

Расстройства нейроразвития: подходы к диагностике и терапии

И.С. Преображенская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Преображенская, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Преображенская И.С. Расстройства нейроразвития: подходы к диагностике и терапии. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (23): 8–16

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-23-8-16

В статье подробно описаны этапы развития детского мозга начиная с эмбрионального периода. Рассмотрены механизмы нейрональной миграции, дифференцировки и синаптогенеза. Проанализировано влияние молекул клеточной адгезии, нейротрофических факторов, эфринов, сигнальных белков, тромбоспондинов и гликанов на нейрогенез. Описаны принципы межнейронного взаимодействия, а также феномены нейропластичности, прунинга и апоптоза. Особое внимание уделено балансу возбуждения и торможения в детском мозге, влиянию нейромедиаторов и внешних факторов на процессы нейрогенеза. Изложены варианты задержки психоречевого развития (ЗПРР), алгоритмы диагностики и дифференциальной диагностики расстройств аутистического спектра (РАС). В работе представлены современные российские и международные клинические рекомендации по лечению ЗПРР. Обозначены подходы к медикаментозной и нелекарственной терапии РАС, включая данные последних исследований нейросвязности, которые позволяют выделить фенотипы этого синдрома с различным патогенезом и специфическими изменениями паттернов связности мозга.

Ключевые слова: нейрогенез, синаптогенез, нейропластичность, нейросвязность, миграция нейронов, детское развитие, задержка психоречевого развития, расстройства аутистического спектра, лекарственная терапия, нелекарственная терапия, холина альфосцерат, Церетон

Нейроразвитие человека проходит последовательные этапы: от нейруляции и дифференцировки мозговых пузырей до клеточного нейрогенеза, миграции клеток и формирования серого вещества больших полушарий. За ними следуют дифференцировка нейронов, синаптогенез и созревание нейрональных сетей. Эти структуры обеспечивают восприятие, обработку, хранение и передачу мультимодальной информации, а также программирование новых действий и регуляцию уже заученных. Часть этих этапов приходится на пренатальный период. Так, нейруляция обычно происходит на 3–7-й неделях гестации, а дифференцировка мозговых пузырей – на 5–8-й неделях. Некоторые процессы, зарождаясь внутриутробно, продолжают в течение всей жизни: нейрогенез и клеточная миграция начинаются на 8-й неделе беременности и продолжают в младенческом, детском, подростковом и юношеском возрасте. Во взрослом состоянии их скорость снижается, однако мозг сохраняет способность к локальному нейрогенезу, миграции клеток, синапто- и ангиогенезу. Это определяет нейропластичность мозга и потенциал к восстановлению

утраченных функций даже при значительных органических поражениях.

Для правильного и последовательного развития мозга важна активность глии и нейротрофических факторов, которые обеспечивают нейрогенез. Так, нейрон сам по себе не способен образовать синаптическую связь. Для успешного синаптогенеза необходимо участие комплекса факторов и сигнальных молекул, в частности молекул клеточной адгезии (МКА). Они обеспечивают физическое взаимодействие между клетками («слипание» нервных окончаний между собой) и запускают внутриклеточные сигнальные каскады, которые регулируют «сборку» нервной системы. В частности, в функцию МКА входит регуляция пролиферации и дифференцировки нейрональных стволовых клеток. МКА помогают клеткам перемещаться в соответствующие слои развивающегося мозга вдоль волокон радиальной глии, способствуют наведению аксонов на клетки-мишени, обеспечивают точное распознавание и дифференцировку пре- и постсинаптических мембран [1]. В формировании синаптических связей участвуют и другие соединения. Наиболее изученные из них – мозговой нейротрофический фактор (BDNF)



и фактор роста нервов (NGF) – совместно с МКА обеспечивают ветвление дендритов, образование шипиков и синтез синаптических белков. В отличие от МКА, которые фактически создают каркас будущей нервной системы, BDNF дает клеткам химические команды расти, дифференцироваться и менять силу связей. Он защищает нейроны от апоптоза, способствует их созреванию и дифференцировке, вызывает интенсивное ветвление дендритного дерева, формируя сложную архитектуру мозга, управляет сборкой синапсов и контролирует баланс между возбуждающими и тормозными сигналами. Снижение экспрессии BDNF приводит к выраженным нарушениям нейро- и синаптогенеза; данный феномен описан, в частности, у пациентов с синдромом Ретта. Предполагается, что нарушение синаптического прунинга вследствие недостаточной активности BDNF (например, в результате распространенного полиморфизма Val66Met) служит одним из факторов развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), шизофрении, умственной отсталости и расстройств аутистического спектра (РАС) [2].

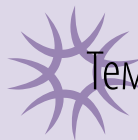
Эфрины и сигнальные белки (например, трансформирующий фактор роста опухоли) определяют точное место формирования синапса и локализацию сигнальных зон. Эфрины и их рецепторы представляют собой крупнейшее семейство молекул наведения (аксонального хоуминга) и позиционирования в нервной системе. Уникальность эфринов заключается в том, что они фиксированы на клеточных мембранах и обеспечивают двунаправленный сигналинг. При межклеточном контакте сигнал передается одновременно в обоих направлениях – как в клетку, несущую рецептор, так и в клетку-лиганд. Эфрин формирует запрет на рост для аксона. Так, растущий аксон в условиях высокой концентрации эфринов разворачивается и меняет направление роста [3]. В развивающейся зрительной коре эфрины расположены строго по градиенту концентрации – от низкой к высокой. Аксоны, растущие от сетчатки глаза, останавливаются ровно в той точке градиента, которая соответствует их координате [4]. Эфрины также предотвращают смешивание разных пулов клеток при формировании отделов мозга. Описаны потенциальные взаимосвязи изменения уровня и качества функционирования эфринов при некоторых вариантах нарушения нейроразвития. В частности, при РАС таргетная терапия, нацеленная на метаболизм эфринов, считается одной из возможных фармакологических мишеней [5].

Тромбоспондины – соединения, которые секретируются астроцитами и завершают ультраструктурную сборку анатомически полноценных синапсов. Такие синапсы называются немими, поскольку они активны пресинаптически (выделяют глутамат), но постсинаптически не могут передать электрический ток – в них есть NMDA-рецепторы, но нет AMPA-рецепторов. Для функциональной активации синапса требуются другие глиальные факторы, в частности гликаны. Снижение активности тромбоспондинов может приводить к незавершенному или аномальному синаптогенезу.

Согласно результатам последних исследований, мутации в генах, кодирующих тромбоспондины, ассоциированы с рядом болезней нейроразвития. Например, мутация гена THBS1, кодирующего тромбоспондин 1, связана с развитием РАС [6]. Аномально низкое количество церебральных тромбоспондинов отмечается у детей с синдромом Дауна, что может лежать в основе незавершенного синаптогенеза и, как следствие, умственной отсталости.

Как уже отмечалось, запуск синаптической функции и собственно межнейронального взаимодействия осуществляется с помощью гликанов – сложных углеводных цепей, ковалентно связанных с белками или липидами. Протеогликаны (белково-углеводные цепи) в основном влияют на рост аксонов, стимулируя его или, наоборот, ограничивая. Полисиаловая кислота облегчает нейронам продвижение во время миграции. Ганглиозиды (углеводные цепи, прикрепленные к липидам мембраны) формируют липидные рафты – площадки, на которых группируются рецепторы. И наконец, важнейшей способностью гликанов, определяющей синаптогенез, является их возможность связывать пресинаптическую и постсинаптическую мембрану напрямую, создавая так называемый молекулярный мост [7]. Для генетически терминированных гликанопатий характерно развитие лиссэнцефалии, микроцефалии, тяжелой умственной отсталости. Предположительно мутации, изменяющие строение гликанов, связаны со сбоями синаптического сигналинга у пациентов с РАС [8].

Говоря о влиянии активности нейронов на нейрогенез и синаптическую пластичность, нельзя не упомянуть несколько правил и закономерностей, прежде всего закон синаптической пластичности Хебба: нейроны, которые возбуждаются вместе, связываются вместе (*neurons that fire together, wire together*) [9]. Уже на ранних этапах развития мозга у плода отмечается спонтанная активность: еще до получения сигналов от органов чувств нейроны генерируют спонтанные периодические импульсы. Это необходимо для базовой разметки синаптических карт. После рождения приток информации из внешнего мира (зрительной, слуховой, тактильной) резко ускоряет синаптогенез в соответствующих зонах коры. Более того, депривация сенсорных стимулов (например, зрительных или тактильных) в этот критический период приводит не только к снижению синаптической плотности в соответствующих отделах коры, но и к дегенерации уже сформированных синапсов. На развитие синаптогенеза негативно влияет стресс матери или ребенка. Согласно последним исследованиям, хронически повышенный уровень кортизола матери угнетает синаптогенез мозга плода, вызывая атрофию дендритных шипиков в префронтальной коре [10, 11]. Для построения мембран необходимы полиненасыщенные жирные кислоты (особенно докозагексаеновая), железо, цинк, йод и витамины группы В. Их дефицит во время беременности и в первые годы жизни ребенка необратимо снижает плотность синапсов. Алкоголь, никотин и тяжелые металлы (свинец, ртуть) нарушают



полимеризацию цитоскелета конуса роста и работу NMDA-рецепторов, блокируя нормальный синаптогенез. Таким образом, для гармоничного развития детского мозга необходимы не только эндогенные биохимические факторы, определяющие правильное формирование архитектуры церебральных связей, но и благоприятная внешняя среда: эмоциональный комфорт, адекватный нутритивный статус и минимизация воздействия патогенных триггеров.

В процессе онтогенеза ребенок должен получать достаточный объем зрительной, тактильной, слуховой, вкусовой и обонятельной стимуляции. Ограничение сенсорного притока и дефицит информации об окружающем мире приводят к задержке речевого и психомоторного развития. С этими процессами связан термин «квазиаутизм» – клинический фенотип, который внешне неотличим от истинного аутизма, однако развивается вследствие тяжелой ранней депривации (социальной изоляции, институционализации или крайнего дефицита общения в первые месяцы жизни). Часто квазиаутизм развивается у детей, которые провели более шести месяцев в условиях экстремальной средовой депривации (например, в закрытых детских учреждениях с дефицитом персонала). Из-за отсутствия предсказуемого эмоционального отклика от значимого взрослого и сенсорного голода в мозге младенца грубо нарушаются процессы синаптогенеза, прунинга и миграции нейронов. При условии сохранения социальной депривации в течение более длительного периода времени нарушение формирования нейрональных связей может стать необратимым. Согласно результатам лонгитудинальных исследований, при длительной и глубокой социальной депривации ребенка, особенно при сохранении симптомов в возрасте старше шести лет, во взрослом состоянии сохраняются расстройства речи, склонность к стереотипному поведению и низкий IQ [12].

Отдельно следует рассмотреть такой феномен, как прунинг. Прунинг – это генетически и эпигенетически детерминированный процесс удаления избыточных, слабых или неиспользуемых синапсов и дендритных ветвей. Если на ранних этапах нейроразвития мозг создает колоссальный избыток связей (про запас), то прунинг превращает эту хаотичную массу в эффективную, высокоскоростную и специализированную нейронную сеть. До рождения прунинг в основном захватывает первичные сенсорные и моторные зоны коры. У детей в возрасте 2–5 лет прунинг протекает наиболее интенсивно: элиминируются избыточные синапсы, не получившие функционального закрепления в рамках формирующегося индивидуально-опыта ребенка и активности нейрональных сетей. В возрасте 12–15 лет процессы прунинга локализуются преимущественно в лобной коре и ее проекциях, что способствует снижению импульсивности, повышению концентрации внимания и развитию способности к удержанию сформированных программ деятельности. Прунинг осуществляется в строгом соответствии с постулатом Хебба, а также регулируется активностью микроглии и системы белков

комплемента. Белки комплемента накапливаются в структурах неактивного синапса, а микроглия уничтожает его путем фагоцитоза. Благодаря прунингу оптимизируется энергопотребление мозга и повышается скорость обработки информации. Однако на фоне избыточного или, напротив, недостаточного прунинга возможно сокращение числа необходимых для полноценного функционирования нейрональных сетей либо сохранение избыточных неактивных связей, создающих функциональный шум. В частности, дефицит прунинга рассматривается как одна из причин сенсорной перегрузки у пациентов с РАС: избыточная связность приводит к гиперчувствительности к сенсорным стимулам, перегрузке восприятия и последующим трудностям с обобщением. В этом случае мозг перегружается деталями, утрачивая способность к обобщению картины и выделению ее главного признака. В подростковом возрасте из-за генетических мутаций, например гиперактивации гена комплемента C4, микроглия начинает массово уничтожать здоровые работающие синапсы в префронтальной коре. Клинически данный феномен проявляется в виде психотических расстройств, когнитивного дефицита и эмоционального уплощения, а также рассматривается как значимый патогенетический фактор дебюта шизофрении [13].

Если прунинг помогает удалить из мозга лишние, нефункциональные синапсы, то апоптоз или запрограммированная клеточная смерть позволяет инактивировать ненужные клетки. Уничтожению подвергается более половины нейронов и клеток глии: изначально мозг закладывает в себе больший объем, чем это необходимо для функционирования. В первую очередь апоптозу подвергаются клетки, которые претерпели соматические мутации во время деления, неправильно мигрировали или не смогли установить синаптические контакты с клетками-мишенями [14]. Скорость апоптоза определяется генами-индукторами и генами – ингибиторами апоптоза. При изменении в этих генах может отмечаться усиление апоптоза, что, например, лежит в основе таких церебральных дегенераций, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия. Недостаточное апоптозирование – ведущий механизм патогенеза опухолей. В процессе антенатального и постнатального развития мозга недостаточное апоптозирование приводит к увеличению в мозге количества неактивных, нефункциональных нейронов. Это нарушает архитектуру коры и лежит в основе тяжелой умственной отсталости и эпилепсии. Гиперактивация апоптозного каскада (например, из-за внутриутробной гипоксии, алкогольного синдрома плода, пре- или перинатального стресса) вызывает массовую гибель здоровых нейронов. Как следствие – врожденную микроцефалию, церебральный паралич и тяжелые когнитивные дефициты [15].

Развитие детского мозга протекает в условиях динамического взаимодействия двух противоположных процессов – возбуждения и торможения. Главным возбуждающим нейромедиатором в центральной



нервной системе выступает глутамат, тогда как процессы торможения реализуются преимущественно за счет гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Глутамат непосредственно участвует в развитии мозга и синаптогенезе, регуляции памяти, поведения и двигательной активности, а также напрямую регулирует апоптотический каскад. Точкой приложения глутамата являются NMDA-рецепторы, состоящие из двух субъединиц: первая связывает глутамат, вторая – глицин. В результате активации NMDA-рецепторов положительно заряженные ионы кальция проникают внутрь нейрона, формируются заряд и последующая импульсация с помощью AMPA-рецепторов. Активация NMDA-рецепторов стимулирует системы ацетилхолина, серотонина, дофамина и тем самым непосредственно формирует нейрональную связность, когнитивные, двигательные, эмоциональные и другие функции мозга, обеспечивая создание и дифференцировку нейрональных сетей между различными отделами коры и подкорковыми структурами.

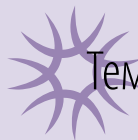
Тип и плотность NMDA-рецепторов в детском и взрослом мозге неодинаковы. Известно восемь подтипов NMDA-рецепторов, различающихся присутствием одной из двух вариаций глициновой субъединицы и одной из четырех глутаматных субъединиц. Проведенные исследования показали, что субъединица GluN1 экспрессируется в областях мозга, связанных с когнитивными функциями, – коре, гиппокампе и таламусе. Через три недели после рождения уровень GluN1 достигает максимума, а затем снижается. Субъединицы GluN2 экспрессируются на разных уровнях на определенных стадиях неонатального развития. По мере созревания мозга экспрессия белка субъединицы GluN2A постепенно возрастает. В незрелых синапсах преобладающим компонентом NMDA-рецепторов является субъединица GluN2B. В пренатальном периоде она активно экспрессируется в коре головного мозга, таламусе и спинном мозге, причем ее концентрация увеличивается к моменту рождения. Меньшие уровни экспрессии GluN2B обнаруживаются в четверохолмии, гиппокампе и гипоталамусе. После рождения уровень GluN2B достигает пика экспрессии в коре головного мозга и гипоталамусе – двух важных структурах мозга, участвующих в когнитивных процессах. Субъединица GluN3A участвует в развитии дендритных шипиков и синаптогенезе. Эта субъединица начинает экспрессироваться в продолговатом мозге, мосте и гипоталамусе на 15-й день эмбрионального развития; ее уровень достигает пика на 8-й день после рождения, а затем снижается на 20-й день. Таким образом, по плотности и типу NMDA-рецепторов теоретически можно определить, какая из зон коркового и подкоркового серого вещества наиболее активна в отношении нейро- и синаптогенеза в каждый момент развития мозга [16].

Как уже отмечалось, важным аспектом развития мозга является поддержание баланса «возбуждение – торможение» между глутаматом и ГАМК. Во взрослом мозге ГАМК оказывает преимущественно тормозящее действие. Однако на начальном этапе развития

ГАМКергические нейроны формируют возбуждающие синапсы, которые становятся тормозными позже, в процессе созревания. Таким образом, в мозге ребенка баланс «возбуждение – торможение» существенно смещен в сторону возбуждения, что, в частности, лежит в основе высокой судорожной готовности и склонности к пароксизмам и/или их электрофизиологическим эквивалентам в детстве (доброкачественные эпилептические паттерны детства). В процессе развития мозга ГАМК обеспечивает контроль деления клеток, в синергии с BDNF определяет направление клеточной миграции, стимулирует синаптогенез. BDNF в свою очередь координирует своевременное созревание ГАМК-системы и ее перевод из возбуждающего режима в тормозной [17].

Медиаторы, в частности ацетилхолин, также влияют на нейрогенез. Ацетилхолин в головном мозге работает как мощный несинаптический трофический фактор и сигнальный морфоген. Он начинает синтезироваться задолго до формирования первых холинергических синапсов и воздействует на темпы деления, миграции и созревания клеток. В частности, ацетилхолин контролирует баланс между покоем и размножением нейрональных стволовых клеток: под воздействием ацетилхолина зрелая клетка прекращает деление и начинает формировать аксон и дендриты. Градиент концентрации внеклеточного ацетилхолина задает вектор движения нейронам, помогая им правильно распределяться по слоям развивающейся коры головного мозга. Ацетилхолин защищает активные нейрональные сети, в частности круги памяти и структуры ретикулярной формации, от прунинга, в том числе в зрелом возрасте. Интересно, что мускариновые и никотиновые рецепторы включаются в нейрогенез неодинаково. Активация альфа-7-никотиновых рецепторов глии усиливает размножение стволовых клеток, временно сдерживая их превращение в зрелые нейроны, чтобы мозг успел накопить достаточное количество нейронов [18]. Активация мускариновых рецепторов вызывает высвобождение положительно заряженного кальция из внутриклеточных депо, что служит стоп-сигналом для деления и запускает программу созревания нейрона [19]. В частности, именно с гиперактивацией никотиновых рецепторов связывают вред курения во время беременности: согласно результатам последних исследований, несмотря на защитную функцию плаценты, молекулы никотина связываются с альфа-7-никотиновыми рецепторами, вызывая их избыточную стимуляцию. Это нарушает процессы нейрогенеза: радиальная глиа продолжает делиться, а процессы созревания нейронов блокируются. Как следствие – истончение коры головного мозга плода, уменьшение объема серого вещества, что в перспективе может стать одним из факторов развития СДВГ или другого когнитивного снижения у ребенка [18].

Согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам, 5-е издание (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition), выделяют следующие варианты расстройств нейроразвития:



1. Интеллектуальная недостаточность.
2. Расстройство коммуникации.
 - 2.1. Расстройство речи.
 - 2.2. Расстройство речевой артикуляции (трудности со звукопроизношением, затрудняющие устное общение).
 - 2.3. Заикание (расстройство владения речью, начинающееся в детском возрасте).
 - 2.4. Социальное (прагматичное) расстройство коммуникации.
3. Расстройства спектра аутизма.
4. Расстройство внимания и гиперкинетическое расстройство.
5. Специфические расстройства обучения.
6. Двигательные нарушения.
 - 6.1. Расстройство развития координации движений.
 - 6.2. Стереотипное двигательное расстройство.
 - 6.3. Тикозное расстройство.

В российских классификациях нет подраздела «расстройства нейроразвития» и часто используются такие термины, как задержка психоречевого развития (ЗПРР).

Говоря о задержке речевого развития, следует понимать, что речь – наиболее сложно организованная когнитивная функция. Начало формирования речи связано с распознаванием эмоционально окрашенных слов, обращенных к ребенку. Осознавая значимость обращенной речи взрослого, ребенок начинает реагировать на нее сначала улыбкой, а затем попыткой воспроизвести ответные звуки. Данный этап речевого онтогенеза называется гулением; в норме оно обязательно должно манифестировать в возрасте 4–6 месяцев. Понимание эмоционального компонента речи лежит в основе формирования эмоционального, а затем социального интеллекта (распознавание собственных эмоций, эмоций окружающих и выстраивание собственного поведения в зависимости от эмоций и поведения других людей). Таким образом, отсутствие гуления в декретированные сроки – важный признак ЗПРР. В дальнейшем ребенок начинает дифференцировать отдельные слова в обращенной к нему речи и пытаться их воспроизводить, что знаменует переход к этапу лепета в возрасте 8–12 месяцев. Семантическое восприятие слов тесно связано с созреванием височной, затылочной и теменной областей коры, а также с латерализацией функций головного мозга и определением доминантного полушария, в котором формируются сенсорная и моторная речевые зоны (Вернике и Брока соответственно). Взаимодействие с затылочной корой имеет принципиальное значение, поскольку именно здесь берут начало вентральный (что?) и дорзальный (где? как?) речевые пути. При фиксации взгляда на объекте (например, погремушке) ребенок идентифицирует его, связывая зрительный образ со слуховым (вербальным) эквивалентом, что обеспечивает интеграцию затылочной и височной коры в рамках вентрального проводящего пути. Далее ребенок начинает понимать, что одно и то же слово может обозначать несколько внешне различных предметов, что возможно вследствие включения

в процесс вторичных ассоциативных зон и развития обобщения. Формирование связи между затылочной и теменной корой позволяет понять, что погремушка лежит на столе (дорзальный зрительный путь или путь «где?»), а также определить качественные характеристики предмета (красная, большая, яркая, разноцветная; больше, чем другая погремушка). На этом этапе развития речи формируется доминантное полушарие, что проявляется в определении ведущей руки. Практически всегда у детей вместе с задержкой определения ведущей руки (декретированные сроки 1,5–2,5 года) отмечается задержка речевого развития. Сходные трудности наблюдаются и при переходе доминирования от правого полушария к левому. Согласно последним исследованиям, до трети леворуких детей, подражая праворуким взрослым, переходят на использование правой руки. В подобных случаях может диагностироваться так называемая темповая задержка речевого развития, при которой речь формируется правильно, но с отставанием от нормативных онтогенетических сроков [20]. Критически важными симптомами, указывающими на то, что речь ребенка развивается правильно, помимо гуления и лепетания являются выделение предметов с использованием указательного жеста (формирование вентрального пути речи, связь звука и предмета, а также понимание, что можно использовать символический жест, чтобы вызвать звук, не беря предмет в руки) до одного года, понимание запрета (до возраста одного года ребенок должен выделять в речи слово «нет» и эмоционально на него реагировать: может не слушаться, делать наоборот, но при этом показывать, что понял запрет; формирование этой функции показывает зрелость связи обобщения и символического жеста, а также включение социальной коммуникации), достаточный объем узнаваемых слов (до 300) в возрасте двух лет. Принципиально важно обращать внимание не на активный, а на пассивный словарь, то есть на понимание обращенной к ребенку речи. Морфологически всегда первично созревает затылочная, затем височная кора и только потом зона моторной речи. Теменная кора включается в речевую продукцию достаточно рано через дорзальный речевой путь, но созревает позже, чем другие речевые зоны, поэтому уже говорящий предложениями ребенок до четырех-пяти лет может неверно соподчинять слова в предложении, использовать неологизмы, неверно применять падеж, род, единственное и множественное число. Ребенок в возрасте двух лет должен понимать сложное предложение или инструкцию («пойди в другую комнату, возьми там очки и отдай их бабушке»), поскольку объем сложных бытовых инструкций соответствует необходимому объему слов в пассивном словарном запасе. Ребенок может воспроизводить отдельные слова или строить двухсловные фразы, в том числе с искажением слоговой структуры. Однако при дефиците понимания ребенком обращенной к нему речи, включая сложные бытовые инструкции, необходимо провести ретроспективную оценку ранних этапов речевого онтогенеза. В подобных случаях показано



незамедлительное комплексное обследование с дальнейшей разработкой индивидуальной программы терапии и реабилитации. В таких случаях показано проведение средне- и длинноталентных слуховых вызванных потенциалов (СВП). В отличие от короткоталентных СВП, отражающих проведение сигнала до уровня ствола мозга, средне- и длинноталентные потенциалы регистрируют восприятие стимула слуховой корой, что позволяет оценить способность к распознаванию звука как клинически значимого стимула. Дополнительно назначается электроэнцефалография для исключения эпилептиформной активности, а также проводится скрининг на наличие РАС. С этой целью проводят комплексное обследование с помощью валидизированных шкал (ADOS, CARS, ASDAS), а также оценивают выраженность признаков, которые могут указывать на наличие РАС.

Согласно международным критериям, РАС проявляется прежде всего стойким дефицитом социальной коммуникации и социальных взаимодействий. К симптомам, указывающим на недостаточное развитие социального и эмоционального интеллекта у двухлетнего ребенка, относят отсутствие использования указательного жеста и других символических жестов, непонимание запретов и обращенной речи (часто непонимание, что речь – инструмент коммуникации, затрудняет выделение речевого сигнала из общего пула звуковых сигналов). Дополнительными симптомами, ассоциированными с РАС, являются несоответствие мимики ситуации, гиперчувствительность или, напротив, игнорирование чувствительных стимулов (избегание зрительного контакта, непереносимость расчесывания или прикосновения, успокоение в воде и длительный прием ванны, игнорирование боли, гиперчувствительность к звуковым стимулам, пищевая избирательность или склонность к жеванию, облизыванию и поеданию непищевых предметов), трудности переключения (ребенок настаивает на своей стратегии, нуждается в ритуалах или рутине, для успокоения использует самостимуляцию, стереотипии, персеверации или персевераторные ответы, фиксируется на вращающихся предметах или сам крутит игрушки, предметы или их части), трудности обобщения (интерес к частям игрушек, сосредоточение на необычных объектах, отсутствие способности к имитации и использованию символических жестов).

В случае исключения РАС у ребенка с ЗППР можно рассмотреть терапию донаторами холина. Холина альфосцерат (L-альфа-глицерилфосфорилхолин) – высокоэффективный донор холина центрального действия. Попадая в организм, он преодолевает гематоэнцефалический барьер и расщепляется на два важнейших компонента – холин и глицерофосфат. Влияние холина альфосцерата на психоречевое развитие ребенка реализуется посредством нескольких механизмов. Проведенные исследования показали, что холина альфосцерат влияет на нейрогенез в субгранулярной зоне гиппокампа, непосредственно вовлеченной в процессы памяти и обучения [21]. Препарат повышает локальный уровень BDNF, который

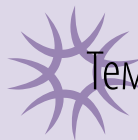
дает молодым нейронам сигнал выживать и интегрироваться в нейрональные связи [22], оказывая тем самым прямой положительный эффект на нейроразвитие. Необходимо также отметить, что насыщение мозга холином способно частично компенсировать и минимизировать дефекты синаптогенеза и апоптоз нейронов, вызванные различным внутриутробным воздействием (алкоголь, никотин, стресс, хронически высокий уровень кортизола у матери во время беременности и т.д.) [23].

Второй компонент холина альфосцерата – глицерофосфат – является важнейшим пластическим материалом, необходимым для развития мозга. Он участвует в синтезе фосфатидилхолина – главного строительного блока мембран всех нейронов. В период активного роста мозга ребенка достаточное количество глицерофосфата критически необходимо для роста дендритов и образования новых синапсов. Глицерофосфат также является одним из элементов, с помощью которых олигодендроциты создают церебральный миелин. Таким образом, предположительно холина альфосцерат положительно воздействует на миелинизацию проводящих путей.

Как универсальный предшественник ацетилхолина, холина альфосцерат быстро насыщает синапсы ацетилхолином, улучшая когнитивные процессы, связанные с этим медиатором, – прежде всего уровень внимания, способность к сосредоточению на конкретной задаче, запоминание и припоминание информации. Ацетилхолинергическая медиация осуществляется по восходящим путям от ретикулярной формации к базальному ядру Мейнерта, структурам гиппокампального круга и далее к височной, теменной и затылочной коре. Рост уровня церебрального ацетилхолина стимулирует формирование вентрального и дорзального речевого пути, улучшая функциональную связность корково-подкорковых структур. Как следствие – значительная активизация и улучшение качества речевой продукции ребенка [24].

Важным свойством холина альфосцерата является его пролонгированное действие: терапевтический эффект после трехмесячного курса лечения сохраняется на протяжении полугода. Наличие долговременного эффекта доказано в ряде клинических исследований, в частности в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ASCOMALVA [25]. Период полувыведения холина альфосцерата короткий, свободный холин утилизируется организмом в течение нескольких часов после приема. Пролонгированный эффект в первую очередь является следствием влияния терапии на нейро- и синаптогенез, включая стабилизацию мембран нейронов, увеличение количества дендритов и функциональной активности ацетилхолинергических синапсов.

Холина альфосцерат российского производства – препарат Церетон – выпускается в трех лекарственных формах: раствор для инъекций 250 мг/мл, капсулы 400 мг и специально разработанная для детей лекарственная форма – раствор для приема внутрь 120 мг/мл во флаконах по 30 и 100 мл, что позволяет выбирать



удобный объем в зависимости от возраста и веса ребенка. Церетон является единственным холинергическим препаратом на российском рынке, доказавшим свою безопасность и официально разрешенным для использования в педиатрической практике в целях коррекции когнитивных нарушений (в жидкой форме с шести лет, в капсулах с 11 лет). Детские неврологи, опираясь на клинические рекомендации, в более раннем возрасте назначают его off-label (вне официальной инструкции).

Включение Церетона в стандарты лечения детей основано на результатах проведенных клинических исследований. Так, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон для лечения когнитивных нарушений у детей участвовало 222 пациента. Они были стратифицированы по возрасту (6–10, 11–15 и 16–17 лет) по 74 пациента в группе. Внутри каждой возрастной группы осуществлялась рандомизация в соотношении 1:1 в группы исследуемого препарата Церетон и плацебо (по 37 пациентов в группе). Пациенты в возрасте 6–10 лет принимали препарат в виде раствора по 200 мг один раз в сутки до приема пищи, запивая водой, пациенты 11–15 лет – по одной капсуле (400 мг) утром и днем после еды в течение 60 дней, а пациенты в возрасте 16–17 лет – по две капсулы (800 мг) утром и одной капсуле (400 мг) днем после еды. Исследование продемонстрировало достоверно более высокую эффективность Церетона по сравнению с плацебо в улучшении когнитивных функций (памяти и интеллекта), а также клинического состояния в целом у детей с последствиями черепно-мозговой травмы и геморрагического инсульта. При этом в группе пациентов, получавших Церетон, не отмечалось нежелательных явлений, что свидетельствует о высокой безопасности препарата [26].

При выявлении у ребенка РАС приоритетное значение придается немедикаментозным методам коррекции. В структуру комплексной реабилитации входят прикладной анализ поведения, включая Денверскую модель раннего вмешательства (ESDM), когнитивно-поведенческая терапия, тренинги совместного внимания, диетотерапия, а также коррекционные занятия с логопедом, нейропсихологом и дефектологом. Ключевым аспектом логопедической коррекции является установление коммуникации на доступном для ребенка уровне с помощью альтернативных систем (выбор реальных предметов, использование карточек, жестовая коммуникация). Развитие речевой функции должно основываться на актуальном онтогенетическом статусе пациента с последовательным переходом к более сложным формам вербализации.

Методология коррекционного процесса предполагает строго определенную очередность:

- идентификация реальных объектов по запросу (например, «покажи кошку») – направлена на консолидацию вентрального проводящего пути;

- распознавание символических, недорисованных или заштрихованных изображений – стимулирует процессы зрительного гнозиса, абстрагирования и обобщения;
- дифференциация категорий единственного и множественного числа («кошка – кошки»);
- введение дополнительных предикативных и пространственных признаков (кошка сидит, кошка большая, кошка черная, кошка под столом) – активизирует дорзальный речевой путь и теменную кору;
- категоризация и выделение частей целого (кошка – домашнее животное; у кошки лапы, усы и хвост);
- построение фраз с прогрессирующим расширением синтаксической структуры (от двух-трех слов к развернутому предложению: кошка бежит по дорожке);
- интеграция эмоционального и символического контекста (грация кошки, «я люблю кошек») – вовлекает в работу мультимодальную зону обобщения – теменно-височно-затылочную кору.

Лекарственная терапия используется при высокой тревожности, склонности к самоповреждающим формам поведения, стереотипиям (в такой ситуации обычно используют сертралин) или при выраженной исполнительной дисфункции, формирующей у ребенка полевое поведение и мешающей реабилитации (в этом случае препаратами выбора считаются арипипразол и рисперидон). Иногда при сочетании симптомов РАС и дефицита внимания показано применение психостимуляторов (атомоксетин).

В рамках обсуждения особенностей нейроразвития необходимо упомянуть исследования связности отдельных отделов мозга у детей с РАС. Фундаментальное исследование, проведенное на обширной, хорошо изученной и прошедшей всестороннюю валидацию выборке данных нейровизуализации (ABIDE I и ABIDE II), включало 432 пациента с РАС (с известными показателями вербального IQ и калиброванными оценками тяжести по шкале ADOS-2 – CSS) и 1106 нейротипичных участников из 36 исследовательских центров. Используя прошедший всестороннюю валидацию атлас функциональной сегментации, исследователи построили карты функциональной связности в состоянии покоя (RSFC) для всего мозга каждого участника. Все последующие анализы проводились на выборке из 299 участников с РАС и 907 нейротипичных участников [27]. Данные исследования продемонстрировали, что корреляция между характеристиками мозга и поведенческими проявлениями позволяет разделить пациентов с РАС на четыре подгруппы. Для первой подгруппы были характерны вербальный IQ выше среднего значения и высокие показатели связности в измерении, ассоциированном с речевым интеллектом (включая кортикоталамические тракты, связи внутри зрительной сети и проекции к стриатуму). При этом по сравнению с пациентами нейротипичной контрольной группы у этих пациентов отмечалось аномальное снижение функциональной



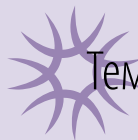
связности покоя (RSFC) в зонах обработки речи, ассоциированных с уровнем IQ. Во второй подгруппе наблюдались вербальный IQ ниже среднего, низкие показатели связности в измерении, касающемся вербального IQ, и аномально повышенная связность в покое в тех же зонах обработки речи, а также в ряде других связей, предсказывающих индивидуальные различия в вербальном IQ. Показатель, касающийся социальной эмоциональности, коррелировал со связностью между областями мозга, важными для социально-эмоциональной обработки, включая связи между сетью выявления значимых стимулов (salience network), зрительной сетью и областями стриатума. Для третьей подгруппы были свойственны выраженные симптомы, связанные с социальной аффективной сферой, слабой выраженностью повторяющихся и стереотипных форм поведения (RRB) и в отличие от нейротипичной контрольной группы аномально повышенной связностью, ассоциированной с социальной аффективной сферой, включая связи с участием передней поясной коры и вентролатеральной префронтальной коры и других областей, в том числе мозжечка. Напротив, четвертая подгруппа характеризовалась слабой выраженностью симптомов социальной аффективной сферы, высокой выраженностью стереотипных форм поведения RRB и атипичной связностью в тех же зонах, но противоположного характера: аномальным снижением функциональной связности в сетях, ассоциированных с социальным взаимодействием, включая тракты с участием передней поясной и вентролатеральной префрон-

тальной коры, а также других областей. Особый интерес вызвали дальнейшие результаты исследования, когда выделенные подгруппы оценили в отношении потенциальных патогенетических механизмов. В первой подгруппе зафиксирована корреляция между атипичной связностью и наборами генов, участвующих в процессе трансляции белков. Во второй подгруппе корреляции с генами, отвечающими за трансляцию белков, не наблюдалось, отмечалась высокая корреляция с недоношенностью, а также с изменением строения рецепторов, сопряженных с G-белками (семейство внутриклеточных белков-посредников, которые работают как молекулярные переключатели для передачи сигналов от рецепторов на клеточной мембране внутрь клетки), и активностью фактора роста опухолей бета. В третьей подгруппе установлена взаимосвязь атипичного усиления связности между зрительной сетью и сетью выявления значимых стимулов и вовлеченностью групп генов, ассоциированных с иммунной системой, синаптической функцией и передачей сигналов. В четвертой подгруппе отмечалась взаимосвязь симптомов и ключевых генов серотонинергической системы.

Таким образом, проведенное исследование показало, что паттерн нарушения связности достаточно четко указывает, какой именно этап нейроразвития нарушен у конкретного пациента, что чрезвычайно обнадеживает в аспекте формирования дифференцированного подхода к ведению пациентов с РАС как в отношении диагностики, так и в отношении выделения целей для создания таргетных методов лечения. *

Литература

1. Segú Cristina A., Letort G., Perthame E., et al. Adhesion-controlled mechanics of the glial niche regulate neural stem cell proliferative potential. *Dev. Cell.* 2026; 61 (6): 1254–1272.e11.
2. Panvino F., Paparella R., Tarani F., et al. Neurotrophins in neurodevelopmental disorders: a narrative review of the literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (17): 8335.
3. Yang J.S., Wei H.X., Chen P.P., Wu G. Roles of Eph/ephrin bidirectional signaling in central nervous system injury and recovery. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15 (3): 2219–2227.
4. Kania A., Klein R. Mechanisms of ephrin-Eph signalling in development, physiology and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2016; 17 (4): 240–256.
5. Bordignon A., Manduca J., Perreault M. The Eph-ephrin system in neuropsychiatric and neurodevelopmental disorders. *J. Psychiatry Neurosci.* 2026; 51: 1–12.
6. Lawal O.O., Severino F.P.U., Wang S., et al. Astrocytic thrombospondins 1 and 2 are required for cortical synapse development controlling instrumental performance. *bioRxiv.* 2024.
7. Lu H., Bao L., Zhang P. The diverse roles of complex glycans in synapse development and function. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2025; 93: 103038.
8. Osterne V.J.S., Oliveira M.V., Pinto-Junior V.R., et al. Does altered membrane glycosylation contribute to neurodevelopmental dysfunction in autism spectrum disorder? *Membranes (Basel).* 2026; 16 (1): 18.
9. Cooper S.J., Donald O. Hebb's synapse and learning rule: a history and commentary. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005; 28 (8): 851–874.
10. Londono Tobon A., Diaz Stransky A., Ross D.A., Stevens H.E. Effects of maternal prenatal stress: mechanisms, implications, and novel therapeutic interventions. *Biol. Psychiatry.* 2016; 80 (11): e85–e87.
11. Tadanki D., Kaza P.S., Meisinger E., et al. Comprehensive review of the impact of maternal stress on fetal development. *Pediatr. Discov.* 2025; 3 (3): e70004.
12. Rodriguez-Perez M., Chandler S., Kennedy M., et al. What is distinctive about autism arising following severe institutional deprivation? A direct comparison with a community sample of early diagnosed autistic people. *Autism Res.* 2025; 18 (5): 1062–1076.



13. Phadke R.A., Brack A., Fournier L.A., et al. The schizophrenia risk gene C4 induces pathological synaptic loss by impairing AMPAR trafficking. *Mol. Psychiatry*. 2025; 30 (2): 796–809.
14. Shi J., Liu W., Song A., et al. Extrinsic apoptosis and necroptosis in telencephalic development: a single-cell mass cytometry study. *Cell Death Differ*. 2026; 33 (3): 656–671.
15. Ramos-Triguero A., Astals-Vizcaino M., Navarro-Tapia E., et al. Cognitive and transcriptomic effects of Epigallocatechin gallate in fetal alcohol spectrum disorders. *Sci. Rep*. 2026; 16: 4461.
16. Montanari M., Martella G., Bonsi P., Meringolo M. Autism spectrum disorder: focus on glutamatergic neurotransmission. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23: 3861.
17. Pontes A., Zhang Y., Hu W. Novel functions of GABA signaling in adult neurogenesis. *Front. Biol. (Beijing)*. 2013; 8 (5): 10.1007/s11515-013-1270-2.
18. Mukhtar T., Siebert C.V., Wang Y., et al. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors regulate radial glia fate in the developing human cortex. *Nat. Commun*. 2025; 16 (1): 5925.
19. Naffaa M.M. Cholinergic pathways in neural stem cell regulation and glioblastoma progression: shared origins and mechanisms. *Neural Regen. Res*. 2025; 21 (7): 2936–2937.
20. Kushner H.I. Retraining left-handers and the aetiology of stuttering: the rise and fall of an intriguing theory. *Laterality*. 2012; 17 (6): 673–693.
21. Granata N., Vercesi M., Bonfanti A., et al. Choline alfoscerate: a therapeutic option for the management of subthreshold depression in the older population. *Geriatrics*. 2025; 10: 32.
22. Yu H.J., Kim M.J., Park J.M., et al. The effect of choline alfoscerate on non spatial memory and neurogenesis in a rat model of dual stress. *bioRxiv*. 2020.
23. Paules E.M., Petry H.G., Sprinkles J.K., Trujillo-Gonzalez I. Future directions in choline: from neurodevelopment to cardiometabolic health. *Nutrients*. 2025; 17: 3618.
24. Lee S.H., Choi B.Y., Kim J.H., et al. Late treatment with choline alfoscerate (l-alpha glycerylphosphorylcholine, α -GPC) increases hippocampal neurogenesis and provides protection against seizure-induced neuronal death and cognitive impairment. *Brain Res*. 2017; 1654 (Pt. A): 66–76.
25. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M., et al. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alfoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results. *J. Neurol. Sci*. 2012; 322 (1–2): 96–101.
26. Гайнетдинова Д.Д., Агранович О.В., Немкова С.А. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении когнитивных нарушений у детей в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы и геморрагического инсульта. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (14): 6–14.
27. Buch A.M., Vértés P.E., Seidlitz J., et al. Molecular and network-level mechanisms explaining individual differences in autism spectrum disorder. *Nat. Neurosci*. 2023; 26 (4): 650–663.

Neurodevelopmental Disorders: Approaches to Diagnosis and Therapy

I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina S. Preobrazhenskaya, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

The article provides a detailed description of the stages of child brain development, starting from the embryonic period. It examines the mechanisms of neuronal migration, differentiation, and synaptogenesis. The authors analyze the impact of cell adhesion molecules, neurotrophic factors, ephrins, signaling proteins, thrombospondins, and glycans on neurogenesis. The principles of interneuronal interaction are described, along with the phenomena of neuroplasticity, pruning, and apoptosis. Special attention is paid to the balance of excitation and inhibition in the child brain, as well as the influence of neurotransmitters and environmental factors on neurogenetic processes.

The paper outlines variants of mental and speech development delay (MSDD), along with algorithms for the diagnosis and differential diagnosis of autism spectrum disorders (ASD). Modern Russian and international clinical guidelines for the treatment of MSDD are presented. Finally, the article highlights approaches to pharmacological and non-pharmacological therapy for ASD, incorporating data from recent connectivity research that enables the identification of specific syndrome phenotypes with distinct pathogenesis and brain connectivity pattern alterations.

Keywords: neurogenesis, synaptogenesis, neuroplasticity, neural connectivity, neuronal migration, child development, speech and mental development delay, mental and speech development delay, autism spectrum disorders, pharmacological therapy, non-pharmacological therapy, choline alfoscerate, Cereton

Церетон®

холина альфосцерат

КОГНИТИВ включает **ON**

ЕДИНСТВЕННЫЙ ХОЛИНОМИМЕТИК,
РАЗРЕШЁННЫЙ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ
КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ^{1, 4}



Исходная графика разработана FREEPIK.



ЕДИНСТВЕННЫЙ

с **6** лет²



РЕКОМЕНДОВАННЫЙ
КУРС

до **60** дней^{2,3}

СПОСОБСТВУЕТ:

- увеличению нейротрансмиссии^{2,3}
- усилению нейропластичности^{2,3}
- улучшению функции нейрорецепторов^{2,3}

**Раствор для приёма внутрь
в уникальной дозировке 120 мг/мл**

Облегчение подбора дозы
в зависимости от возраста²

НОВАЯ ФОРМА



**Капсулы 400 мг
№ 14, № 28, № 56, № 112**

Индивидуальный подбор длительности
курса терапии³

НОВАЯ ФОРМА



1. Междисциплинарный консенсус по применению препарата Церетон® в терапии заболеваний центральной нервной системы с когнитивными нарушениями врождённого и приобретённого генеза у детей. Резолюция междисциплинарного совета экспертов. СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ: Н.Н. ЗАВАДЕНКО, Д.М.Н., ПРОФ.; В.П. ЗЫКОВ, Д.М.Н., ПРОФ.; Д.Д. ГАЙНЕТДИНОВА, Д.М.Н., ПРОФ.; О.В. АГРАНОВИЧ, Д.М.Н., ПРОФ.; Л.С. ЧУТКО, Д.М.Н., ПРОФ.; Г.И. КОВАЛЕВ, Д.М.Н., ПРОФ.; С.А. НЕМКОВА, Д.М.Н., ПРОФ.; С.О. РОГАТКИН, Д.М.Н., ПРОФ.; С.А. ЧЕКАЛОВА, Д.М.Н., ПРОФ.; Л.Д. ПАНОВА, Д.М.Н., ПРОФ.; И.В. САВВИЛИНА, Д.М.Н.; Ю.Е. НЕСТЕРОВСКИЙ, К.М.Н., ДОЦЕНТ; Н.В. ГАНИНА, К.М.Н.; О.В. ЮРЛОВА, К.М.Н., ДОЦЕНТ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024, т. 124, № 7, с. 1–9. <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240711>. 2. Инструкция по медицинскому применению Церетон® раствор для приёма внутрь 120 мг/мл, РУ ЛП-№(004491)-(РГ-РУ) от 02.02.2024. Применяется у детей при когнитивных нарушениях лёгкой и средней степени тяжести, в том числе в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы и/или геморрагического инсульта у детей с 6 лет и старше. 3. ОХЛП Церетон® капсулы 400 мг, РУ ЛП-№(002526)-(РГ-РУ) от 13.06.23. Применяется у детей при когнитивных нарушениях лёгкой и средней степени тяжести, обусловленными черепно-мозговой травмой и/или геморрагическим инсультом (включая восстановительный период и отдаленные последствия вышеуказанных состояний) у детей с 11 лет и старше. 4. По данным ГРЛС на дату обращения 09.01.25 г. только Церетон® из препаратов холина альфосцерата разрешён к применению в детском возрасте: Церетон® капсулы 400 мг с 11 лет, Церетон® раствор для приёма внутрь 120 мг/мл с 6 лет. <https://grls.rosminzdrav.ru/>.

Реклама

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
Юридический адрес: 141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11
Почтовый адрес: 115201, Москва, Каширское шоссе, д. 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: +7 (495) 956-29-30; Электронная почта: info@sotex.ru
Претензии потребителей направлять по адресу: электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ