Rev. – 2011. – **17**, 2. – P. 85-92.
4. Vendrame M., Cassidy J., Newcomb J. et al. Infusion of human umbilical cord blood cells in a rat model of stroke dose-dependently rescues behavioral deficits and reduces infarct volume // Stroke. – 2004. – **35**, 10. – P. 2390-2395.
5. Nan Z., Grande A., Sanberg C. D. et al. Infusion of human umbilical cord blood ameliorates neurologic deficits in rats with hemorrhagic brain injury // Ann. NY Acad. Sci. – 2005. – **1049**. – P. 84-96.
6. Lu D., Sanberg P. R., Mahmood A. et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces neurological deficit in the rat after traumatic brain injury // Cell Transplant. – 2002. – **11**, 3. – P. 275-281.
7. Nikolic W. V., Hou H., Town T. et al. Peripherally administered human umbilical cord blood cells reduce parenchymal and vascular beta-amyloid deposits in Alzheimer mice // Stem Cells Dev. – 2008. – **17**, 3. – P. 423-439.



**Рис. 3.** Позитронно-емісійні томограми з  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозою головного мозку пацієнта в корональному та серединному сагітальному перерізі. (А) – 1 тиждень до трансплантації: низький рівень активності в таламусі, базальних гангліях та мозочку; (В) – через 2 тижні після трансплантації пуповинної крові: зростання метаболізму глюкози в таламусі та мозочку.

8. *Dusing S. C., Thorpe D. E., Poe M. D. et al.* Gross motor development of children with hurler syndrome after umbilical cord blood transplantation // *Phys. Ther.* – 2007. – **87**, 11. – P. 1433-1440.
9. *Escolar M. L., Poe M. D., Martin H. R. et al.* A staging system for infantile Krabbe disease to predict outcome after unrelated umbilical cord blood transplantation // *Pediatrics.* – 2006. – **118**, 3. – P. e879-889.
10. *Asadi B., Askari G. R., Khorvash F. et al.* Neuroprotective effects of erythropoietin in acute ischemic stroke // *Int. J. Prev. Med.* – 2013. – **4**, Suppl 2. – P. S306-312.
11. *Mammis A., McIntosh T. K., Maniker A. H.* Erythropoietin as a neuroprotective agent in traumatic brain injury. Review // *Surg. Neurol.* – 2009. – **71**, 5. – P. 527-531.
12. *Iwai M., Cao G., Yin W. et al.* Erythropoietin promotes neuronal replacement through revascularization and neurogenesis after neonatal hypoxia/ischemia in rats // *Stroke.* – 2007. – **38**, 10. – P. 2795-2803.
13. *Koh S. H., Noh M. Y., Cho G. W. et al.* Erythropoietin increases the motility of human bone marrow-multipotent stromal cells (hBM-MSCs) and enhances the production of neurotrophic factors from hBM-MSCs // *Stem Cells Dev.* – 2009. – **18**, 3. – P. 411-421.
14. *Min K., Song J., Kang J. Y. et al.* Umbilical cord blood therapy potentiated with erythropoietin for children with cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Stem Cells.* – 2013. – **31**, 3. – P. 581-591.
15. *Rubinstein P., Dobrila L., Rosenfield R. E., et al.* Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution // *Proc. Natl. Acad. Sci. US A.* – 1995. – **92**, 22. – P. 10119-10122.
16. *Min K., Yu S., Lee J. et al.* Reliability of Fractional Anisotropy Measurement for Children with Cerebral Palsy // *Neuropediatrics.* – 2013. – in publishing.
17. *Pai G. S., Thomas G. H., Mahoney W. et al.* Complex chromosome rearrangements. Report of a new case and literature review // *Clin. Genet.* – 1980. – **18**, 6. – P. 436-444.
18. *Madan K.* What is a complex chromosome rearrangement? // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2013. – **161A**, 5. – P. 1181-1184.
19. *Monfort S., Blesa D., Rosello M., et al.* Duplication of 14q11.2 associates with short stature and mild mental retardation: a putative relation with quantitative trait loci // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2007. – **143**, 4. – P. 382-384.
20. *Moortgat S., Verellen-Dumoulin C., Maystadt I. et al.* Developmental delay and facial dysmorphism in a child with an 8.9 Mb de novo interstitial deletion of 3q25.1-q25.32: Genotype-phenotype correlations of chromosome 3q25 deletion syndrome // *Eur. J. Med. Genet.* – 2011. – **54**, 2. – P. 177-180.
21. *Zahir F., Firth H. V., Baross A. et al.* Novel deletions of 14q11.2 associated with developmental delay, cognitive impairment and similar minor anomalies in three children // *J. Med. Genet.* – 2007. – **44**, 9. – P. 556-561.
22. *Madan K.* Balanced complex chromosome rearrangements: reproductive aspects. A review // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2012. – **158A**, 4. – P. 947-963.
23. *Shao B., Cheng Y., Jin K.* Estrogen, neuroprotection and neurogenesis after ischemic stroke // *Curr. Drug Targets.* – 2012. – **13**, 2. – P. 188-198.
24. *Wang L., Zhang Z., Wang Y. et al.* Treatment of stroke with erythropoietin enhances neurogenesis and angiogenesis and improves neurological function in rats // *Stroke.* – 2004. – **35**, 7. – P. 1732-1737.
25. *Mezey E., Chandross K. J., Harta G. et al.* Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow // *Science.* – 2000. – **290**, 5497. – P. 1779-1782.
26. *Willing A. E., Lixian J., Milliken M. et al.* Intravenous versus intraatrial cord blood administration in a rodent model of stroke // *J. Neurosci. Res.* – 2003. – **73**, 3. – P. 296-307.
27. *Pagani M., Manouilenko I., Stone-Elander S. et al.* Brief Report: alterations in cerebral blood flow as assessed by PET/CT in adults with autism spectrum disorder with normal IQ // *J. Autism. Dev. Disord.* – 2012. – **42**, 2. – P. 313-318.
28. *Rumsey J. M., Ernst M.* Functional neuroimaging of autistic disorders // *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* – 2000. – **6**, 3. – P. 171-179.
29. *Chugani D. C.* Neuroimaging and neurochemistry of autism // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 2012. – **59**, 1. – P. 63-73.
30. *Sharma A., Gokulchandran N., Sane H. et al.* Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for autism: an open label proof of concept study // *Stem Cells Int.* – 2013. – ID 623875. – <http://dx.doi.org/10.1155/2013/623875>.
31. *Scheck S., Boyd R., Rose S.* New insights into the pathology of white matter tracts in cerebral palsy from diffusion magnetic resonance imaging: A systematic review // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2012. – **54**. – P. 684-696.
32. *Lichtenwalner R. J., Parent J. M.* Adult neurogenesis and the ischemic forebrain // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2006. – **26**, 1. – P. 1-20.