



## Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках Специальный выпуск журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии». В нем опубликованы пленарные доклады юбилейной конференции «Мозг и нейронауки: от фундаментальных исследований к клинике» (Москва, 20–21 декабря 2018 г.), посвященной 90-летию со дня основания в Москве уникального научного учреждения – **Института мозга**.

Деятельность Института мозга на протяжении многих десятилетий стала важной вехой в развитии таких основополагающих направлений фундаментальных нейронаук, как нейроморфология, нейрофизиология, нейрохимия, клеточная нейробиология, синаптология, экспериментальная патология нервной системы. История Института освящена именами блестящей плеяды выдающихся ученых, работавших в его стенах, – С.А. Саркисова, И.Н. Филимонова, О.С. Адрианова, Е.П. Кононовой, Г.И. Полякова, Н.Н. Боголепова, В.В. Португалова, Н.Н. Любимова, И.В. Викторова, Т.А. Леонтович и многих, многих других. Отличительными чертами коллектива сотрудников Института всегда были дух творчества и новаторский стиль, что проявилось созданием первых в стране лабораторий электронной микроскопии, нейрокибернетики, экспериментальной нейрцитологии и др., разработкой большого числа пионерских методик и исследовательских технологий, прокладыванием новых путей в изучении мозга.

Труды Института внесли приоритетный вклад в развитие представлений о структурно-функциональной организации мозга в норме и при разных видах патологии, в современное понимание проблем нейропластичности и межполушарной асимметрии, а также в разработку моделей заболеваний нервной системы *in vivo*, *in vitro* и *in silico*. Институт мозга всегда был авторитетной площадкой для обсуждения передовых достижений нейронаук в рамках регулярно проводимых всероссийских конференций, семинаров, круглых столов. В разные годы лаборатории Института мозга сотрудничали и вели совместные исследования с ведущими институтами и научными лабораториями США, Германии, Франции, Голландии, Швеции, Венгрии, Польши, Вьетнама и других стран. Национальным достоянием являются созданные в Институте уникальные объекты – Музей эволюции мозга и Пантеон мозга (коллекция образцов мозга выдающихся ученых, писателей, общественных деятелей нашей страны), которые имеют огромное научное, образовательное и культурно-историческое значение.

В конце 2006 года по решению Президиума РАМН произошло объединение Института мозга с ведущим неврологическим учреждением России – Научно-исследовательским институтом неврологии, в результате чего был создан **Научный центр неврологии**. Цель этого масштабного события – тесная интеграция клинических и экспериментальных нейронаук для решения приоритетных задач неврологии и нейробиологии, а также обеспечение быстрого и эффективного внедрения результатов фундаментальных исследований мозга в клиническую практику. Это в полной мере соответствует ведущим мировым тенденциям в области изучения мозга и разработки передовых нейротехнологий.

В рамках нового объединенного учреждения правопреемником Института мозга и продолжателем заложенных им научных направлений стал **Отдел исследований мозга** – крупнейшее структурное подразделение Научного центра неврологии. Отдел исследований мозга не только сохранил наиболее значимые достижения научной школы Института мозга, но и приумножил их благодаря новым возможностям в изучении заболеваний нервной системы. Совместные исследования специалистов клинического и фундаментального профиля на базе различных лабораторий и отделений Научного центра неврологии позволили успешно развивать ряд стратегических направлений в нейронауках, а также реализовать целостную модель трансляционной неврологии. Ключевые результаты этих совместных исследований представлены в данном юбилейном номере журнала.

Можно быть уверенным, что труды Отдела исследований мозга Научного центра неврологии, развивающего богатые традиции Института мозга, всегда будет характеризовать устремленность в будущее, направленность на приумножение когнитивного и творческого потенциала населения нашей страны.

Директор ФГБНУ НЦН,  
главный редактор журнала,  
академик РАН  
М.А. ПИРАДОВ

Зам. директора по научной работе,  
рук. Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН,  
член-корреспондент РАН  
С.Н. ИЛЛАРИОШКИН

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пирадов М.А. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Иллариошкин С.Н. — д.м.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Танашян М.М. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гнедовская Е.В. — к.м.н., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Авакян Г.Н. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Александров А.В. — д.м.н., проф., *Научный центр здоровья Университета Теннесси (Мемфис, США)*

Богданов Э.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)*

Гулевская Т.С. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Гусев Е.И. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Завалишин И.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Зельман В.Л. — проф., *инстр. член РАН, Университет Южной Калифорнии (Лос-Анджелес, США)*

Кадыков А.С. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Калашникова Л.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Лукиянов С.А. — д.б.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Мухина И.В. — д.б.н., проф., *ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород, Россия)*

Одинак М.М. — д.м.н., проф., *чл.-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург, Россия)*

Пронин И.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

Рейлман Р. — проф., *Институт Джорджа Хантингтона (Мюнстер, Германия)*

Ружичка Э. — проф., *Карлов университет в Праге (Прага, Чехия)*

Салмина А.Б. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)*

Селихова М.В. — д.м.н., *Национальный госпиталь неврологии и нейрохирургии (Лондон, Великобритания)*

Скребицкий В.Г. — д.б.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Фейгин В.Л. — д.м.н., проф., *Оклендский технологический университет (Окленд, Новая Зеландия)*

Яхно Н.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)*

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бельская Г.Н. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск, Россия)*

Боголепова И.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Варакин Ю.Я. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Власов П.Н. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)*

Тригорьев А.И. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем» РАН (Москва, Россия)*

Иванова Г.Е. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Исмагилов М.Ф. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)*

Карабань И.Н. — д.м.н., проф., *ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (Киев, Украина)*

Кузнецова С.М. — д.м.н., проф., *член-корр. НАМН Украины, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (Киев, Украина)*

Лимборская С.А. — д.б.н., проф., *ФГБНУ «Институт молекулярной генетики» РАН (Москва, Россия)*

Лихачев С.А. — д.м.н., проф., *ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Минздрава Республики Беларусь (Минск, Беларусь)*

Лихтерман Л.Б. — д.м.н., проф., *ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

Лядов К.В. — д.м.н., проф., *акад. РАН, Медицинский кластер МЕДСИ (Москва, Россия)*

Манвелян О.М. — д.м.н., проф., *Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения)*

Машин В.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минздрава России (Ульяновск, Россия)*

Новикова Л.Б. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)*

Пилипенко П.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, Россия)*

Прокопенко С.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)*

Скоромец А.А. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)*

Стаховская Л.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Столяров И.Д. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН (Санкт-Петербург, Россия)*

Супонева Н.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Федин А.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Хаспеклов Л.Г. — д.б.н., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Черникова Л.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Чехонин В.П. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Шмырев В.И. — д.м.н., проф., *ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)*

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Annals of Clinical and Experimental Neurology

Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii

[www.annaly-nevrologii.com](http://www.annaly-nevrologii.com)

УЧРЕДИТЕЛИ: ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» (ФГБНУ НЦН) И ЗАО «РКИ СОВЕРО ПРЕСС».

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Генеральный директор: В.Б. Тараторкин.

Отдел развития и распространения: К.А. Бабаскина, верстка: А.А. Виноградова, редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская.

Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4. Тел.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: [soveropress@bk.ru](mailto:soveropress@bk.ru), [www.annaly-nevrologii.com](http://www.annaly-nevrologii.com), [www.soveropress.ru](http://www.soveropress.ru)

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства

в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 16 февраля 2007 года. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-27224.

**Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.**

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Инструкция для авторов размещена на сайте [www.annaly-nevrologii.com](http://www.annaly-nevrologii.com). Плата с аспирантов за публикации не взимается.

Рукописи и иллюстрации не возвращаются. За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж до 4100 экз.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

Подписка в редакции и на сайте. Подписные индексы в каталоге «Пресса России»: 11878 (на год), 29662 (на полгода).

## EDITOR-IN-CHIEF

Piradov M.A. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

## DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarionov S.N. – Prof., D.Sci. (Med.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Tanashyan M.M. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

## EXECUTIVE EDITOR

Gnedovskaya E.V. – Ph.D., Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

## EDITORIAL BOARD

Avakyan G.N. – Prof., D.Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Aleksandrov A.V. – Prof., University of Tennessee Health Science Center (Memphis, USA)

Bogdanov E.I. – Prof., D.Sci. (Med.), Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Feigin V.L. – Prof., D.Sci. (Med.), Auckland University of Technology, School of Public Health and Psychosocial Studies (Auckland, New Zealand)

Gulevskaya T.S. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Gusev Ye.I. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Kadykov A.S. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalashnikova L.A. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Luk'yanov S.A. – Prof., Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Mukhina I.V. – Prof., D.Sci. (Biol.), Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Odinak M.M. – Prof., D.Sci. (Med.), Corr. Memb. of the RAS, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Promin I.N. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

Reilmann R. – Prof., MD, George Huntington Institute, Technology Park Muenster (Muenster, Germany)

Růžička E. – Prof., MD, DSc., Charles University in Prague (Prague, Czech Republic)

Salmina A.B. – Prof., D.Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Selikhova M.V. – D.Sci. (Med.), UCL Institute of Neurology (London, UK)

Skrebitskiy V.G. – Prof., D.Sci. (Biol.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Yakhno N.N. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Zavalishin I.A. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Zelman V.L. – Prof., D.Sci. (Med.), For. Memb. of RAS, University of Southern California (Los Angeles, USA)

## EDITORIAL COUNCIL

Belskaya G.N. – Prof., D.Sci. (Med.), South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Bogolepova I.N. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Chekhonin V.P. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Chernikova L.A. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Fedin A.I. – Prof., D.Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Grigoryev A.I. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Institute of Biomedical Problems (Moscow, Russia)

Ivanova G. Ye. – Prof., D.Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Ismagilov M.F. – Prof., D.Sci. (Med.), Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Karaban' I.N. – Prof., D.Sci. (Med.), D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Khaspekov L.G. – Prof., D.Sci. (Biol.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kuznetsova S.M. – Prof., D.Sci. (Med.), Corr. Memb. of NAMS of Ukraine, D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Likhachev S.A. – Prof., D.Sci. (Med.), Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)

Likhterman L.B. – Prof., D.Sci. (Med.), National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

Limbovskaya S.A. – Prof., D.Sci. (Med.), Institute of Molecular Genetics (Moscow, Russia)

Lyadov K.V. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Medical Cluster MEDSI (Moscow, Russia)

Manvelyan O.M. – Prof., D.Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia)

Mashin V.V. – Prof., D.Sci. (Med.), Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Novikova V.V. – Prof., D.Sci. (Med.), Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Pilipenko P.I. – Prof., D.Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

Prokopenko S.V. – Prof., D.Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Shmyrev V.I. – Prof., D.Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Skoromets A.A. – Prof., D.Sci. (Med.), Memb. of RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Stakhovskaya L.V. – Prof., D.Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Stolyarov I.D. – Prof., D.Sci. (Med.), Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)

Suponeva N.A. – D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Varakin Yu.Ya. – Prof., D.Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Vlasov P.N. – Prof., D.Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

# Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ Annals of Clinical and Experimental Neurology Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii

www.annaly-nevrologii.com

FOUNDERS: RESEARCH CENTER OF NEUROLOGY (RCN) AND CJSC "RKI SOVERO PRESS".

© Publisher RKI Sovero Press. Chief Executive Officer: V.B. Taratorkin.

Department of Development and Distribution: K.A. Babaskina; makeup manager: A.A. Vinogradova, editors: M.I. Lapteva and S.M. Sosnovskaya.

4th Novopodmoskovny Pereulok, 4, Moscow, 125130, Russia. Tel.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, [www.annaly-nevrologii.com](http://www.annaly-nevrologii.com), [www.soveroignopress.ru](http://www.soveroignopress.ru)

The journal is registered with the Russian Federal Surveillance Service for Compliance with the Legislation in Mass Media and Cultural Heritage (February 16, 2007).

Certificate of registration of the journal # FS77-27224.

**By the decision of the Presidium of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, the journal is included in the list of periodicals recommended for publication of works by applicants for academic degrees.**

All rights reserved. No part of the periodical may be stored in the computer's memory or reproduced in any way without the prior written permission of the publisher.

Instructions for authors are available at [www.annaly-nevrologii.com](http://www.annaly-nevrologii.com). Post graduate students are not charged publication fee.

Manuscripts and illustrations are not returned. The advertiser is responsible for the content of advertising publications.

The journal is peer-reviewed and published 4 times a year, with a circulation of up to 4,100 copies.

The journal is included in the Russian Science Citation Index (RSCI).

Subscription is available at the editorial office and on the website. Subscription indices are available in the "Press of Russia" catalogue: 1 1878 (for one year), 29662 (for six months).

## В номере:

Структурно-функциональные основы хронических нарушений сознания <i>М.А. Пирадов, Н.А. Супонева, Д.В. Сергеев, [А.В. Червяков], Ю.В. Рябинкина, Д.О. Синицын, А.Г. Пойдашева, Е.И. Кремнева, С.Н. Морозова, Е.Г. Язева, Л.А. Легостаева</i> ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия	6
Нейротрансплантация: настало ли время? <i>С.Н. Иллариошкин</i> ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия	16
Новые горизонты неинвазивной стимуляции мозга в клинической медицине <i>А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин, Н.А. Супонева, Е.А.Трошина, М.М. Танашиян, И.И. Дедов, М.А. Пирадов</i> ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия	25
Современные возможности хирургической нейромодуляции <i>А.О. Гуца, В.М. Торников, А.А. Кащеев</i> ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия	32
Вегетативное обеспечение когнитивных функций и функциональная асимметрия при нормальном старении и хронической сосудистой недостаточности <i>В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева, Р.Б. Медведев, А.А. Шабалина, М.М. Танашиян, О.В. Лагода</i> ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия	38
Влияние генетических факторов на нейрофизиологические механизмы нейродегенеративных заболеваний <i>Н.В. Пономарева, В.Ф. Фокин, Е.И. Рогаев, С.Н. Иллариошкин</i> ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия; Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Центр генетики и генетических технологий, Москва, Россия; Научно-исследовательский нейropsихиатрический институт Брудника, Университет Массачусетской Медицинской Школы, Ворчестер, США	46
Методы иммуногистохимии и компьютерной морфометрии — перспективные инструменты в изучении патогенетических закономерностей нейродегенеративных процессов <i>Р.М. Худоерков, В.Н. Сальков, Д.Н. Воронков</i> ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия	55
Современные проблемы синаптической пластичности <i>В.Г. Скребицкий, И.Н. Шаронова</i> ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия	60
Клеточные модели заболеваний нервной системы <i>Л.Г. Хаспекоев</i> ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия	70
Моделирование возраст-зависимых заболеваний: связь нервной и эндокринной систем <i>А.В. Ставровская, Д.Н. Воронков, Е.А. Шестакова, А.С. Ольшанский, Н.Г. Ямщикова, А.С. Гуцина, С.Н. Иллариошкин</i> ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия	79
Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера <i>Л.А. Добрынина</i> ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия	87
Гендерные особенности неврологической патологии <i>И.Н. Боголепова</i> ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия	95
Моноклональные антитела в неврологии: реалии и перспективы <i>М.Н. Захарова</i> ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия	99
Эпилепсия и сон <i>А.Г. Брутян, А.И. Белякова-Бодина</i> ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия	105

## Table of Contents:

Structural and functional basis of chronic disorders of consciousness <i>M.A. Piradov, N.A. Suponeva, D.V. Sergeev, [A.V. Chervyakov], Yu.V. Ryabinkina, D.O. Sinityn, A.G. Poydasheva, E.I. Kremneva, S.N. Morozova, E.G. Iazeva, L.A. Legostaeva</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	6
Neurotransplantation: the time has come? <i>Sergey N. Illarionov</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	16
New horizons of non-invasive brain stimulation in clinical medicine <i>A.G. Poydasheva, I.S. Bakulin, N.A. Suponeva, E.A. Troshina, M.M. Tanashyan, I.I. Dedov, M.A. Piradov</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia; National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia</i>	25
Modern aspects of surgical neuromodulation <i>A.O. Gushcha, V.M. Tyurnikov, A.A. Kashcheev</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	32
Autonomic support of cognitive functions and functional asymmetry in normal aging and chronic cerebrovascular disorders <i>V.F. Fokin, N.V. Ponomareva, R.B. Medvedev, A.A. Shabalina, M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	38
Influence of genetic factors on neurophysiological mechanisms of neurodegenerative diseases <i>N.V. Ponomareva, V.F. Fokin, E.I. Rogae, S.N. Illarionov</i> <i>Research Center for Neurology, Moscow, Russia; Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;</i> <i>Lomonosov Moscow State University, Center of Genetics and Genetic Technologies, Moscow, Russia; Department of Psychiatry, University of Massachusetts Medical School, Worcester, USA</i>	46
Methods of immunohistochemistry and computerized morphometry as promising tools in the study of pathogenic patterns of neurodegenerative processes <i>Rudolf M. Khudoerkov, Vladimir N. Salkov, Dmitry N. Voronkov</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	55
Current problems of synaptic plasticity <i>Vladimir G. Skrebitsky, Irina N. Sharonova</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	60
Cellular models of the nervous system diseases <i>Leonid G. Khaspekov</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	70
Modeling of age-dependent disorders: relationship between the nervous and endocrine system <i>A.V. Stavrovskaya, D.N. Voronkov, E.A. Shestakova, A.S. Ol'shansky, N.G. Yamshchikova, A.S. Gushchina, S.N. Illarionov</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia; National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia</i>	79
Neurovascular coupling and cerebral perfusion in aging, cerebral microangiopathy and Alzheimer's disease <i>L.A. Dobrynina</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	87
Gender features in neurological disorders <i>Irina N. Bogolepova</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	95
Monoclonal antibodies in neurology: current state and future development <i>Maria N. Zakharova</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	99
Epilepsy and sleep <i>A.G. Broutian, A.I. Belyakova-Bodina</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	105

# Структурно-функциональные основы хронических нарушений сознания

М.А. Пирадов, Н.А. Супонева, Д.В. Сергеев, **А.В. Червяков**, Ю.В. Рябинкина, Д.О. Сеницын, А.Г. Пойдашева,  
Е.И. Кремнева, С.Н. Морозова, Е.Г. Язева, Л.А. Легостаева

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*Проблема хронических нарушений сознания (ХНС) становится всё более актуальной в связи с постоянным увеличением количества пациентов данной категории и фактическим отсутствием методов эффективной реабилитации. Благодаря современным диагностическим технологиям к настоящему времени накоплено большое количество сведений о патофизиологических механизмах, лежащих в основе формирования ХНС, среди которых первоочередную роль играет структурное и функциональное разобщение элементов сетей головного мозга, обеспечивающих поступление и обработку информации. В зависимости от модальности исследования, это может выражаться, например, в формировании медленноволновой активности на ЭЭГ, снижении метаболизма по данным ПЭТ, нарушениях связности по данным структурной и функциональной МРТ, появлении низкодифференцированных/дизинтегрированных ответов нейронов на внешние стимулы при изучении вызванных потенциалов, индуцированных транскраниальной магнитной стимуляцией. Детальное исследование механизмов нарушения сознания лежит в основе разработки подходов к диагностике и лечению ХНС, а также приближает нас к пониманию природы сознания в целом.*

**Ключевые слова:** хронические нарушения сознания, патофизиология, ЭЭГ, функциональная МРТ, транскраниальная магнитная стимуляция, связность.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: dmsergeev@yandex.ru. Сергеев Д.В.

**Для цитирования:** Пирадов М.А., Супонева Н.А., Сергеев Д.В., Червяков А.В., Рябинкина Ю.В., Сеницын Д.О., Пойдашева А.Г., Кремнева Е.И., Морозова С.Н., Язева Е.Г., Легостаева Л.А. Структурно-функциональные основы хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 6–15.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.1

## Structural and functional basis of chronic disorders of consciousness

M.A. Piradov, N.A. Suponeva, D.V. Sergeev, **A.V. Chervyakov**, Yu.V. Ryabinkina, D.O. Sinitsyn,  
A.G. Poydasheva, E.I. Kremneva, S.N. Morozova, E.G. Iazeva, L.A. Legostaeva

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*The problem of chronic disorders of consciousness (DOC) remains challenging due to increasing number of these patients and limited therapeutic options. Novel diagnostic approaches provided us with valuable insights into the mechanisms of DOC, such as structural and/or functional disconnection of elements of brain networks that are essential for information processing. Depending on the modality of the study, it may be represented as low-frequency EEG patterns, global or more localized decrease of cortical metabolism on PET scanning, abnormal connectivity structural or functional MRI, or low-differentiated/disintegrated TMS-EEG responses. Deeper knowledge of nature of abnormalities underlying chronic DOC may improve accuracy of diagnosis and efficacy of treatment interventions, as well as bring us somewhat closer to the understanding the phenomenon of consciousness.*

**Keywords:** chronic disorders of consciousness, pathophysiology, EEG, functional MRI, transcranial magnetic stimulation, connectivity.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: dmsergeev@yandex.ru. Sergeev D.V.

**For citation:** Piradov M.A., Suponeva N.A., Sergeev D.V., Chervyakov A.V., Ryabinkina Yu.V., Sinitsyn D.O., Poydasheva A.G., Kremneva E.I., Morozova S.N., Iazeva E.G., Legostaeva L.A. [Structural and functional basis of chronic disorders of consciousness]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 6–15 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.1

## Введение

Сознание человека – один из наиболее интересных феноменов природы, изучение которого объединяет специалистов различных сфер: от нейробиологов до философов. Врачи интенсивной терапии, неврологи и нейрохирурги имеют дело с клиническими случаями измененного и угнетенного сознания, и понимание механизмов этих нарушений лежит в основе диагностики и поиска эффективных подходов к лечению и реабилитации данной категории пациентов.

Упоминания о состояниях, которые в настоящее время обозначаются термином «хронические нарушения сознания» (ХНС), встречаются еще в средневековых источниках, а первое профессиональное описание вегетативного состояния принадлежит немецкому врачу В. Розенблату (1899 г.), пациентом которого был 15-летний канатоходец, упавший с проволоки и после выхода из комы находившийся в вегетативном состоянии (ВС) в течение 8 месяцев [1]. В 1940 г. немецкий психиатр Э. Кречмер описал сходное состояние и дал ему название «апатлический синдром»: таким образом подчеркивалось, что его причиной является гибель коры головного мозга (лат.: *pallium*) [2]. По мере совершенствования методов интенсивной терапии (в первую очередь, искусственной вентиляции легких, контроля и коррекции гемодинамики и внутричерепного давления) пациентов, переживших кому, но утративших способность к осознанной деятельности, стало появляться все больше. В 1972 г. Б. Дженнет и Ф. Плам предложили термин «вегетативное состояние» [3], а в 2002 г. впервые были опубликованы общепринятые диагностические критерии состояния минимального сознания [4]. Несколько лет назад для вегетативного состояния был предложен альтернативный термин – «синдром ареактивного бодрствования», что позволяет отойти от негативных коннотаций, связанных со словом «вегетативный» [5]. Текущая версия диагностических и прогностических критериев, а также рекомендации по ведению пациентов с ХНС были опубликованы в 2018 г. [6, 7].

Согласно общепринятым определениям, *вегетативное состояние* (ВС) характеризуется полным отсутствием у бодрствующего пациента признаков целенаправленного поведения, которые свидетельствуют об осознании пациентом собственной личности или окружающей действительности. В отличие от ВС, при *состоянии минимального сознания* (СМС) имеют место отчетливые, хотя и минимальные и часто нестойкие признаки целенаправленного поведения, свидетельствующие об осознании пациентом собственной личности или окружающей действительности. К этим признакам относятся локализация болевого раздражителя, слежение глазами за окружающими, целенаправленные движения или эмоции в ответ на соответствующие внешние стимулы, слова, а также, на более высоком уровне осознания, – выполнение инструкций, наличие доступной пониманию речи и возможность отвечать «да» или «нет» с помощью жестов или слов [6, 7]. В зависимости от того, насколько сложные виды осознанной активности доступны пациенту, СМС подразделяют на подкатегории СМС- и СМС+ [8, 9]. Кроме того, выделяют состояние выхода из СМС (англ.: *emergence from MCS*) [4], когда по мере восстановления когнитивных функций пациент отчетливо демонстрирует функционально значимое поведение, т.е. способен выполнять действия, позволяющие ему эффективно взаимодействовать с окружающим миром. После выхода из СМС у большинства пациентов имеют

место дезориентация и возбуждение, раздражительность, антероградная амнезия, беспокойство, эмоциональная лабильность, нарушения восприятия и внимания, а также расстройство цикла «сон–бодрствование». Данное состояние иногда обозначают как острое состояние спутанного сознания (англ.: *acute confusional state*) [10, 11]. Основным его признаком является флуктуация поведенческих реакций в различные дни в ходе наблюдения за пациентом или в течение одного и того же дня: соответственно, признаком разрешения данного состояния является стабилизация ответов пациента на внешние стимулы [12, 13].

Понимание того, что синдромы ХНС связаны с грубым нарушением функций коры головного мозга на фоне сохранной деятельности структур нервной системы, обеспечивающих жизнедеятельность (дыхание и регуляцию гемодинамики), привело к формированию представления о сознании как о совокупности 2 компонентов: *бодрствования* (т.е. способности спонтанно открывать глаза; англ.: *arousal*) и *содержания сознания* (англ.: *awareness; contents of consciousness*); иными словами, речь идет о способности осознанно воспринимать информацию, поступающую из внешнего мира, целенаправленно реагировать на внешние стимулы и произвольно выполнять какие-либо действия [14]. Содержание сознания определяется функционированием коры больших полушарий, в то время как бодрствование обеспечивается деятельностью восходящей активирующей ретикулярной системы ствола головного мозга, которая обеспечивает активацию коры, облегчая передачу сенсорной информации в кору головного мозга по ретикулоталамокортикальным проводящим путям через интраламинарные и ретикулярные ядра таламуса, а также с помощью прямых экстраламических связей ствола с корой [15]. Соответственно, в основе ХНС лежит диссоциация между этими компонентами: восстановление функции стволовых структур мозга после комы при утраченных функциях коры больших полушарий.

Мощным стимулом к изучению непосредственных механизмов острых и хронических нарушений сознания стало появление методов регистрации электрической активности головного мозга – электроэнцефалографии (ЭЭГ) и регистрации вызванных потенциалов (ВП), а также неинвазивной нейровизуализации – магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), которые позволили изучить не только анатомию структуры головного мозга, но и их метаболизм и кровоток в них (оценка функциональной активности). Благодаря ПЭТ и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) стало возможным детальное исследование нейронных сетей, обеспечивающих функционирование сознания.

## Структурные изменения головного мозга при ХНС

С морфологической точки зрения, при ХНС травматической природы отмечается, как правило, диффузное аксональное повреждение в сочетании с ишемическим повреждением таламуса и зон смежного кровоснабжения [16, 17]. При нетравматических нарушениях сознания чаще всего выявляется диффузный ламинарный некроз коры, который практически всегда сочетается с гибелью нейронов таламуса, гиппокампа, миндалин [18]. Также могут отмечаться многоочаговые инфаркты коры, часто в зонах смежного кровоснабжения, которые сочетаются с распространенными ишемическими очагами в таламусе [19]. При этом ствольные структуры в целом остаются интактными.

Изменения, выявляемые при ХНС по данным стандартной МРТ, чаще всего включают в себя очаговые поражения таламуса, обширные изменения коры больших полушарий и очаги в стволе головного мозга [11, 20]. На выборке из 143 пациентов с ХНС с помощью МРТ в режиме T1 было показано, что эти состояния характеризуются выраженной атрофией таламуса, базальных ядер, гиппокампа, базальных отделов лобных долей, причем выраженность изменений таламуса и подкорковых ядер коррелировала с клинической оценкой сознания [21].

Одной из основных задач, для решения которой используются инструментальные методы, является выявление признаков, наличие которых позволяет утверждать о том, что пациент находится в сознании. Помимо научной значимости – по сути, речь идет о поиске механизмов формирования сознания, – это важно еще и потому, что клинические методы выявления признаков сознания не всегда дают удовлетворительный результат, и частота диагностических ошибок (в пользу констатации отсутствия сознания) может достигать 40% [22, 23].

В методологическом плане эта задача часто сводится к поиску различий между пациентами в ВС (полное отсутствие сознательной деятельности) и СМС (минимальные признаки осознанного поведения). По данным структурной МРТ, в целом, у пациентов в ВС по сравнению с пациентами в СМС отмечается более низкий объем вещества таламуса [24], а также отмечается более выраженная атрофия скорлупы и бледного шара [21]. Возможно, определенное значение имеет поражение структур, входящих в состав

*сетей пассивного режима работы мозга* (англ.: *default mode network; DMN*; подробнее о DMN см. ниже): у пациентов в СМС в меньшей степени, чем при ВС, страдают вентромедиальная префронтальная кора и кора поясной извилины/предклинья. При использовании количественного анализа показано, что у пациентов в ВС и СМС имеются различия по объему парацентральной, парагиппокампальной, нижней теменной, энторинальной, медиальной орбитофронтальной коры (т.е. областей, относящихся к DMN), а также таламуса и хвостатого ядра; различается и объем белого вещества, участвующего в формировании связей между анатомическими отдаленными регионами [25]. В отношении прогноза отмечено, что при ВС, связанном с черепно-мозговой травмой, шансы на восстановление сознания ниже при поражении мозолистого тела, а также дорсолатеральных отделов ствола [26]. Нами предложен метод анализа структурных повреждений при ХНС, выявляемых с помощью стандартной МРТ, в виде шкалы дифференциальной диагностики хронических нарушений сознания (ДД ХНС), в которой учитываются наиболее типичные паттерны повреждения (диффузная атрофия коры, расширение желудочков, лейкоареоз, очаги дегенерации в таламусе и стволе и др.). При помощи ROC-анализа было показано, что оценка по шкале >6 баллов позволяет отнести пациента к категории ВС, ≤5 баллов – СМС (чувствительность 82,4%, специфичность 92,3%) [27].

Помимо оценки видимых отклонений от нормы, МРТ позволяет выявить изменения на микроструктурном уровне, которые лежат в основе разобщения функционально связанных зон коры и приводят к формированию ХНС.

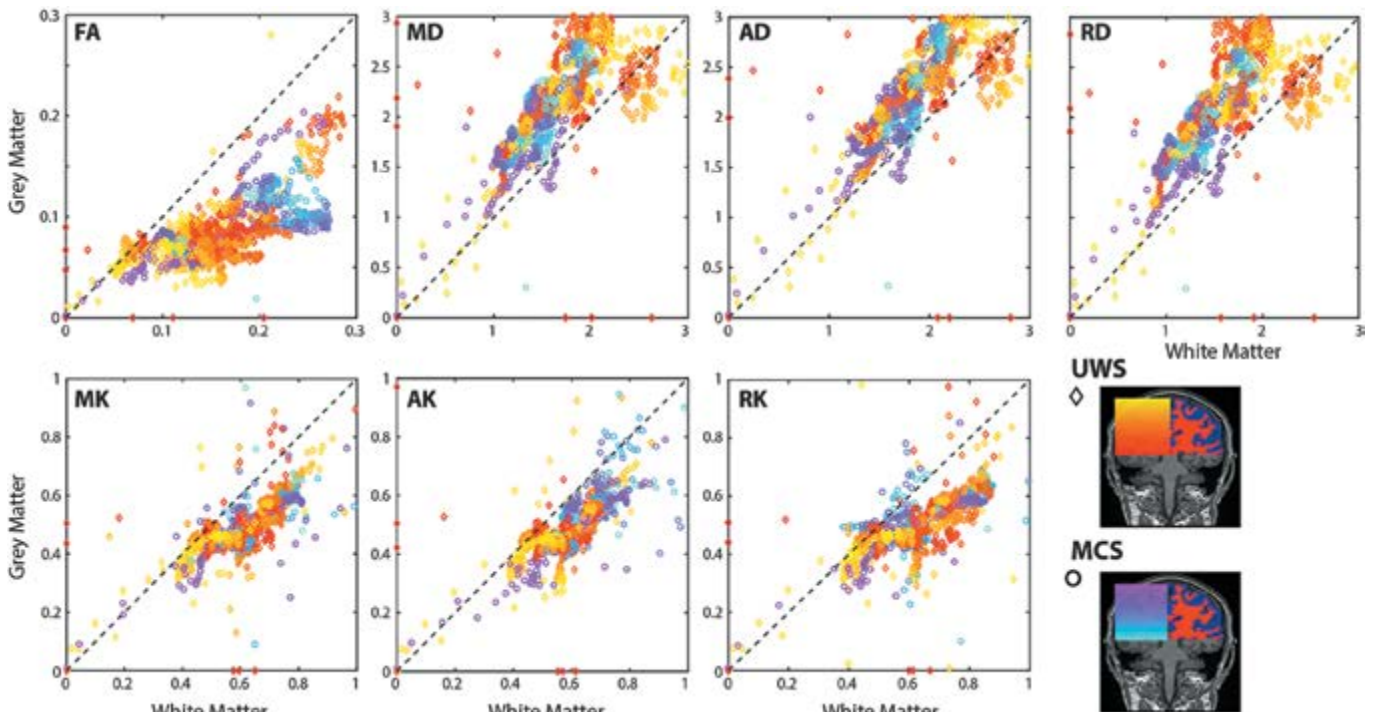


Рис. 1. Различия между диффузионно-тензорными и диффузионно-куртозисными показателями в зависимости от уровня сознания (UWS/MCS). Цветом закодировано положение среза, для которого определялось значение показателя. FA – фракционная анизотропия, MD – средняя диффузия, AD – аксиальная диффузия, RD – радиальная диффузия, MK – средний куртозис, АК – аксиальный куртозис, RK – радиальный куртозис. UWS – вегетативное состояние (Unresponsive Wakefulness State), MCS – состояние минимального сознания (Minimal Consciousness State)

Fig. 3. Differences between diffusion-tensor and diffusion-kurtosis indicators depending on the level of consciousness (UWS / MCS). The position of the slice for which the indicator value was determined is color-coded. FA – fractional anisotropy, MD – medium diffusion, AD – axial diffusion, RD – radial diffusion, MK – medium kurtosis, AK – axial kurtosis, RK – radial kurtosis



Для этого используются методы диффузионно-взвешенной МРТ, такие как получение диффузионно-тензорных изображений (ДТИ), позволяющих оценить направление диффузии молекул воды и тем самым предоставляющих косвенные данные о направлении миелинизированных проводящих путей и их целостности (структурная связность) [28]. Было показано, что при ХНС имеют место изменения фракционной анизотропии, свидетельствующие о поражении проводящих путей, которые связывают корковые области в составе DMN, а также связей задней поясной коры/предклинья с таламусом [29]. Пациенты в ВС и СМС различались по показателю средней диффузионной способности подкоркового белого вещества и таламуса, причем точность дифференциации достигает 95% [28]. Более того, показана отчетливая связь между нарушениями церебрального метаболизма по данным ПЭТ (в нижних отделах теменной коры, предклинья и лобной коре) и целостностью белого вещества (связи между лобной и нижней теменной корой, предклиньем и нижней теменной корой, таламусом и нижней теменной корой и таламусом и лобной корой). У пациентов, вышедших из СМС, отмечалась более сильная корреляция между целостностью таламо-нижнетеменных связей и уровнем метаболизма в таламусе [30].

В нашем исследовании у 18 пациентов с ХНС различной этиологии в дополнение к ДТИ использовался еще один метод оценки диффузии молекул воды, учитывающий негауссовское их распределение (диффузионно-куртозисная МРТ, англ. — *diffusional kurtosis imaging*, DKI) и позволяющий более точно оценить микроструктурные изменения как белого, так и серого вещества головного мозга [31]. Наиболее существенные различия по показателям DKI между пациентами с ХНС и здоровыми добровольцами были выявлены для мозолистого тела. Результаты DKI при ХНС позволяют выявить изменения серого и белого вещества и потенциально могут способствовать разграничению различных категорий пациентов с нарушениями сознания (рис. 1).

### **Изменения метаболизма головного мозга при ХНС**

Оценка функциональной активности головного мозга основывается на определении мозгового кровотока или метаболизма. ПЭТ — это радиоизотопный метод исследования, позволяющий оценить потребление кислорода и региональный мозговой кровоток (с помощью изотопа  $^{15}\text{O}$ , период полураспада — около 2 мин) и метаболизм глюкозы (с помощью изотопа  $^{18}\text{F}$  период полураспада — около 110 мин, входит в состав радиофармпрепарата *фтордезоксиглюкозы* [ФДГ]). У пациентов в ВС в сравнении со здоровыми бодрствующими добровольцами было выявлено глобальное выраженное снижение метаболизма головного мозга на 40–50% [4, 32]. Попытка определить пороговый уровень метаболизма, необходимый для обеспечения сознания, была сделана Stender и соавторами у 41 пациента в ВС, СМС и в состоянии выхода из СМС [33]. У пациентов в СМС уровень метаболизма был значимо выше, чем у пациентов в ВС (55% в сравнении с 42% от нормальных значений), причем различия уровня метаболизма коры позволяли дифференцировать ВС и СМС с точностью 82%. На уровень общего метаболизма не влияла этиология заболевания, время от его начала и оценка по клинической шкале восстановления сознания (Coma Recovery Scale — Revised, CRS-R). Пороговым значением, после которого вероятность перехода пациента из ВС в СМС становилась минимальной, было снижение общего церебрального метаболизма до 45% от нормальных значений. Это подтверж-

дает предположение о том, что поддержание общего церебрального метаболизма на определенном уровне является необходимым, но не достаточным условием для восстановления сознания, и что восстановление сознания нелинейно взаимосвязано с уровнем общего метаболизма.

Тем не менее, выход из ВС не всегда сопровождался существенными изменениями глобального метаболизма [34], а у ряда здоровых добровольцев общий уровень метаболизма глюкозы не отличался от пациентов в ВС [35]. Это позволило предположить, что для наличия сознания одни области мозга имеют более важное значение, чем другие. В частности, в приведенном выше исследовании было показано, что уровень метаболизма у пациентов в ВС и СМС в наибольшей степени различался в лобно-теменной коре [33]. У пациентов в СМС метаболизм лобно-теменных сетей был частично сохранен, в то время как при ВС имело место двустороннее выраженное снижение метаболизма в этих областях, аналогичное изменениям, которые наблюдаются во время глубокого сна или общей анестезии.

В дальнейшем при помощи воксельного анализа удалось более детально описать различия метаболизма между различными областями головного мозга. Было установлено, что в обширную лобно-теменную сеть, уровень метаболизма в которой при ВС значимо снижается в сравнении со здоровыми добровольцами, входят срединная ассоциативная кора (т.е. передняя поясная/мезиофронтальная кора и задняя поясная кора/кора предклинья) и латеральная ассоциативная кора (префронтальная и задне-латеральная кора) [35–37], т.е. компоненты сети пассивного режима работы мозга (DMN). По-видимому, ключевым элементом этой сети является кора предклинья/задняя поясная кора — эта область является наиболее активной у здоровых добровольцев в состоянии покоя и в наибольшей степени страдает у пациентов с ХНС [38]. Активность субкортикальных областей, среднего мозга и ствола мозга (т.е. структур, ответственных за дыхание, кровообращение, терморегуляцию и циклы «сон–бодрствование») у пациентов с ХНС остается относительно сохраненной [39]. Уровень метаболизма в подкорковых структурах может быть снижен до 60–70% от нормы, что может объяснять флуктуации уровня бодрствования, которые часто наблюдаются у этой категории пациентов. Также принципиальным различием между СМС и ВС является наличие небольших корковых «островков» с сохраненным уровнем метаболизма (обычно они соответствуют сенсорным зонам и моторным зонам и лобно-теменной коре), что может считаться патогномичным для СМС; напротив, для пациентов в ВС характерно однородное снижение метаболизма коры, без участков нормального метаболизма. Различия церебрального метаболизма также позволяют разграничить СМС- и СМС+ [40]. У пациентов в СМС+ отмечался более высокий уровень метаболизма в областях, которые соответствовали нейронным сетям обеспечения речи (премоторной и сенсо-моторной коре) в сравнении с пациентами в СМС-.

Таким образом, ХНС представляют собой синдромы кортико-кортикального/таламо-кортикального разобщения, а необходимым условием существования сознания является сохранность лобно-теменной нейронной сети [34, 41, 42]. Показано, что восстановление сознания сопровождается и восстановлением метаболизма в соответствующих зонах коры [34] и, более того, восстановлением функциональных связей между лобно-теменной корой и ядрами таламуса [43].

## Исследование нейрональных коррелятов сознания с помощью функциональной МРТ

Функциональная МРТ (фМРТ) позволяет оценивать изменение активности коры головного мозга путем измерения колебаний BOLD-сигнала в ответ на предъявление какого-либо стимула или в покое [44]. В исследованиях с использованием слуховой, визуальной или соматосенсорной парадигмы было показано, что у пациентов в ВС отмечается активация в области первичных корковых представительства анализаторов, без активации ассоциативных зон более высокого уровня, обрабатывающих сигналы внешней среды, что указывает на разрыв функциональных связей между ними. Признаки остаточной активности коры в ответ на стимулы у пациентов в ВС не сопровождаются запуском интегративных корковых процессов, которые, как считается, отражают сохранность когнитивной функции. При этом у пациентов в СМС активация коры в ответ на стимул имеет более распространенный характер [45, 46]. Более того, пациенты в ВС, у которых отмечалась более выраженная активация коры в ответ на стимул, характеризовались более высокими шансами на восстановление [47].

При помощи фМРТ было показано, что у отдельных пациентов, клинически находящихся в ВС, возможное наличие «скрытого сознания» в виде активации соответствующих зон в ответ на просьбу представить то или иное действие (например, в экспериментах Monti и Owen использовались парадигмы, в которых пациентов просили вообразить игру в теннис или перемещение по собственному дому) [48, 49].

фМРТ покоя позволяет оценить спонтанную активность нейронов, что дало возможность выявить ряд функциональных нейронных сетей, т.е. областей мозга с синхронной активностью, и оценить функциональную связность (связность) различных компонентов сети [50]. С помощью фМРТ покоя была подробно изучена роль DMN в поддержании сознания [51, 52]: ее активность коррелировала с уровнем сознания (рис. 2) и позволяла на групповом уровне дифференцировать пациентов в ВС и СМС, хотя этот подход и уступал по точности ПЭТ [53–55]. Благодаря фМРТ, в рамках DMN удалось разграничить зоны, связанные с «внешним» осознанием, касающимся восприятия внешних стимулов (латеральная лобно-теменная кора), и «внутренним» осознанием – осознанием собственной личности, спонтанными мыслями, внутренней речью, мечтанием (срединная ассоциативная кора) [56, 57]. При этом у пациентов в ВС оказались поврежденными оба компонента сети, в то время как у пациентов в СМС отмечалось снижение метаболизма только «внутреннего» компонента [58].

Помимо DMN, были выявлены различия между пациентами с ХНС и здоровыми добровольцами по активности и других сетей покоя (таких как слуховая сеть, зрительная сеть, исполнительная сеть) [54, 59, 60]. Следует отметить, что качество исследования очень чувствительно к артефактам от движения, а результаты анализа в значительной степени зависят от методов математической обработки.

Нами был предложен метод анализа функциональной связности по данным фМРТ покоя, который заключался в выявлении различий между коннектами здоровых добровольцев и пациентов с ХНС, представленных в виде матриц [61]. Для показателя индекса интактности коннектома, который описывал близость коннектома данного

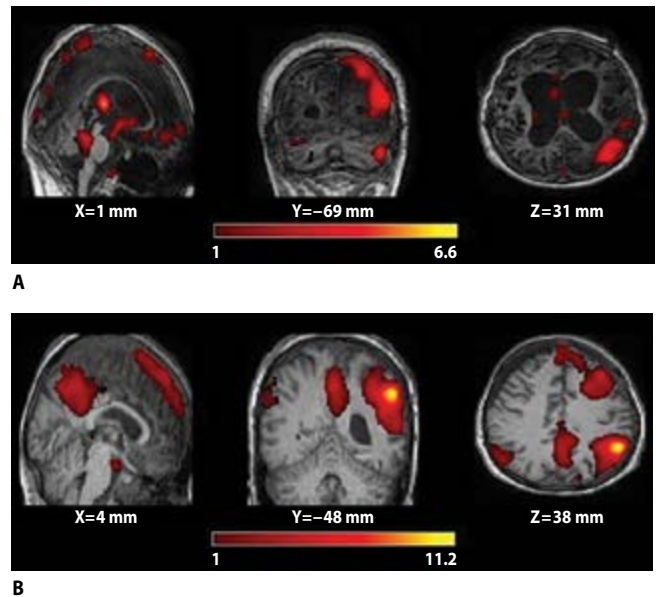


Рис. 2. фМРТ покоя у пациентов в вегетативном состоянии (А – сеть пассивного режима работы мозга не выявляется) и состоянии минимального сознания (В – сеть пассивного режима работы мозга активируется)

Fig. 2. Resting state fMRI patients in vegetative state (A – the default mode network is not detected) and minimal conscious state (B – the default mode network is activated)

пациента к среднему коннектому здорового добровольца, была продемонстрирована умеренная положительная корреляция с клинической оценкой. При оценке только наиболее сильных связей в коннектоме удалось выявить различия и между разными категориями ХНС (ВС и СМС) на групповом уровне. В отношении отдельных сетей покоя было показано, что сильнее всего у пациентов с ХНС ослабляются связи в DMN и вентральной сети внимания, в то же время связи в лимбической сети остаются интактными.

## Электрофизиологические исследования при ХНС

Методы оценки электрической активности головного мозга, такие как традиционная ЭЭГ в покое и при выполнении функциональных проб, либо ВП, широко используются при обследовании пациентов с ХНС [62, 63]. Визуальная оценка традиционной ЭЭГ, как правило демонстрирует глобальное замедление ритма и низкую реактивность. Она важна также для выявления эпилептиформной активности в отсутствие судорог. Степень выраженности патологических изменений на ЭЭГ коррелирует с клинической оценкой [64, 65], однако не позволяет дифференцировать ВС и СМС. Определенную информацию могут дать полисомнографические исследования, которые продемонстрировали, что у пациентов в ВС практически отсутствуют паттерны сна–бодрствования (несмотря на эпизоды закрытия глаз, внешне напоминающие сон) [66], в отличие от пациентов в СМС, у которых отмечаются сходные с NREM-сном периоды замедления активности и активность, напоминающая REM-сон [67].

Наиболее информативными при ХНС являются исследования ВП, в первую очередь – когнитивных ВП. Возможно, выявление на ЭЭГ признаков дифференцированной реакции на внешний стимул, как и в случае с фМРТ с парадигмой, может свидетельствовать об осознанном восприятии.

Было показано, что при групповом анализе у части пациентов с ВС и СМС удается выделить MMN-компонент когнитивных ВП [68], причем их наличие считается благоприятным прогностическим признаком [7]. При использовании в качестве стимула собственного имени пациента в череде других имен у части пациентов в СМС отмечалась более высокая амплитуда ответа РЗ, в то время как у пациентов в ВС, у которых также регистрировался РЗ, его амплитуда не менялась [69]. У отдельных пациентов в СМС и ВС удавалось выделить поздний компонент ВП РЗ (РЗb), который, как считается, обусловлен активацией внимания и рабочей памяти [70, 71].

Многообещающим методом является использование ВП, индуцированных транскраниальной магнитной стимуляцией (ТМС-ЭЭГ; рис. 3), что позволяет неинвазивно оценивать возбудимость различных участков коры головного мозга и коннективность между ними [72, 73]. Отдельно стоит отметить, что формирование корковых ответов на импульсы ТМС не вовлекает субкортикальные афферентные и эфферентные проводящие пути, которые, часто бывают повреждены у пациентов с ХНС, а сама процедура не требует активного участия пациента. Casali и соавт. предложили использовать метод ТМС-ЭЭГ для объективизации оценки уровня сознания, для чего рассчитывается *индекс сложности пертурбаций* (англ.: *perturbational complexity index*, PCI), который отражает объем информации, содержащейся в комплексном ответе таламокортикальной системы в ответ на ее пертурбацию с помощью стимула ТМС [74]. Индекс PCI позволяет оценить сложность и пространственно-временную структуру паттерна распределения корковой активации, вызванной ТМС-стимулом, путем применения к ней алгоритма сжатия данных Лемпеля–Зива и определения коэффициента сжатия [75]. Чем ниже сложность матрицы, тем ниже значения коэффициента. Согласно теории интегрированной информации, разработанной G. Tononi [76], предполагается, что феномен сознания определяется способностью мозга поддерживать сложные паттерны дифференцированной во времени и пространстве активности, распределенной в различных взаимодействующих между собой участках коры [10]. С учетом этой теории, значение PCI снижается в двух случаях: 1) при ослаблении взаимодействия между различными корковыми зонами (потеря интеграции), так как в этом случае матрица корковой активации в ответ на стимул ТМС будет пространственно ограничена; 2) в случае, когда многие участки коры будут отвечать на стимул стереотипно (потеря дифференциации), что приведет к формированию заполненной, но информационно избыточной и хорошо сжимаемой матрицы. У пациентов в ВС значения PCI соответствовали таковому у здоровых добровольцев во время NREM-сна и при глубокой седации. PCI у пациентов в СМС было значимо выше, чем у пациентов в ВС. Пороговое значение PCI, позволяющее разделять сознательное и бессознательное состояния, составляет 0,31. Чувствительность метода в определении пациентов с СМС при использовании данного порогового значения составляет 94,7% [77]. У отдельных пациентов с клинической картиной ВС значения индекса PCI превышают пороговое значение 0,31, что может свидетельствовать о сохранности элементов сознания, которые невозможно выявить при клиническом осмотре.

Нами было проведено репликационное исследование по применению ТМС-ЭЭГ с расчетом PCI в дифференциальной диагностике форм ХНС травматического и нетравматического генеза, в котором для здоровых добровольцев и

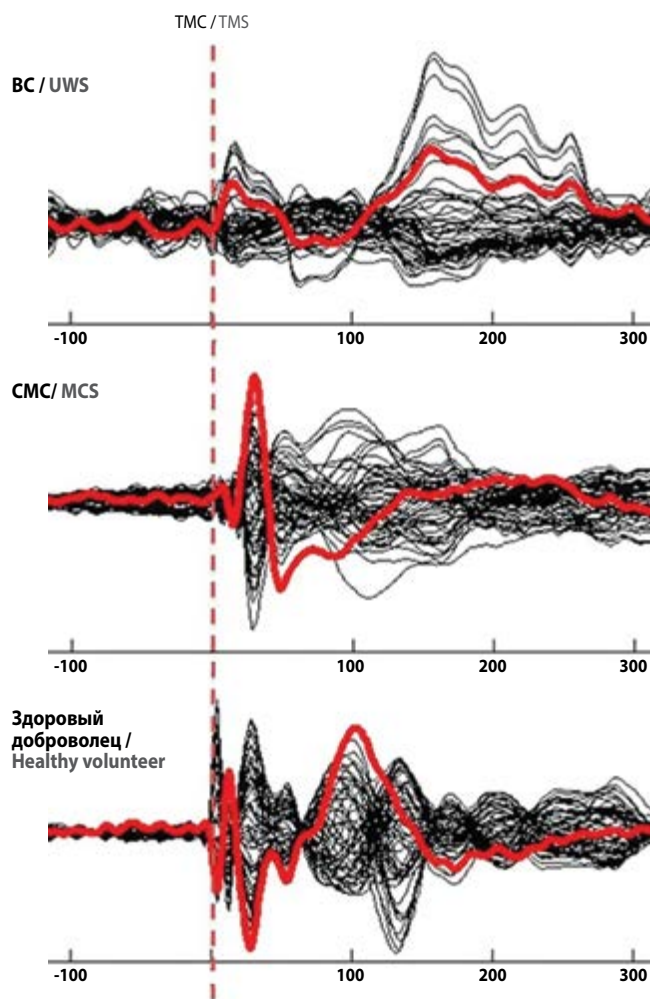


Рис. 3. ТМС-индуцированный ответ на ЭЭГ у здорового бодрствующего добровольца и пациентов в состоянии минимального сознания и вегетативном состоянии

Fig. 3. TMS-induced response to EEG in a healthy awake volunteer and patients in state of minimal consciousness and vegetative state

пациентов в СМС были получены значения PCI в пределах 0,31–0,57 (т.е. не переходящие порог для «бессознательного состояния»), в то время как у пациентов в ВС значения PCI составляли 0,19–0,31. Полученные данные подтверждают возможность количественного объективного определения наличия сознательной деятельности у пациентов в СМС в отличие от пациентов в ВС и демонстрируют воспроизводимость индекса PCI. Однако метод не дает возможность отличать СМС от ясного сознания. Таким образом, имеющиеся на настоящий момент данные создают предпосылки для использования метода ТМС-ЭЭГ у пациентов с хроническими нарушениями сознания в качестве нового метода диагностики хронических нарушений сознания, особенно в диагностически сложных случаях [78, 79].

## Заключение

Новейшие методы исследований позволяют всесторонне изучить механизмы поражения головного мозга у пациентов с ХНС в сравнении с лицами в сознании. Для состояния осознанного бодрствования характерна сложная, диффе-

ренцированная, требующая высоких энергетических затрат активность нейронных сетей корково-таламической системы, поддерживаемая активизирующими влияниями структур ствола, гипоталамуса и базальных отделов лобной доли. Формируются динамические нейронные ансамбли, крупномасштабные нейронные сети, включающие в себя нейроны префронтальной, теменной и поясной коры, которые характеризуются синхронизированной активностью, независимо от их анатомической удаленности. Благодаря этому происходит обработка поступающей и уже имеющейся информации, которая доступна всем элементам сети (глобальное нейронное пространство), и возникает осознанное восприятие [80]. В отличие от этого при ХНС имеет место структурное и/или функциональное разобщение групп нейронов. Резкое снижения уровня афферентных активизирующих воздействий на кору и таламус нижележащих структур и других нейронов коры вследствие их гибели или нарушения связей приводит к невозможности перехода сохранных групп нейронов в деполаризованное состояние, тем самым блокируется обработка информации

## Список литературы

1. Rosenblath W. Uber einen bemerkenswerten Fall von Himerschuttrerrun (aus dem Landkrankenhaus Kassel). *Arch Klin Med* 1899; 64: 406–424.
2. Kretschmer E. Das apallische Syndrom. *Zges Neurol Psychiat* 1940; 169: 576–579. DOI: 10.1007/BF02871384.
3. Jennett B., Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972; 1(7753): 734–7. PMID: 4111204.
4. Giacino J.T., Ashwal S., Childs N. et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58: 349–353. PMID: 11839831.
5. Laureys S., Celesia G.G., Cohadon F. et al. Unresponsive wakefulness syndrome: A new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010; 8: 68. DOI: 10.1186/1741-7015-8-68. PMID: 21040571.
6. Giacino G.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness. *Neurology* 2018; 91(10):450–460. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005926. PMID: 30089618.
7. Giacino G.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al. Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness. *Neurology* 2018; 91(10): 461–470. DOI:10.1212/WNL.0000000000005928. PMID: 30089617.
8. Bruno M.A., Vanhauzenhuyse A., Thibaut A. et al. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol* 2011; 258: 1373–1384. DOI: 10.1007/s00415-011-6114-x. PMID: 21674197.
9. Bruno M.A., Schnakers C., Boly M. et al. Subcategorizing the minimally conscious state based on cerebral metabolism PET studies. In: *19th Meeting of the European Neurological Society* 2009.
10. Edelman G.M., Tononi G. *A Universe of Consciousness: How Matter Becomes Imagination*. New York.: Basic Books, 2003. 274 p.
11. Edlow B.L.; Haynes, R.L., Takahashi E. et al. Disconnection of the Ascending Arousal System in Traumatic Coma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013; 72: 505–523. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182945bf6. PMID: 23656993.
12. Sherer M., Nakase-Thompson R., Yablon S.A. et al. Multidimensional assessment of acute confusion after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(5): 896–904. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.09.029. PMID: 1589533.
13. Eapen B.C., Georgekutty J., Subbarao B. et al. Disorders of Consciousness. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2017; 28(2): 245–258. DOI: 10.1016/j.pmr.2016.12.003. PMID: 28390511.
14. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 556–559. DOI: 10.1016/j.tics.2005.10.010. PMID: 16271507.
15. Schnakers C., Laureys S. (Eds.) *Coma and Disorders of Consciousness*, 2nd edition. Springer eBooks, 2018. 276 p.
16. Adams J.H., Graham D.I., Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 2000; 123: 1327–1338. PMID: 10869046.
17. Giacino J., Malone R. The vegetative and minimally conscious states. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 90 (3rd series). Disorders of consciousness. G.B. Young, E.F. Wijdicks, (Eds.), 773–786.
18. Dougherty J.H., Rawlinson D.G., Levy D.E. et al. Hypoxicischemic brain injury and the vegetative state: clinical and neuropathologic correlation. *Neurology* 1981; 31: 991–997. PMID: 7196525.
19. Kinney H.C., Korein J., Panigrahy A. et al. Neuropathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan: the role of the thalamus in the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 1994; 330: 1469–1475. DOI: 10.1056/NEJM199405263302101. PMID: 8164698.

на локальном уровне и взаимодействие с другими компонентами сетей. Это выражается в формировании медленноволновой активности, снижении метаболизма коры, нарушении структурной и функциональной связности и появлении низкодифференцированных/деинтегрированных ответов нейронов на внешние стимулы.

Полученные данные лежат в основе разработки подходов к диагностике и лечению ХНС. В их числе: выявление объективных признаков сознания; создание методов лечения, направленных на восстановление нарушенных связей между нейронными сетями (таких как неинвазивная ритмическая ТМС и стимуляция постоянным электрическим током [tDCS], прямая электрическая стимуляция ядер таламуса [англ.: *deep brain stimulation*, DBS]), а также методов коммуникации с пациентами с нарушениями сознания (интерфейс «мозг–компьютер»). Более того, детальное изучение механизмов нарушения сознания, возможно, приблизит нас к пониманию одного из глобальных вопросов – природы сознания.

## References

1. Rosenblath W. Uber einen bemerkenswerten Fall von Himerschuttrerrun (aus dem Landkrankenhaus Kassel). *Arch Klin Med* 1899; 64: 406–424.
2. Kretschmer E. Das apallische Syndrom. *Zges Neurol Psychiat* 1940; 169: 576–579. DOI: 10.1007/BF02871384.
3. Jennett B., Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972; 1(7753): 734–7. PMID: 4111204.
4. Giacino J.T., Ashwal S., Childs N. et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58: 349–353. PMID: 11839831.
5. Laureys S., Celesia G.G., Cohadon F. et al. Unresponsive wakefulness syndrome: A new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010; 8: 68. DOI: 10.1186/1741-7015-8-68. PMID: 21040571.
6. Giacino G.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness. *Neurology* 2018; 91(10):450–460. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005926. PMID: 30089618.
7. Giacino G.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al. Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness. *Neurology* 2018; 91(10): 461–470. DOI:10.1212/WNL.0000000000005928. PMID: 30089617.
8. Bruno M.A., Vanhauzenhuyse A., Thibaut A. et al. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol* 2011; 258: 1373–1384. DOI: 10.1007/s00415-011-6114-x. PMID: 21674197.
9. Bruno M.A., Schnakers C., Boly M. et al. Subcategorizing the minimally conscious state based on cerebral metabolism PET studies. In: *19th Meeting of the European Neurological Society* 2009.
10. Edelman G.M., Tononi G. *A Universe of Consciousness: How Matter Becomes Imagination*. New York.: Basic Books, 2003. 274 p.
11. Edlow B.L.; Haynes, R.L., Takahashi E. et al. Disconnection of the Ascending Arousal System in Traumatic Coma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013; 72: 505–523. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182945bf6. PMID: 23656993.
12. Sherer M., Nakase-Thompson R., Yablon S.A. et al. Multidimensional assessment of acute confusion after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(5): 896–904. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.09.029. PMID: 1589533.
13. Eapen B.C., Georgekutty J., Subbarao B. et al. Disorders of Consciousness. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2017; 28(2): 245–258. DOI: 10.1016/j.pmr.2016.12.003. PMID: 28390511.
14. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 556–559. DOI: 10.1016/j.tics.2005.10.010. PMID: 16271507.
15. Schnakers C., Laureys S. (Eds.) *Coma and Disorders of Consciousness*, 2nd edition. Springer eBooks, 2018. 276 p.
16. Adams J.H., Graham D.I., Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 2000; 123: 1327–1338. PMID: 10869046.
17. Giacino J., Malone R. The vegetative and minimally conscious states. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 90 (3rd series). Disorders of consciousness. G.B. Young, E.F. Wijdicks, (Eds.), 773–786.
18. Dougherty J.H., Rawlinson D.G., Levy D.E. et al. Hypoxicischemic brain injury and the vegetative state: clinical and neuropathologic correlation. *Neurology* 1981; 31: 991–997. PMID: 7196525.
19. Kinney H.C., Korein J., Panigrahy A. et al. Neuropathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan: the role of the thalamus in the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 1994; 330: 1469–1475. DOI: 10.1056/NEJM199405263302101. PMID: 8164698.

20. Rosenblum W.I. Immediate, irreversible, posttraumatic coma: a review indicating that bilateral brainstem injury rather than widespread hemispheric damage is essential for its production. *J Neuropathol Exp Neurol* 2015; 274, 198–202. DOI: 10.1097/NEN.000000000000170. PMID: 25668566.
21. Lutkenhoff E.S., Chiang J., Tshibanda L. et al. Thalamic and extrathalamic mechanisms of consciousness after severe brain injury. *Ann Neurol* 2015; 78(1): 68–76. DOI: 10.1002/ana.24423. PMID: 25893530.
22. Schnakers C., Vanhauwenhuyse A., Giacino J. et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009; 9(1): 35. DOI: 10.1186/1471-2377-9-35. PMID: 19622138.
23. Легостаева Л.А., Мочалова Е.Г., Супонева Н.А. и др. Сложности клинической диагностики хронических нарушений сознания и рекомендации по клинико-инструментальной оценке пациентов после их выхода из комы. *Анестезиология и реаниматология* 2017; 6(62): 449–456.
24. Fernandez-Espejo D., Junque C., Bernabeu M. et al. Reductions of thalamic volume and regional shape changes in the vegetative and the minimally conscious states. *J Neurotrauma* 2010; 27: 1187–1193. DOI: 10.1089/neu.2010.1297. PMID: 20392136.
25. Annen J., Frasso G., Crone J.S. et al. Regional brain volumetry and brain function in severely brain-injured patients. *Ann Neurol* 2018; 83(4): 842–853. DOI: 10.1002/ana.25214. PMID: 29572926.
26. Kampfl A., Schmutzhard E., Franz G. et al. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet* 1998; 351: 1763–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)10301-4. PMID: 9635948.
27. Morozova S., Kremneva E., Sergeev D. et al. Conventional Structural Magnetic Resonance Imaging in Differentiating Chronic Disorders of Consciousness. *Brain Sci* 2018; 8(8): E144. DOI: 10.3390/brainsci8080144. PMID: 30081605.
28. Fernandez-Espejo D., Bekinschtein T., Monti M.M. et al. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage* 2011; 54: 103–112. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.035. PMID: 20728553.
29. Fernandez-Espejo D., Soddu A., Cruse D. et al. A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2012; 72: 335–343. DOI: 10.1002/ana.23635. PMID: 23034909.
30. Annen J., Heine L., Ziegler E. et al. Function-structure connectivity in patients with severe brain injury as measured by MRI-DWI and FDG-PET. *Hum Brain Map* 2016; 37(11): 3707–3720. DOI: 10.1002/hbm.23269. PMID: 27273334.
31. Jensen JH, Helpert JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed* 2010; 23(7): 698–710. DOI: 10.1002/nbm.1518. PMID: 20632416.
32. De Volder, A.G., Goffinet, A.M., Bol, A. et al. Brain glucose metabolism in postanoxic syndrome. Positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 1990; 47: 197–204. PMID: 2302091.
33. Stender J., Kupers R., Rodell A., et al. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35(1):58–65. DOI: 10.1038/jcbfm.2014. PMID: 25294128.
34. Laureys S., Lemaire C., Maquet P. et al. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 121. PMID: 10454871.
35. Laureys S., Pellas F., Van Eeckhout P. et al. The locked-in syndrome: what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog Brain Res* 2005; 150: 495–511. DOI: 10.1016/S0079-6123(05)50034-7. PMID: 16186044.
36. Laureys S., Goldman S., Phillips C. et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state. *NeuroImage* 1999; 9: 377–382. DOI: 10.1006/nimg.1998.0414. PMID: 10191166.
37. Lull N., Noé E., Lull J. et al. Voxel-based statistical analysis of thalamic glucose metabolism in traumatic brain injury: relationship with consciousness and cognition. *Brain Inj* 2010; 24: 1098–1107. DOI: 10.3109/02699052.2010.494592. PMID: 20597637.
38. Vogt B.A., Laureys S. Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res* 2005; 150:205–217. DOI: 10.1016/S0079-6123(05)50015-3. PMID: 16186025.
39. Laureys S., Antoine S., Boly M. et al. Brain function in the vegetative state. *Acta Neurol Belg* 2002; 102(4): 177–185. PMID: 12534245.
40. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci* 2005; 9(12): 556–559. DOI: 10.1016/j.tics.2005.10.010. PMID: 16271507.
41. The Neurology of Consciousness. 2nd Edition. Laureys S., Gosseries J., Tononi G. (eds). Academic Press, 2015. 488 p.
42. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci* 2010; 33(1): 1–9. DOI: 10.1016/j.tics.2009.11.002. PMID: 19954851.
43. Laureys S., Faymonville M.E., Luxen A. et al. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet* 2000; 355: 1790–1791. PMID: 10832834.
44. Пирадов М.А., Танашян М.М., Кротенкова М.В. и др. Передовые технологии нейровизуализации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015; 9(4): 11–18.
20. Rosenblum W.I. Immediate, irreversible, posttraumatic coma: a review indicating that bilateral brainstem injury rather than widespread hemispheric damage is essential for its production. *J Neuropathol Exp Neurol* 2015, 274, 198–202. DOI: 10.1097/NEN.000000000000170. PMID: 25668566.
21. Lutkenhoff E.S., Chiang J., Tshibanda L. et al. Thalamic and extrathalamic mechanisms of consciousness after severe brain injury. *Ann Neurol* 2015; 78(1): 68–76. DOI: 10.1002/ana.24423. PMID: 25893530.
22. Schnakers C., Vanhauwenhuyse A., Giacino J. et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009; 9(1): 35. DOI: 10.1186/1471-2377-9-35. PMID: 19622138.
23. Legostayeva L. A., Mochalova E. G., Suponeva N. A. et al. [The complications of the clinical diagnosis of chronic impairment of consciousness and recommendations for the clinical and instrumental assessment of patients after they leave the coma]. *Anesteziology i reanimatologiya* 2017; 6 (62): 449–456. (In Russ.).
24. Fernandez-Espejo D., Junque C., Bernabeu M. et al. Reductions of thalamic volume and regional shape changes in the vegetative and the minimally conscious states. *J Neurotrauma* 2010; 27: 1187–1193. DOI: 10.1089/neu.2010.1297. PMID: 20392136.
25. Annen J., Frasso G., Crone J.S. et al. Regional brain volumetry and brain function in severely brain-injured patients. *Ann Neurol* 2018; 83(4): 842–853. DOI: 10.1002/ana.25214. PMID: 29572926.
26. Kampfl A., Schmutzhard E., Franz G. et al. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet* 1998; 351: 1763–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)10301-4. PMID: 9635948.
27. Morozova S., Kremneva E., Sergeev D. et al. Conventional Structural Magnetic Resonance Imaging in Differentiating Chronic Disorders of Consciousness. *Brain Sci* 2018; 8(8): E144. DOI: 10.3390/brainsci8080144. PMID: 30081605.
28. Fernandez-Espejo D., Bekinschtein T., Monti M.M. et al. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage* 2011; 54: 103–112. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.035. PMID: 20728553.
29. Fernandez-Espejo D., Soddu A., Cruse D. et al. A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2012; 72: 335–343. DOI: 10.1002/ana.23635. PMID: 23034909.
30. Annen J., Heine L., Ziegler E. et al. Function-structure connectivity in patients with severe brain injury as measured by MRI-DWI and FDG-PET. *Hum Brain Map* 2016; 37(11): 3707–3720. DOI: 10.1002/hbm.23269. PMID: 27273334.
31. Jensen JH, Helpert JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR Biomed* 2010; 23(7): 698–710. DOI: 10.1002/nbm.1518. PMID: 20632416.
32. De Volder, A.G., Goffinet, A.M., Bol, A. et al. Brain glucose metabolism in postanoxic syndrome. Positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 1990; 47: 197–204. PMID: 2302091.
33. Stender J., Kupers R., Rodell A., et al. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35(1):58–65. DOI: 10.1038/jcbfm.2014. PMID: 25294128.
34. Laureys S., Lemaire C., Maquet P. et al. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 121. PMID: 10454871.
35. Laureys S., Pellas F., Van Eeckhout P. et al. The locked-in syndrome: what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog Brain Res* 2005; 150: 495–511. DOI: 10.1016/S0079-6123(05)50034-7. PMID: 16186044.
36. Laureys S., Goldman S., Phillips C. et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state. *NeuroImage* 1999; 9: 377–382. DOI: 10.1006/nimg.1998.0414. PMID: 10191166.
37. Lull N., Noé E., Lull J. et al. Voxel-based statistical analysis of thalamic glucose metabolism in traumatic brain injury: relationship with consciousness and cognition. *Brain Inj* 2010; 24: 1098–1107. DOI: 10.3109/02699052.2010.494592. PMID: 20597637.
38. Vogt B.A., Laureys S. Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res* 2005; 150:205–217. DOI: 10.1016/S0079-6123(05)50015-3. PMID: 16186025.
39. Laureys S., Antoine S., Boly M. et al. Brain function in the vegetative state. *Acta Neurol Belg* 2002; 102(4): 177–185. PMID: 12534245.
40. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci* 2005; 9(12): 556–559. DOI: 10.1016/j.tics.2005.10.010. PMID: 16271507.
41. The Neurology of Consciousness. 2nd Edition. Laureys S., Gosseries J., Tononi G. (eds). Academic Press, 2015. 488 p.
42. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci* 2010; 33(1): 1–9. DOI: 10.1016/j.tics.2009.11.002. PMID: 19954851.
43. Laureys S., Faymonville M.E., Luxen A. et al. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet* 2000; 355: 1790–1791. PMID: 10832834.
44. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Krotchenkova M.V. et al. [Advanced non-visualization technology] *Annals of clinical and experimental neurology* 2015; 9(4): 11–18. (In Russ.)

45. Bruno M.A., Boly M., Vanhaudenhuyse A. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J Neurol* 2012; 259:1087–1098. DOI: 10.1007/s00415-011-6303-7. PMID: 22081100.
46. Laureys S., Schiff N.D. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage* 2012; 61: 478–491. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.041. PMID: 22227888.
47. Di H., Boly M., Weng X. et al. Neuroimaging activation studies in the vegetative state: predictors of recovery? *Clin Med (Lond)* 2008; 8(5): 502–507. PMID: 18975482.
48. Monti M.M., Vanhaudenhuyse A., Coleman M.R. et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 2010; 362: 579–589. DOI: 10.1056/NEJMoa0905370. PMID: 20130250.
49. Owen A.M., Coleman M.R., Boly M. et al. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006; 313 (5792): 1402. PMID: 16959998.
50. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Селиверстов Ю.А. и др. Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя. *Неврологический журнал* 2016; 21(1): 4–12.
51. Guldenmund P., Vanhaudenhuyse A., Boly M. et al. A default mode of brain function in altered states of consciousness. *Arch Ital Biol* 2012; 150: 107–121. DOI: 10.4449/aib.v150i2.1373. PMID: 23165872.
52. Demertzi A., Soddu A., Laureys S. Consciousness supporting networks. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23: 239–244. DOI: 10.1016/j.conb.2012.12.003. PMID: 23273731.
53. Vanhaudenhuyse A., Noirhomme Q., Tshibanda L.J. et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 133, 161–171 (2010). DOI: 10.1093/brain/awp313 PMID: 2003492.
54. Demertzi, A., Antonopoulos, G., Heine, L. et al. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain* 2015; 138(Pt 9): 2619–2631. DOI: 10.1093/brain/awv169. PMID: 26117367.
55. Rosazza C., Andronache A., Sattin D. et al. Multimodal study of default-mode network integrity in disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2016; 79 (5): 841–853. DOI: 10.1002/ana.24634. PMID: 26970235.
56. Vanhaudenhuyse A., Demertzi A., Schabus M. et al. Two Distinct Neuronal Networks Mediate the Awareness of Environment and of Self. *J Cogn Neurosci* 2011; 23(3): 570–578. DOI: 10.1162/jocn.2010.21488. PMID: 20515407
57. Boly M., Phillips C., Tshibanda L. et al. Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129:119–129. DOI: 10.1196/annals.1417.015. PMID: 18591474.
58. Thibaut A., Bruno M.A., Chatelle C. et al. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *J Rehab Med* 2012; 44(6): 487–494. DOI: 10.2340/16501977-0940. PMID: 22366927.
59. Demertzi A., Gomez F., Crone J. S. et al. Multiple fMRI system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations. *Cortex* 2014; 52: 35–46. DOI: 10.1016/j.cortex.2013.11.005. PMID: 24480455.
60. Wu X., Zou Q., Hu J. et al. Intrinsic functional connectivity patterns predict consciousness level and recovery outcome in acquired brain injury. *J Neurosci* 2015; 35(37): 12932–12946. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0415-15.2015. PMID: 26377477.
61. Sinitsyn D.O., Legostaeva L.A., Kremneva E.I. et al. Degrees of functional connectome abnormality in disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp* 2018; 10: 1–12. DOI: 10.1002/hbm.24050. PMID: 29575425.
62. Giacino J.T., Fins J.J., Laureys S., Schiff N.D. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(2): 99–114. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.279. PMID: 24468878.
63. Gnezditskiy V.V., Piradov M.A. Нейрофизиология комы и нарушения сознания (Анализ и интерпретация клинических наблюдений). Иваново: ПресСто, 2015.
64. Estraneo A., Loreto V., Guarino I. et al. Standard EEG in diagnostic process of prolonged disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2379–2385. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.03.021. PMID: 27178856.
65. Forgacs P.B., Conte M.M., Fridman E.A. et al. Preservation of electroencephalographic organization in patients with impaired consciousness and imaging-based evidence of command-following. *Ann Neurol* 2014; 76(6): 869–79. DOI: 10.1002/ana.24283. PMID: 2527003.
66. Cologan V., Drouot X., Parapatics S. et al. Sleep in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *J Neurotrauma* 2013; 30: 339–346. DOI: 10.1089/neu.2012.2654. PMID: 23121471.
67. Landsness E., Bruno M.A., Noirhomme Q. et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain* 2011; 134: 2222–2232. DOI: 10.1093/brain/awr152. PMID: 21841201.
68. Kotchoubey B., Lang S., Mezger G. et al. Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(10): 2441–2453. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.03.028. PMID: 16002333.
69. Schnakers C., Perrin F., Schabus M. et al. Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology* 2008; 71: 1614–1620. DOI: 10.1212/01.wnl.0000334754.15330.69. PMID: 19001251.
70. Chennu S., Finoia P., Kamau E. et al. Dissociable endogenous and exogenous attention in disorders of consciousness. *Neuroimage Clin* 2013; 3: 450–461.
45. Bruno M.A., Boly M., Vanhaudenhuyse A. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J Neurol* 2012; 259:1087–1098. DOI: 10.1007/s00415-011-6303-7. PMID: 22081100.
46. Laureys S., Schiff N.D. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage* 2012; 61: 478–491. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.041. PMID: 22227888.
47. Di H., Boly M., Weng X. et al. Neuroimaging activation studies in the vegetative state: predictors of recovery? *Clin Med (Lond)* 2008; 8(5): 502–507. PMID: 18975482.
48. Monti M.M., Vanhaudenhuyse A., Coleman M.R. et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med* 2010; 362: 579–589. DOI: 10.1056/NEJMoa0905370. PMID: 20130250.
49. Owen A.M., Coleman M.R., Boly M. et al. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006; 313 (5792): 1402. PMID: 16959998.
50. Piradov M.A., Супонева Н.А., Селиверстов Ю.А. et al. [Possibilities of modern non-visualization methods in the study of spontaneous activity of the brain at rest] *Неврологический журнал* 2016; 21(1): 4–12. (In Russ.)
51. Guldenmund P., Vanhaudenhuyse A., Boly M. et al. A default mode of brain function in altered states of consciousness. *Arch Ital Biol* 2012; 150: 107–121. DOI: 10.4449/aib.v150i2.1373. PMID: 23165872.
52. Demertzi A., Soddu A., Laureys S. Consciousness supporting networks. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23: 239–244. DOI: 10.1016/j.conb.2012.12.003. PMID: 23273731.
53. Vanhaudenhuyse A., Noirhomme Q., Tshibanda L.J. et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 133, 161–171 (2010). DOI: 10.1093/brain/awp313 PMID: 2003492.
54. Demertzi, A., Antonopoulos, G., Heine, L. et al. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain* 2015; 138(Pt 9): 2619–2631. DOI: 10.1093/brain/awv169. PMID: 26117367.
55. Rosazza C., Andronache A., Sattin D. et al. Multimodal study of default-mode network integrity in disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2016; 79 (5): 841–853. DOI: 10.1002/ana.24634. PMID: 26970235.
56. Vanhaudenhuyse A., Demertzi A., Schabus M. et al. Two Distinct Neuronal Networks Mediate the Awareness of Environment and of Self. *J Cogn Neurosci* 2011; 23(3): 570–578. DOI: 10.1162/jocn.2010.21488. PMID: 20515407
57. Boly M., Phillips C., Tshibanda L. et al. Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129:119–129. DOI: 10.1196/annals.1417.015. PMID: 18591474.
58. Thibaut A., Bruno M.A., Chatelle C. et al. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *J Rehab Med* 2012; 44(6): 487–494. DOI: 10.2340/16501977-0940. PMID: 22366927.
59. Demertzi A., Gomez F., Crone J. S. et al. Multiple fMRI system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations. *Cortex* 2014; 52: 35–46. DOI: 10.1016/j.cortex.2013.11.005. PMID: 24480455.
60. Wu X., Zou Q., Hu J. et al. Intrinsic functional connectivity patterns predict consciousness level and recovery outcome in acquired brain injury. *J Neurosci* 2015; 35(37): 12932–12946. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0415-15.2015. PMID: 26377477.
61. Sinitsyn D.O., Legostaeva L.A., Kremneva E.I. et al. Degrees of functional connectome abnormality in disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp* 2018; 10: 1–12. DOI: 10.1002/hbm.24050. PMID: 29575425.
62. Giacino J.T., Fins J.J., Laureys S., Schiff N.D. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(2): 99–114. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.279. PMID: 24468878.
63. Gnezditskiy V.V., Piradov M.A. Нейрофизиология комы и нарушения сознания (Анализ и интерпретация клинических наблюдений). Иваново: ПресСто, 2015.
64. Estraneo A., Loreto V., Guarino I. et al. Standard EEG in diagnostic process of prolonged disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2379–2385. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.03.021. PMID: 27178856.
65. Forgacs P.B., Conte M.M., Fridman E.A. et al. Preservation of electroencephalographic organization in patients with impaired consciousness and imaging-based evidence of command-following. *Ann Neurol* 2014; 76(6): 869–79. DOI: 10.1002/ana.24283. PMID: 2527003.
66. Cologan V., Drouot X., Parapatics S. et al. Sleep in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *J Neurotrauma* 2013; 30: 339–346. DOI: 10.1089/neu.2012.2654. PMID: 23121471.
67. Landsness E., Bruno M.A., Noirhomme Q. et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain* 2011; 134: 2222–2232. DOI: 10.1093/brain/awr152. PMID: 21841201.
68. Kotchoubey B., Lang S., Mezger G. et al. Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(10): 2441–2453. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.03.028. PMID: 16002333.
69. Schnakers C., Perrin F., Schabus M. et al. Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology* 2008; 71: 1614–1620. DOI: 10.1212/01.wnl.0000334754.15330.69. PMID: 19001251.
70. Chennu S., Finoia P., Kamau E. et al. Dissociable endogenous and exogenous attention in disorders of consciousness. *Neuroimage Clin* 2013; 3: 450–461.

DOI: 10.1016/j.nicl.2013.10.008. PMID: 24273727.

71. Faugeras F., Rohaut B., Weiss N. et al. Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state. *Neurology* 2011; 77(3): 264–268. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182217ee8. PMID: 21593438.

72. Ilmoniemi R.J., Kicić D. Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr* 2010; 22 (4): 233–248. PMID: 20012350.

73. Червяков А.В., Пирадов М.А., Савицкая Н.Г., Черникова Л.А., Кремнева Е.И. Новый шаг к персонализированной медицине. навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции (NBS EXIMIA NEXSTIM) *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2012; 6(3): 37–46.

74. Casali A.G., Gosseries O., Rosanova M. et al. A Theoretically Based Index of Consciousness Independent of Sensory Processing and Behavior. *Sci Transl Med* 2013; 5(198): 198ra105. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006294. PMID: 23946194.

75. Sarasso S., Rosanova M., Casali A.G. et al. Quantifying Cortical EEG Responses to TMS in (un)consciousness. *Clin EEG Neurosci* 2014; 45 (1): 40–49. DOI: 10.1177/1550059413513723. PMID: 24403317.

76. Tononi G. Integrated information theory of consciousness: an updated account. *Arch Ital Biol* 2012; 150 (4): 293–329. PMID: 23802335.

77. Casarotto S., Comanducci A., Rosanova M. et al. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann Neurol* 2016; 80(5): 718–729. DOI: 10.1002/ana.24779. PMID: 27717082.

78. Legostaeva L., Mochalova E., Poydasheva A. et al. Feasibility of individual diagnostic approach for patients with chronic disorders of consciousness. *Eur J Neurol* 2017; 22 (S1): 147.

79. Legostaeva L.A., Zmeykina E.A., Poydasheva A.G. et al. A new approach to the study of consciousness from the theory of integrated information point of view. *Sovrem Tehnol v Med* 2016; 8 (4): 251–258.

80. Dehaene S., Changeux J.P. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*. 2011;70(2): 200–27. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.03.018. PMID: 21521609.

DOI: 10.1016/j.nicl.2013.10.008. PMID: 24273727.

71. Faugeras F., Rohaut B., Weiss N. et al. Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state. *Neurology* 2011; 77(3): 264–268. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182217ee8. PMID: 21593438.

72. Ilmoniemi R.J., Kicić D. Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr* 2010; 22 (4): 233–248. PMID: 20012350.

73. Chervyakov A.V., Piradov M.A., Savitskaya N.G. et al. [New step to personalized medicine. Transcranial Magnetic Stimulation Navigation System (NBS EXIMIA N-EXSTIM)] *Annals of clinical and experimental neurology* 2012; 6(3): 37–46. (In Russ.)

74. Casali A.G., Gosseries O., Rosanova M. et al. A Theoretically Based Index of Consciousness Independent of Sensory Processing and Behavior. *Sci Transl Med* 2013; 5(198): 198ra105. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006294. PMID: 23946194.

75. Sarasso S., Rosanova M., Casali A.G. et al. Quantifying Cortical EEG Responses to TMS in (un)consciousness. *Clin EEG Neurosci* 2014; 45 (1): 40–49. DOI: 10.1177/1550059413513723. PMID: 24403317.

76. Tononi G. Integrated information theory of consciousness: an updated account. *Arch Ital Biol* 2012; 150 (4): 293–329. PMID: 23802335.

77. Casarotto S., Comanducci A., Rosanova M. et al. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann Neurol* 2016; 80(5): 718–729. DOI: 10.1002/ana.24779. PMID: 27717082.

78. Legostaeva L., Mochalova E., Poydasheva A. et al. Feasibility of individual diagnostic approach for patients with chronic disorders of consciousness. *Eur J Neurol* 2017; 22 (S1): 147.

79. Legostaeva L.A., Zmeykina E.A., Poydasheva A.G. et al. A new approach to the study of consciousness from the theory of integrated information point of view. *Sovrem Tehnol v Med* 2016; 8 (4): 251–258.

80. Dehaene S., Changeux J.P. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*. 2011;70(2): 200–27. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.03.018. PMID: 21521609.

**Информация об авторах:** Пирадов Михаил Александрович — академик РАН, директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Супонева Наталья Александровна — д.м.н., зав. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Червяков Александр Владимирович — к.м.н., ст.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Рябинкина Юлия Валерьевна — д.м.н., в.н.с. отд. анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Синицын Дмитрий Олегович — к.ф.-м.н., н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Пойдашева Александра Георгиевна — м.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Кремнева Елена Игоревна — к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Морозова Софья Николаевна — к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Язева Елизавета Григорьевна — аспирант отд. анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Легостаева Людмила Александровна — к.м.н., м.н.с. отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Сергеев Дмитрий Владимирович — к.м.н., врач-невролог отд. анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Michael A. Piradov, Prof., D.Sci (Med.), academician of RAS, director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Natalia A. Suponeva, D.Sci (Med.), Head of Neurorehabilitation department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Alexandr V. Chervyakov, PhD, senior researcher, Neurorehabilitation department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Yulia V. Ryabinkina, D.Sci (Med.), leading researcher, Department of intensive care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Dmitry O. Sinityn, PhD, researcher, Neurorehabilitation department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Alexandra G. Poydasheva, junior researcher, Neurorehabilitation department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Elena I. Kremneva, PhD, researcher, Department of neuroimaging, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Sofia N. Morozova, PhD, researcher, Department of neuroimaging, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Elizaveta G. Yazeva, PhD student, Department of intensive care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Lyudmila A. Legostayeva, PhD, junior researcher, Neurorehabilitation department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Dmitry V. Sergeev, PhD, neurologist, Department of intensive care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

# Нейротрансплантация: настало ли время?

С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Сложности лечения заболеваний мозга обусловлены рядом характерных особенностей нервной ткани, таких как постмитотическая природа нейронов, их ограниченный репаративный потенциал, значительная энергозависимость и т.д. В связи с особой ранимостью и высочайшей специализацией нейроны очень чувствительны к действию любых патологических факторов, а существующие возможности их трофической и метаболической поддержки весьма ограничены. Поэтому в неврологии неотложной является разработка новых репаративных стратегий, в том числе заместительных клеточных технологий. «Идеальной» моделью для разработки таких стратегий являются нейродегенеративные заболевания – болезнь Паркинсона (БП), болезнь Гентингтона и др. В связи с тем, что основные двигательные симптомы БП связаны с дегенерацией дофаминергического nigrostriatalного пути, лечение таких пациентов, теоретически, может базироваться на трансплантации дофамин-продуцирующих нейронов в область полосатого тела. В статье анализируются результаты многолетних экспериментальных (на моделях паркинсонизма) и предварительных клинических исследований нейро-трансплантации с использованием фетальных тканей (дофаминергические клетки вентральной области среднего мозга), а также дофаминергических нейронов, дифференцированных из эмбриональных стволовых клеток и индуцируемых плюрипотентных стволовых клеток. Новейшие достижения науки в этой области, усовершенствование клеточных протоколов и успешное решение ряда технических и медицинских проблем позволяют говорить о том, что нейротрансплантация на наших глазах становится клинической реальностью.

**Ключевые слова:** нейротрансплантация, дофаминергические нейроны, фетальные клетки, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, болезнь Паркинсона.

**Адрес для корреспонденции:** 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5. Отдел исследований мозга ФГБНУ НЦН. E-mail: snillario@gmail.com. Иллариошкин С.Н.

**Для цитирования:** Иллариошкин С.Н. Нейротрансплантация: настало ли время? *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 16–24.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.2

## Neurotransplantation: the time has come?

Sergey N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Problems in curing disorders of the brain are caused by several characteristic features of the nervous tissue, such as postmitotic nature of neurons, their limited reparative potential, significant energy dependence, etc. Because of special vulnerability and extremely high specialization, neurons are very sensitive to the action of any pathological factors, while existing possibilities of their trophic and metabolic support are scanty. Therefore, the creation of new reparative strategies, including substitutive cell technologies, is immediate task in neurology. Neurodegenerative disorders, Parkinson's disease (PD), Huntington's disease and others, are an "ideal" model for elaborating such strategies. As main motor symptoms of PD are related to degeneration of the dopaminergic nigrostriatal pathway, treatment of these patients, theoretically, may be based on transplantation of dopamine-producing neurons into the striatum. In the paper, analyzed are the results of many-year experimental (on models of parkinsonism) and preliminary clinical trials of neurotransplantation with the use of fetal tissues (dopaminergic cells of the ventral midbrain) and dopaminergic neurons differentiated from embryonal stem cells and induced pluripotent. Newest scientific achievements in this field, improvement of cell protocols and successful resolving of a number of technical and medical problems allow saying that neurotransplantation becomes clinical reality just before our eyes.

**Keywords:** neurotransplantation, dopaminergic neurons, fetal cells, induced pluripotent stem cells, Parkinson's disease.

**For correspondence:** 105064, Russia, Moscow, per. Obukha, 5, Department for Brain Research, Research Center of Neurology. E-mail: snillario@gmail.com. Illarioshkin S.N.

**For citation:** Illarioshkin S.N. [Neurotransplantation: the time has come?]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 16–24 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.2

Лечение заболеваний нервной системы представляет собой одну из наиболее сложных проблем современной медицины. Это обусловлено целым рядом характерных особенностей нервной ткани, делающей ее проблемным объектом для терапевтических вмешательств. Дифференцированные нейроны – это постмитотические клетки с ограниченным

репаративным потенциалом, имеющие исключительную энергозависимость в силу значительной сложности выполняемых ими функций, таких как аксональный транспорт, поддержание мембранного потенциала действия и генерация нервных импульсов, динамическая организация синаптических контактов и т.д. [25]. В связи с особой ранимостью и высочайшей специализацией нейроны очень



чувствительны к действию любых патологических факторов (гипоксия, эксайтотоксичность, окислительный и про-теолитический стрессы и т.д.), а существующие возможности их трофической и метаболической поддержки весьма ограничены.

На сегодня в клинике нет ни одного препарата со строго доказанным нейропротекторным действием, несмотря на результаты многочисленных экспериментальных исследований со свидетельствами в пользу нейропротекции для того или иного соединения [22, 25]. Поэтому необходимость разработки новых репаративных стратегий совершенно очевидна. Большие надежды в восстановлении функций вещества мозга, утраченных в результате разнообразных острых катастроф либо хронических прогрессирующих заболеваний нервной системы, связаны с замещающими клеточными технологиями, в том числе с нейротрансплантацией [43].

Одним из хронических нейродегенеративных заболеваний, при котором применение клеточной заместительной терапии для восполнения центрального дофаминергического дефицита особенно перспективно, является болезнь Паркинсона (БП) [2, 38, 50]. Двигательные проявления БП обусловлены прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции среднего мозга (наиболее ранняя субпопуляция – нейроны А9), дегенерацией nigro-стриатного пути и, как следствие, значительным (>80%) снижением уровня дофамина в стриатуме [51]. В связи с этим ведущими подходами к лечению на протяжении многих лет являются заместительная терапия леводопой (биологическим предшественником дофамина), назначение агонистов дофаминовых рецепторов и корректоров других звеньев центрального нейротрансмиттерного дисбаланса, а также хирургическая стереотаксическая модуляция активности нейронной сети базальных ядер [48, 51]. Однако нарастающие осложнения многолетней терапии и появление симптомов, резистентных к дофаминергической стимуляции, ставят перед врачом все новые и нередко трудноразрешимые проблемы. Следует добавить, что современные методы лечения паркинсонизма не предотвращают прогрессирования текущего нейродегенеративного процесса [51].

С учетом сравнительной ограниченности нейроанатомического дефекта, определяющего нарушения моторики при БП, в качестве базовой альтернативы в лечении пациентов может рассматриваться трансплантация дофамин-продуцирующих нейронов в область полосатого тела. Она направлена на возобновление nigroстриатной иннервации и восстановление утраченного уровня дофамина в стриатуме, а также (за счет дополнительного трофического эффекта) на предотвращение или замедление дегенерации сохранившихся собственных nigральных нейронов реципиента [38].

В конце 70-х и в 80-х годах прошлого столетия было показано, что эмбриональные дофаминергические нейроны вентрального среднего мозга, трансплантированные в мозг грызунам и низшим приматам с моделью БП, переживают эту манипуляцию и реиннервируют стриатум реципиента [9, 12]. При этом наблюдается частичное восстановление утраченных моторных функций.

Первые клинические исследования с применением клеточной терапии для лечения БП, в которых участвовало более 400 пациентов, были проведены в конце 1980-х годов в Университете Лунда в Швеции [14]. Имплантация в хвостатое ядро и/или скорлупу больных БП фетального клеточ-

ного материала, богатого дофаминергическими нейронами и получаемого из среднего мозга абортированных эмбрионов человека, сопровождалась в ряде случаев позитивным клиническим эффектом, что коррелировало с восстановлением уровня дофамина в стриатуме и улучшением качества жизни [40, 53]. В 1990-е годы данный протокол нейротрансплантации был исследован в рамках европейского мультицентрового исследования NESTAR, в том числе с участием российских ученых [7]. Однако результаты двух НИИ-спонсируемых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований оказались разочаровывающими: помимо отсутствия убедительного клинического эффекта, фетальная нейротрансплантация сопровождалась у многих пациентов тяжелыми трансплантат-индуцированными дискинезиями [24, 46]. Неприемлемые осложнения в виде тяжелых дискинезий подтвердились при ретроспективном анализе пациентов с БП, вошедших в открытое исследование [28], что привело к временному прекращению таких хирургических операций.

Несмотря на вынужденный перерыв клинических исследований с трансплантацией фетальных клеток пациентам с БП, в начале 2000-х годов были инициированы масштабное изучение механизмов указанных осложнений, что ознаменовало начало современной эры в оценке возможностей регенеративной клеточной терапии [51]. В результате проведенных исследований было высказано предположение, что риск послеоперационных гиперкинезов может быть снижен при минимизации числа серотонинергических нейронов в трансплантате [18] и при отборе на операцию пациентов с БП без предшествующих леводопа-индуцированных дискинезий [37]. Еще одной проблемой, которая широко обсуждалась в литературе, стали данные аутопсий оперированных пациентов: было показано, что спустя годы после операции в трансплантированных фетальных клетках появляются тельца Леви – т.е. хозяйские «больные» нейроны передают  $\alpha$ -синуклеиновую патологию вводимым извне «здоровым» клеткам [13]. В нейронах, имплантированных в мозг больных БП, действительно происходит индукция «паркинсонического» нейродегенеративного процесса по сходному с прионными болезнями механизму, что подтверждается снижением в этих клетках экспрессии тирозингидроксилазы (ТН) и транспортера дофамина (DAT) [13]. Однако этот процесс протекает медленно и лишь примерно через 15 лет может нарушить функционирование трансплантата, что, согласно достигнутому консенсусу, оправдывает продолжение клинических исследований и не может поставить под сомнение возможность получения пациентами достаточно стойкого клинического улучшения [51]. Это подтверждается двумя уникальными клиническими наблюдениями пациентов с БП, у которых стойкий клинический эффект и улучшение обмена дофамина в стриатуме по данным ПЭТ сохранялись спустя 15–18 лет после трансплантации, причем оба пациента на протяжении всего послеоперационного периода не получали никакой противопаркинсонической терапии [32].

После длительного перерыва в 2015 году было инициировано новое открытое клиническое исследование трансплантации в стриатум фетальных дофаминергических нейронов, проводимое под эгидой специальной научной группы Евросоюза – TRANSNEURO. В рамках этого исследования планируется детально оценить эффекты нейротрансплантации у 20 пациентов в сравнительно ранней стадии БП без лекарственных осложнений [50], с последующим возможным набором до 100 больных. Согласно опубликованным

пресс-релизам, на сегодняшний день все операции, запланированные для первого этапа данного проекта, уже проведены, и сейчас идет тщательное наблюдение за больными. Цель этого важного этапа состоит в оценке возможности избежать трансплантат-индуцированных дискинезий и в подготовке фундаментальной базы для будущих исследований с использованием стволовых клеток (см. далее).

Существенными недостатками фетальной нейротрансплантации, помимо послеоперационных дискинетических осложнений, остаются ограниченное количество ткани для трансплантации, а также серьезные иммунологические (несовместимость донора и реципиента) и этические (использование человеческого abortивного материала) проблемы [10, 11]. Поэтому на протяжении длительного времени при паркинсонизме в эксперименте и клинике делались попытки трансплантации в мозг других типов клеток – катехоламиновых хромоаффинных клеток коры надпочечников, дофаминергических клеток каротидных телец, мезенхимальных стволовых клеток, ретинальных дофаминсодержащих клеток, прогениторных клеток обонятельного эпителия, ксенотрансплантатов от различных животных, однако какого-либо существенного эффекта получено не было [1, 26, 27, 38, 41, 47]. На сегодняшний день все эти методы клеточной терапии БП не имеют доказательной базы [47]. Серьезную альтернативу представляют эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), получаемые из бластоцисты человека и способные дифференцироваться в дофаминергические нейроны: трансплантация таких нейрональных ЭСК-производных эффективна на моделях паркинсонизма у грызунов [2, 51]. Однако для их применения в клинике имеется ряд препятствий, связанных, в первую очередь, с необходимостью манипуляций на человеческих эмбрионах.

Новый уникальный источник клеточных трансплантатов, содержащих аутологичные дофаминергические нейроны, был найден благодаря открытию индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК). Их получают в результате репрограммирования доступных соматических клеток (например, фибробластов) с помощью экспрессии в них пептидных факторов плюрипотентности [54], после чего в рамках разработанных протоколов осуществляют дифференцировку ИПСК *in vitro* в нейрональном направлении [2]. В настоящее время морфофункциональное соответствие дофаминергических нейронов, дифференцированных из ИПСК, нативным дофаминергическим нейронам подтверждается при их интратриатной трансплантации в моделях БП у грызунов и низших приматов. Критериями этого соответствия служат такие основные гистологические, биохимические и физиологические показатели, как выживаемость трансплантированных нейронов, интенсивность нейритного роста из трансплантата, формирование в стриатуме диффузной сети дофаминергических терминалей, высвобождение из них дофамина, параметры их биоэлектрической активности, а также восстановление утраченных моторных функций у животных с моделью БП [2, 10].

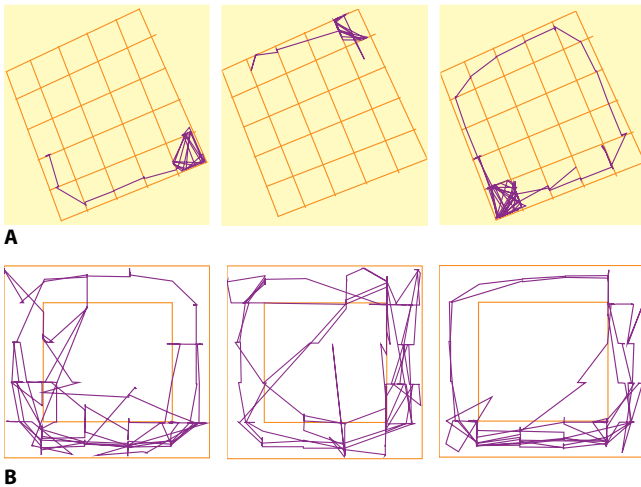
Первые попытки трансплантировать экспериментальным животным дофаминергические нейроны, дифференцированные из ИПСК человека, были предприняты в течение последнего десятилетия на моделях паркинсонизма у крыс [16, 30, 52, 55]. После трансплантации этих нейронов в стриатум происходило частичное восстановление двигательных и поведенческих функций. Трансплантирован-

ные стволовые клетки-предшественники оказывали положительный эффект, по-видимому, благодаря не только замещению погибших клеток реципиента, но и в результате трофической поддержки, иммуномодуляции и стимулирования нейрональной пластичности [2]. Позднее было показано, что трансплантаты с большим числом аутологичных дофаминергических нейронов, дифференцированных из ИПСК, переживая в мозге яванского макака с моделью БП до 2 лет, реиннервируют стриатум и улучшают моторную функцию без применения противоопухолевых препаратов и иммунодепрессантов [29].

Функциональные предшественники дофаминергических нейронов, помимо их генерации через стадию трансформации в ИПСК, можно получать и путем прямой конверсии из фибробластов человека, минуя стадию плюрипотентности [17], что может представлять значительный интерес для клиники. Показано, что дофаминергические нейроны, дифференцированные из мышечных фибробластов без их предшествующего репрограммирования в ИПСК, сохраняют стабильный фенотип *in vivo* и *in vitro*, а, будучи пересаженными в денервированный стриатум крысы, функционально интегрируются в ткань ее мозга, причем эта интеграция сопровождается интенсивным ростом аксонов [21]. Кроме того, такие трансплантированные нейроны обладали электровозбудимыми мембранами, генерировали синаптические потенциалы, высвобождали дофамин и способствовали устранению моторных нарушений у экспериментальных животных [21].

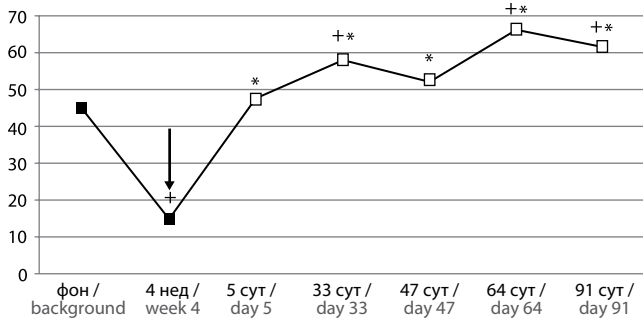
Серьезным подтверждением возможности формирования функциональных синаптических связей между дофаминергическими нейронами трансплантата, дифференцированными из ИПСК человека, и тканью мозга реципиента, послужили результаты работы Avaliani и соавт. (2014): в ней были детально охарактеризованы функциональные свойства этих нейронов, трансплантированных в органотипические эксплантаты гиппокампа *in vitro* и в мозг взрослой крысы [8]. Перед трансплантацией ИПСК трансформировали в длительно живущие самообновляющиеся нейроэпителиальные стволовые клетки (It-NES-клетки), которые являются предшественниками первичных ГАМК-ергических нейронов. Через 6 недель после пересадки в эксплантат нейроны, дифференцированные из It-NES-клеток, проявляли такие свойства, характерные для зрелых нейронов, как генерация мембранных тетродотоксин-чувствительных натриевых токов, потенциалов действия, спонтанных и вызванных постсинаптических токов, что указывало на наличие функциональных афферентных синаптических входов. Таким образом, были получены веские доказательства того, что нейроны, дифференцированные из ИПСК, могут достигать высокой степени морфофункциональной интеграции с нервной тканью реципиента.

В наших собственных исследованиях, проведенных Научным центром неврологии совместно с Институтом молекулярной генетики РАН и Институтом общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, был изучен потенциал нейротрансплантации на токсической модели паркинсонизма у крыс с использованием дофаминергических нейронов, полученных из ИПСК человека [3, 4, 6]. Моделирование паркинсонизма проводилось путем введения в область черной субстанции головного мозга крыс нейротоксина 6-ОНДА, специфически повреждающего дофаминергические нейроны. Работа была выполнена на крысах-самцах линии Wistar в возрасте 3–4 месяцев (n=12), анализ поведенче-



**Рис. 1.** Примеры треков в «открытом поле» у крыс с индуцированным паркинсоническим синдромом (А) и через 33 суток после трансплантации тем же животным дофаминергических нейронов в стриатум (В)

Fig. 1. Examples of the “open field” tracking of rats with induced parkinsonism (A) and of the same animals 33 days after striatal transplantation of dopaminergic neurons (B)



**Рис. 2.** Средние изменения двигательной активности в «открытом поле» у крыс с паркинсоническим синдромом на протяжении длительного времени после трансплантации дофаминергических нейронов в стриатум.

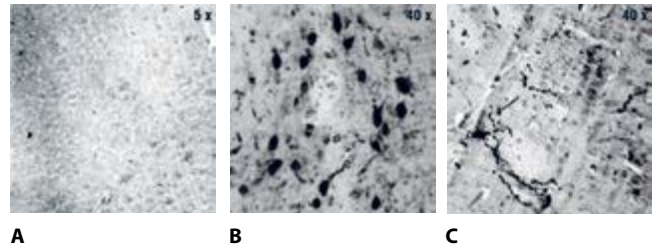
По оси ординат: число пересеченных квадратов. Стрелкой обозначен момент введения дофаминергических нейронов. + – различия значимы по сравнению с фоном; \* – различия значимы по сравнению с уровнем моторики при максимальной выраженности паркинсонического синдрома (спустя 4 нед после введения токсина)

Fig. 2. Mean changes of “open field” motor activity in rats with parkinsonian syndrome during a long period after striatal transplantation of dopaminergic neurons.

Y-axis: the number of crossed squares. Arrow indicates the moment of implantation of dopaminergic neurons. + – differences are significant compared to the background; \* – differences are significant compared to the level of motor functions in maximal parkinsonian syndrome (4 weeks after toxin injection)

ских экспериментов проводили с помощью системы видео наблюдения за поведением животных Any-maze.

К концу 4-й недели после введения 6-OHDA у животных было отмечено неуклонное нарастание ригидности, гипокинезии, птоза и других моторных симптомов, резкое снижение двигательной активности в «открытом поле» (рис. 1А) и типичное вращательное поведение в апоморфиновом тесте, что свидетельствовало о развитии паркинсонического синдрома. На этом фоне крысам основной группы (n=8) в стриатум стереотаксически были трансплантированы дифференцированные дофаминергические нейроны, полученные из человеческих ИПСК, в виде суспензии, со-



**Рис. 3.** Выявление ТН в транспланте.

А – дофаминовая денервация стриатума на стороне разрушенной нейротоксином черной субстанции. В – ТН-позитивные клетки в стриатуме на 4-й неделе после нейротрансплантации. С – распределение ТН-позитивных отростков в краевой зоне трансплантата на 6-й неделе

Fig. 3. Identification of TH in the graft.

А – dopamine denervation of the striatum on the side of neurotoxin-destroyed substantia nigra. В – TH-positive cells in the striatum on week 4 after neurotransplantation. С – distribution of the TH-positive processes in the marginal zone of the graft on week 6

державшей клетки в концентрации  $1 \times 10^6$  в 10 мкл физиологического раствора. Животным из группы сравнения (n=4) по той же схеме вводились человеческие фибробласты. С целью иммуносупрессии все крысы-реципиенты получали ежедневные инъекции циклоспорина (15 мг/кг).

Через 3 недели после проведенной нейротрансплантации у всех крыс-реципиентов было отмечено стабильное, отчетливое повышение двигательной активности в «открытом поле», сохранявшееся и при последующем наблюдении (рис. 1Б). При этом имело место также значительное уменьшение ригидности и птоза. В течение всего времени эксперимента (вплоть до 16 недель наблюдения) величина двигательной активности оставалась статистически значимо более высокой по сравнению с активностью, зафиксированной до нейротрансплантации (рис. 2). К концу 6-й недели наблюдения у оперированных животных полностью регрессировали мышечная ригидность, гипокинезия, нарушения позы и птоза, причем эти позитивные изменения, как и повышение двигательной активности, сохранялись до 16 недель наблюдения. Вращательное поведение, наблюдаемое в первом апоморфиновом тесте (после введения токсина), статистически значимо ослаблялось при втором тестировании (спустя 4 недели после нейротрансплантации). В группе сравнения трансплантация фибробластов в хвостатые ядра не оказала выраженного эффекта на поведение животных.

На разных сроках после нейротрансплантации (3, 5, 7, 14, 32 дня и 4 месяца) проводилось иммуногистохимическое исследование экспрессии ТН и DAT, являющихся маркерами дофаминергических нейронов, а также ядерного антигена человека (HNA) – для выявления трансплантированных клеток. Исходное одностороннее повреждение черной субстанции после интранигрального введения 6-OHDA подтверждалось резким снижением экспрессии ТН в ипсилатеральном стриатуме (рис. 3А).

После проведенной нейротрансплантации на серийных срезах в трансплантате выявлялись клетки, содержащие как ядерный антиген человека, так и дофаминергические маркеры, причем локализация ТН и DAT-позитивных клеток была одинаковой (рис. 3В). За пределами области трансплантации наблюдали единичные дофаминовые нейроны, не экспрессирующие HNA и являющиеся собственными нейронами стриатума крысы. Область трансплантации

к 5–7-му дню была окружена глиальным валом, состоящим из астроцитарных клеток крысы. Число HNA-позитивных клеток в области трансплантации статистически значительно снижалось в течение первой недели после введения} (в среднем на 46%), после чего объем трансплантата оставался стабильным и составлял 0,06–0,1 мм<sup>3</sup>, а общее число выявляемых клеток человека через месяц после введения составляло до 150 000. Количество дофаминергических нейронов в трансплантатах на 3–4-й неделе после введения составило менее 10% от выявляемых HNA-позитивных клеток, но эти трансплантированные дофаминергические нейроны оставались жизнеспособными в стриатуме животных-реципиентов во все сроки наблюдения (до 4 месяцев). Начиная с 7-го дня после операции в области трансплантата наблюдалось появление TH-позитивных отростков трансплантированных нейронов, а на сроках 32 дня и 4 месяца отростки выявлялись и за пределами области трансплантации, до 1 мм от ее границы (рис. 3С), что позволяет предположить формирование контактов между клетками трансплантата и стриатными нейронами экспериментальных животных.

Проведенное исследование подтвердило принципиальную возможность коррекции нарушений моторики у экспериментальных животных с 6-ОНДА-моделью паркинсонизма за счет репопуляции дофаминергических нейронов, источником которых могут быть ИПСК, получаемые из соматических клеток.

Следует подчеркнуть, что стратегия применения дофаминергических нейронов, конвертированных из ИПСК, для клеточной терапии БП должна быть направлена на разработку способов ускорения интеграции жизнеспособных трансплантированных клеток с мозгом реципиента, prolongation их выживаемости и стимулирования дальнейшей дифференцировки, роста аксонов и иннервации трансплантатов. С этой целью предложено много важных технологических модификаций:

- подавление воспаления, развивающегося в трансплантате, путем внедрения протоколов культивирования и дифференцировки ИПСК без использования фидерных клеток ксеногенной природы и сред, содержащих компоненты животного происхождения [33];
- ингибирование специальными ферментами протеогликанов, которые входят в состав внеклеточного матрикса и подавляют рост аксонов [31];
- активация дифференцировки ИПСК в дофаминергические нейроны и их выживаемости с помощью докозагексаеновой кислоты и других малых молекул [19] либо пептидных соединений [44];
- обогащение предшественников дофаминергических нейронов путем целенаправленного сортирования и отбора клеток с требуемым фенотипом [23];
- безвирусное получение ИПСК путем прямой доставки репрограммирующих белков в соматические клетки [35].

Рассмотренные выше результаты трансплантации фетальной ткани среднего мозга в эксперименте и клинике доказали возможность длительного переживания, роста и интеграции дофаминергических нейронов в мозге реципиента, поэтому они могут служить хорошим стандартом для оценки качества дофаминергических нейронов, дифференцированных из ИПСК. Так, число выживших имплантированных в мозг крысы фетальных дофаминергических нейронов человека составляло от нескольких сотен до примерно 4 000 на трансплантат, и 500–700 живых функцио-

нальных клеток было достаточно, чтобы скорректировать медикаментозное ротационное поведение. Напротив, хотя из имплантированных дофаминергических клеток, полученных из ИПСК, выживало от 5 000 до 29 000, для полной коррекции моторики их требовалось уже не менее нескольких тысяч [52]. У фетальных дофаминергических нейронов происходил интенсивный рост нейритов на расстояние до 6 мм и они реиннервировали весь стриатум [15, 20]. Нейритный рост у дофаминергических нейронов из ИПСК варьировал от случая к случаю, но в целом оставался лимитированным границами трансплантата или выходил за его пределы в стриатум не далее чем на 2–3 мм, реиннервируя его не более чем на 10%, несмотря на большое количество выживших нейронов [23]. Таким образом, применявшиеся до последнего времени дифференцировочные протоколы, скорее всего, не обеспечивали создания полностью специфической популяции фетальных дофаминергических нейронов типа А9, которые обладают собственными внутренними свойствами, позволяющими им иннервировать стриатум.

В ряде обобщающих работ [38, 39] были сформулированы основные проблемы, которые необходимо решить для успешного применения ИПСК в клинике у пациентов с БП.

Во-первых, дофаминергические нейроны, дифференцированные из ИПСК, при их трансплантации в мозг экспериментальных животных с моделью БП должны обладать высоким терапевтическим потенциалом, и, прежде всего, обеспечивать компенсацию утраченных функций, что может быть достигнуто в результате активного роста аксонов из трансплантата и высвобождения дофамина из аксонных терминалей. Количественная оценка способности аксонов к росту позволит определить оптимальное число клеток для трансплантации и количество трансплантатов для каждого реципиента.

Во-вторых, трансплантация должна быть безопасной. Риск развития дискинезий должен быть сведен к минимуму, а туморогенность трансплантата должна быть полностью исключена, для чего важно определить в нем идентичность всех клеточных типов и элиминировать путем сортирования онкогенные клетки.

В-третьих, для первого клинического применения дофаминергических нейронов, полученных из ИПСК, важен выбор наиболее «подходящих» пациентов. Кандидат на такую нейротрансплантацию должен иметь высокие шансы на терапевтический успех, а именно – находиться в клинически выраженной, но не поздней стадии заболевания, когда дефицит дофаминергической иннервации ограничен областью caudate/putamen и не распространяется на передний мозг.

Для клинического использования ИПСК в клеточной терапии важно избежать иммунологических проблем в плане реакции «трансплантат против хозяина», и данная технология это позволяет, поскольку персонифицированные линии ИПСК можно получать для каждого индивидуального пациента. Хотя мозг считается иммунологически привилегированной зоной, было показано, что существует разница между трансплантацией аутологических и аллогенных клеток, не соответствующих реципиенту по генам главного комплекса гистосовместимости [42]. Тем не менее, хотя терапия аутологичными клетками идеально подхо-

дит теоретически, репрограммирование исходных клеток в ИПСК и их дальнейшая дифференцировка для каждого пациента обременены высокой стоимостью и затратами по времени. В качестве альтернативы ученые Киотского университета запустили «Stock проект», который представляет собой создание банка различных линий ИПСК от HLA-гомозиготных доноров. Было подсчитано, что 50 линий HLA-гомозиготных ИПСК позволят охватить 73% населения Японии при типировании и учете трех основных локусов (HLA-A, B, и DR) [45]. Следует отметить, что другие «минорные» HLA-специфичности или клетки врожденной иммунной системы, такие как макрофаги и NK-клетки, могут также способствовать развитию иммунного ответа. В целом исследователи должны в каждом случае рассматривать преимущества и недостатки аутологичной и HLA-совместимой аллогенной трансплантации, прежде чем определить, какой из этих типов клеток трансплантировать пациенту.

Крупнейшим достижением на пути развития нейротрансплантации при БП стала работа японских исследователей, опубликованная в 2017 году [34]. Авторы показали, что дофаминергические нейрональные предшественники, полученные из ИПСК человека, будучи трансплантированными в скорлупу макака с токсической МРТР-моделью паркинсонизма, способны длительно выживать в мозге реципиентных животных, созревать в зрелые нейроны и оказывать отчетливый терапевтический эффект в течение, как минимум, 2 лет наблюдения. По данным гистологического анализа, имплантированные дофаминергические нейроны формировали плотную сеть нейритов в полосатом теле хозяина, причем этот эффект был одинаков для клеток, полученных от здоровых доноров и от пациентов с БП. Имплантированные клетки, прошедшие процедуру сортировки на маркер CORIN (сериновая протеаза, экспрессируемая в донной пластинке во время эмбрионального развития мозга), не формировали каких-либо опухолей в мозге хозяина на протяжении всего периода наблюдения. В работе представлены убедительные данные МРТ и ПЭТ, демонстрирующие выживание, экспансию, дофаминергическую активность трансплантата, а также отсутствие иммунного ответа со стороны вещества мозга на фоне стандартного протокола иммуносупрессии [34]. Этот прорывной результат, полученный при долгосрочном анализе результатов нейротрансплантации на модели паркинсонизма у приматов, открывает прямую дорогу применению нейрональных дофаминергических ИПСК-производных в клинике у пациентов с БП.

Проведение клинических исследований нейротрансплантации должно соответствовать строгим нормам и рекомендациям, сформулированным Международным обществом исследований стволовых клеток [36]. В нашей стране важным регламентирующим шагом стало принятие в 2016 году Закона о биомедицинских клеточных продуктах (№180-ФЗ). Прогрессу в этой области значительно способствует создание международного консорциума специалистов GForce-PD ([www.gforce-pd.com](http://www.gforce-pd.com)), ориентированного на совершенствование технологий нейротрансплантации и скорейшую трансляцию результатов экспериментальных

исследований в клинику. В рамках этой программы у пациентов с БП предполагается провести сопоставительную оценку эффективности трех источников вводимого в мозг дофаминергического клеточного материала – фетальных мезенцефалических клеток (Евросоюз и Великобритания), нейрональных производных ЭСК (США, Великобритания) и нейрональных производных ИПСК (Япония, США). И если трансплантация фетальных клеток будет, в определенном смысле, «повторением пройденного» (разумеется, на более высоком технологическом уровне), то для нейронов, получаемых из стволовых клеток (ЭСК, ИПСК), это станет поистине революционным шагом.

Согласно пресс-релизу Международного общества исследований стволовых клеток (<http://www.isscr.org/docs/default-source/clinical-resources/isscr-ctc-pd-one-page-summary-for-clinicians-v5-final.pdf?sfvrsn=2>), первые клинические исследования нейротрансплантации при БП, основанные на использовании стволовых клеток, будут начаты в 2018/2019 годах. Трансплантацию в стриатум дофаминергических нейронов, дифференцированных из ИПСК, планируется начать в Киотском университете – «Мекке» современных ИПСК-технологий (именно здесь работает пионер клеточного репрограммирования Нобелевский лауреат S. Yamanaka). В исследовании могут принять участие пациенты со спорадической формой БП в возрасте 50–70 лет, болеющие не менее 5 лет и отвечающие на лечение леводопой. Целями исследования являются оценка опухоленности и разрастания трансплантата с помощью МРТ и/или ПЭТ, а также оценка динамики неврологического статуса пациентов и способности трансплантированных клеток к захвату [18F]-DOPA (т.е. оценка улучшения синаптического кругооборота дофамина). Ожидается, что параллельно в США будет инициирован протокол трансплантации в стриатум пациентов с БП дофаминергических нейронов, дифференцированных из ЭСК. В Европе клинические исследования нейротрансплантации при БП будут ориентировочно начаты в 2020/21 гг.

В настоящем обзоре основной акцент сделан на БП, поскольку данное заболевание является «локомотивом» в разработке фундаментальных и прикладных основ клеточной терапии [50]. Однако успехи в области нейротрансплантации есть и применительно к другим нейродегенеративным заболеваниям, инсульту, спинальной травме и т.д. [5, 43, 49]. Очевидно, что мощный импульс, который получила неврология в связи со стремительным развитием технологий стволовых клеток, будет в значительной степени определять лицо этой клинической специальности в ближайшее десятилетие.

*Уже когда верстался номер, ведущие новостные интернет-сайты 9 ноября сообщили о том, что в Японии специалисты из Университета Киото провели у пациента с болезнью Паркинсона первую операцию трансплантации дофаминергических нейронов, полученных из его собственных ИПСК.*

Таким образом, отвечая на вопрос, вынесенный в заголовок статьи, можно с уверенностью сказать: время для нейротрансплантации настало!

## Список литературы

1. Викторов И.В., Савченко Е.А., Ухова О.В. и др. Мультипотентные стволовые и прогениторные клетки обонятельного эпителия. *Клеточные технологии в биологии и медицине* 2006; 4: 185–193.
2. Иллариошкин С.Н., Хаспеков Л.Г., Гривенников И.А. Моделирование болезни Паркинсона и использованием индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. М.: Соверо-пресс, 2016. 183 с.
3. Лебедева О.С., Лагарькова М.А., Киселев С.Л. и др. Морфофункциональные свойства индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, полученных из фибробластов кожи человека и дифференцированных в дофаминергические нейроны. *Нейрохимия* 2013; 3: 233–241.
4. Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Ямщикова Н.Г. и др. Морфохимическая оценка результатов нейротрансплантации при экспериментальном паркинсонизме. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015; 2: 28–32.
5. Ставровская А.В., Ямщикова Н.Г., Ольшанский А.С. и др. Трансплантация нейрональных предшественников, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, в стриатум крыс с токсической моделью болезни Гентингтона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 4: 39–44.
6. Хаспеков Л.Г., Ставровская А.В., Худоевков Р.М. и др. Экспериментальные аспекты изучения дофаминергических нейронов, полученных из фибробластов кожи человека на основе технологии индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. В сб.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений* (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М.: Соверо-пресс, 2014: 49–55.
7. Шток В.Н., Угрюмов М.В., Федорова Н.В. и др. Нейротрансплантация в лечении болезни Паркинсона (катамнез). *Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко* 2002; 2: 29–33.
8. Avaliani N., Sørensen A.T., Ledri M. et al. Optogenetics reveal delayed afferent synaptogenesis on grafted human-induced pluripotent stem cell-derived neural progenitors. *Stem Cells* 2014; 32: 3088–3098. DOI: 10.1002/stem.1823. PMID: 25183299.
9. Bakay R.A., Flandaca M.S., Barrow D.L. et al. Preliminary report on the use of fetal tissue transplantation to correct MPTP-induced Parkinson-like syndrome in primates. *Appl Neurophysiol* 1985; 48: 358–361. PMID: 3879797.
10. Barker R.A., Parmar M., Kirkeby A. et al. Are stem cell-based therapies for Parkinson's disease ready for the clinic in 2016? *J Parkinsons Dis* 2016; 6: 57–63. DOI: 10.3233/JPD-160798. PMID: 27003785.
11. Bjorklund A., Kordower J.H. Cell therapy for Parkinson's disease: what next? *Mov Disord* 2013; 28: 110–115. DOI: 10.1002/mds.25343. PMID: 23390097.
12. Bjorklund A., Stenevi U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res* 1979; 177: 555–560. PMID: 574053.
13. Brundin P., Kordower J.H. Neuropathology in transplants in Parkinson's disease: implications for disease pathogenesis and the future of cell therapy. *Prog Brain Res* 2012; 200: 221–241. DOI: 10.1016/B978-0-444-59575-1.00010-7. PMID: 23195421.
14. Brundin P., Strecker R.E., Lindvall O. et al. Intracerebral grafting of dopamine neurons. Experimental basis for clinical trials in patients with Parkinson's disease. *Ann NY Acad Sci* 1987; 495: 473–496. PMID: 3474955.
15. Brundin P., Strecker R.E., Widner H. et al. Human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease: immunological aspects, spontaneous and drug-induced behaviour, and dopamine release. *Exp Brain Res* 1988; 70: 192–208. PMID: 3402564.
16. Cai J., Yang M., Poremsky E. et al. Dopaminergic neurons derived from human induced pluripotent stem cells survive and integrate into 6-OHDA-lesioned rats. *Stem Cells Dev* 2010; 19: 1017–1023. DOI: 10.1089/scd.2009.0319. PMID: 19824823.
17. Caiazzo M., Dell'Anno M.T., Dvoretzkova E. et al. Direct generation of functional dopaminergic neurons from mouse and human fibroblasts. *Nature* 2011; 476: 224–227. DOI: 10.1038/nature10284. PMID: 2172532.
18. Carta M., Carlsson T., Munoz A. et al. Role of serotonin neurons in the induction of levodopa- and graft-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: S174–S179. DOI: 10.1002/mds.22792. PMID: 20187238.
19. Chang Y.L., Chen S.J., Kao C.L. et al. Docosahexaenoic acid promotes dopaminergic differentiation in induced pluripotent stem cells and inhibits teratoma formation in rats with Parkinson-like pathology. *Cell Transplant* 2012; 21: 313–332. DOI: 10.3727/096368911X580572. PMID: 21669041.
20. Clarke D.J., Brundin P., Strecker R.E. et al. Human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease: ultrastructural evidence for synapse formation using tyrosine hydroxylase immunocytochemistry. *Exp Brain Res* 1988; 73: 115–126. PMID: 3145209.
21. Dell'Anno M.T., Caiazzo M., Leo D. et al. Remote control of induced dopaminergic neurons in parkinsonian rats. *J Clin Invest* 2014; 124: 3215–3229. DOI: 10.1172/JCI74664. PMID: 24937431.
22. Demuth H.-U., Dijkhuizen R.M., Farr T.D. et al. Recent progress in translational research on neurovascular and neurodegenerative disorders. *Restor Neurol Neurosci* 2017; 35: 87–103. DOI: 10.3233/RNN-160690. PMID: 28059802.
23. Doi D., Samata B., Katsukawa M. et al. Isolation of human induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitors by cell sorting for successful transplantation. *Stem Cell Reports* 2014; 2: 337–350. DOI: 10.1016/j.stemcr.2014.01.013. PMID: 24672756.

## References

1. Viktorov I.V., Savchenko E.A., Ukhova O.V. et al. [Multipotent stem cells and progenitor cells of the olfactory epithelium]. *Kletochnyye tekhnologii v biologii i meditsine* 2006; 4: 185–193. (In Russ.)
2. Illarioshkin S.N., Khaspekov L.G., Grivennikov I.A. Modelirovaniye bolezni Parkinsona s ispol'zovaniyem indutsirovannykh pluripotentnykh stvolovykh kletok. [Modeling of Parkinson's disease with the use of induced pluripotent stem cells] Moscow: Sovero-press, 2016. 183 p. (In Russ.)
3. Lebedeva O.S., Lagarkova M.A., Kiselev S.L. et al. [Morphofunctional properties of induced pluripotent stem cells derived from human skin fibroblasts and differentiated into dopaminergic neurons]. *Neyrokhiimiya* 2013; 3: 233–241. (In Russ.)
4. Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Yamshchikova N.G. et al. [Morphochemical evaluation of the results of neurotransplantation in experimental parkinsonism]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2015; 2: 28–32. (In Russ.)
5. Stavrovskaya A.V., Yamshchikova N.G., Ol'shansky A.S. et al. [Transplantation of neuronal precursors obtained from induced pluripotent stem cells in the striatum of rats with a toxic model of Huntington's disease]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2016; 4: 39–44. (in Russ.)
6. Khaspekov L.G., Stavrovskaya A.V., Khudoyerkov R.M. et al. [Experimental aspects of the study of dopaminergic neurons obtained from human skin fibroblasts with the technology of induced pluripotent stem cells]. In: [S.N. Illarioshkin, O.S. Levin (Eds.) Parkinson's Disease and Movement Disorders]. Moscow: Sovero-press, 2014: 49–55. (In Russ.)
7. Shtok V.N., Ugryumov M.V., Fedorova N.V. et al. [Neurotransplantation in the treatment of Parkinson's disease (follow-up study)]. *Zhurnal voprosy neyrokhirurgii im. N.N.Burdenko* 2002; 2: 29–33. (In Russ.)
8. Avaliani N., Sørensen A.T., Ledri M. et al. Optogenetics reveal delayed afferent synaptogenesis on grafted human-induced pluripotent stem cell-derived neural progenitors. *Stem Cells* 2014; 32: 3088–3098. DOI: 10.1002/stem.1823. PMID: 25183299.
9. Bakay R.A., Flandaca M.S., Barrow D.L. et al. Preliminary report on the use of fetal tissue transplantation to correct MPTP-induced Parkinson-like syndrome in primates. *Appl Neurophysiol* 1985; 48: 358–361. PMID: 3879797.
10. Barker R.A., Parmar M., Kirkeby A. et al. Are stem cell-based therapies for Parkinson's disease ready for the clinic in 2016? *J Parkinsons Dis* 2016; 6: 57–63. DOI: 10.3233/JPD-160798. PMID: 27003785.
11. Bjorklund A., Kordower J.H. Cell therapy for Parkinson's disease: what next? *Mov Disord* 2013; 28: 110–115. DOI: 10.1002/mds.25343. PMID: 23390097.
12. Bjorklund A., Stenevi U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res* 1979; 177: 555–560. PMID: 574053.
13. Brundin P., Kordower J.H. Neuropathology in transplants in Parkinson's disease: implications for disease pathogenesis and the future of cell therapy. *Prog Brain Res* 2012; 200: 221–241. DOI: 10.1016/B978-0-444-59575-1.00010-7. PMID: 23195421.
14. Brundin P., Strecker R.E., Lindvall O. et al. Intracerebral grafting of dopamine neurons. Experimental basis for clinical trials in patients with Parkinson's disease. *Ann NY Acad Sci* 1987; 495: 473–496. PMID: 3474955.
15. Brundin P., Strecker R.E., Widner H. et al. Human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease: immunological aspects, spontaneous and drug-induced behaviour, and dopamine release. *Exp Brain Res* 1988; 70: 192–208. PMID: 3402564.
16. Cai J., Yang M., Poremsky E. et al. Dopaminergic neurons derived from human induced pluripotent stem cells survive and integrate into 6-OHDA-lesioned rats. *Stem Cells Dev* 2010; 19: 1017–1023. DOI: 10.1089/scd.2009.0319. PMID: 19824823.
17. Caiazzo M., Dell'Anno M.T., Dvoretzkova E. et al. Direct generation of functional dopaminergic neurons from mouse and human fibroblasts. *Nature* 2011; 476: 224–227. DOI: 10.1038/nature10284. PMID: 2172532.
18. Carta M., Carlsson T., Munoz A. et al. Role of serotonin neurons in the induction of levodopa- and graft-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: S174–S179. DOI: 10.1002/mds.22792. PMID: 20187238.
19. Chang Y.L., Chen S.J., Kao C.L. et al. Docosahexaenoic acid promotes dopaminergic differentiation in induced pluripotent stem cells and inhibits teratoma formation in rats with Parkinson-like pathology. *Cell Transplant* 2012; 21: 313–332. DOI: 10.3727/096368911X580572. PMID: 21669041.
20. Clarke D.J., Brundin P., Strecker R.E. et al. Human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease: ultrastructural evidence for synapse formation using tyrosine hydroxylase immunocytochemistry. *Exp Brain Res* 1988; 73: 115–126. PMID: 3145209.
21. Dell'Anno M.T., Caiazzo M., Leo D. et al. Remote control of induced dopaminergic neurons in parkinsonian rats. *J Clin Invest* 2014; 124: 3215–3229. DOI: 10.1172/JCI74664. PMID: 24937431.
22. Demuth H.-U., Dijkhuizen R.M., Farr T.D. et al. Recent progress in translational research on neurovascular and neurodegenerative disorders. *Restor Neurol Neurosci* 2017; 35: 87–103. DOI: 10.3233/RNN-160690. PMID: 28059802.
23. Doi D., Samata B., Katsukawa M. et al. Isolation of human induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitors by cell sorting for successful transplantation. *Stem Cell Reports* 2014; 2: 337–350. DOI: 10.1016/j.stemcr.2014.01.013. PMID: 24672756.

24. Freed C.R., Greene P.E., Breeze R.E. et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710–719. DOI: 10.1056/NEJM200103083441002. PMID: 11236774.
25. Fundamental neuroscience (eds. L. Squire, D. Berg, Bloom F. et al.). 3<sup>rd</sup> ed. Academic Press, 2008.
26. Goetz C.G., Stebbins G.T., Klawans H.L. et al. United Parkinson Foundation Neurotransplantation Registry on adrenal medullary transplants: presurgical, and 1- and 2-year follow-up. *Neurology* 1991; 41: 1719–1722. PMID: 1944898.
27. Gross R.E., Watts R.L., Hauser R.A. et al. Intrastratial transplantation of microcarrier-bound human retinal pigment epithelial cells versus sham surgery in patients with advanced Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 509–519. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70097-7. PMID: 21565557.
28. Hagell P., Piccini P., Bjrkklund A. et al. Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. *Nature Neurosci* 2002; 5: 627–628. DOI: 10.1038/nn863. PMID: 12042822.
29. Hallett P.J., Deleidi M., Astradsson A. et al. Successful function of autologous iPSC-derived dopamine neurons following transplantation in a non-human primate model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell* 2015; 16: 269–274. DOI: 10.1016/j.stem.2015.01.018. PMID: 25732245.
30. Hargus G., Cooper O., Deleidi M. et al. Differentiated Parkinson patient-derived induced pluripotent cells grow in the adult rodent brain and reduce motor asymmetry in Parkinsonian rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 15921–15926. DOI: 10.1073/pnas.1010209107. PMID: 20798034.
31. Kauhausen J.A., Thompson L.H., Parish C.L. Chondroitinase improves midbrain pathway reconstruction by transplanted dopamine progenitors in Parkinsonian mice. *Mol Cell Neurosci* 2015; 69: 22–29. DOI: 10.1016/j.mcn.2015.10.002. PMID: 26463051.
32. Kefalopoulou Z., Politis M., Piccini P. et al. Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease: two case reports. *JAMA Neurol* 2014; 71: 83–87. DOI: 10.1001/jamaneuro.2013.4749. PMID: 24217017.
33. Kikuchi T., Morizane A., Doi D. et al. Survival of human induced pluripotent stem cell-derived midbrain dopaminergic neurons in the brain of a primate model of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2011; 1: 395–412. DOI: 10.3233/JPD-2011-11070. PMID: 23933658.
34. Kikuchi T., Morizane A., Doi D. et al. Human iPSC cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature* 2017; 548: 592–596. DOI: 10.1038/nature23664. PMID: 28858313.
35. Kim D., Kim C.H., Moon J.I. et al. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 472–476. DOI: 10.1016/j.stem.2009.05.005. PMID: 19481515.
36. Kimmelman J., Heslop H.E., Sugarman J. et al. New ISSCR guidelines: clinical translation of stem cell research. *Lancet* 2016; 387: 1979–1981. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30390-7. PMID: 27179752.
37. Lane E.L., Vercammen L., Cenci M.A., Brundin P. Priming for L-DOPA-induced abnormal involuntary movements increases the severity of amphetamine-induced dyskinesia in grafted rats. *Exp Neurol* 2009; 219: 355–358. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.04.010. PMID: 19393238.
38. Lindvall O. Treatment of Parkinson's disease using cell transplantation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015; 370: 20140370. DOI: 10.1098/rstb.2014.0370. PMID: 26416681.
39. Lindvall O. Clinical translation of stem cell transplantation in Parkinson's disease. *J Intern Med* 2016; 279: 30–40. DOI: 10.1111/joim.12415. PMID: 26332959.
40. Lindvall O., Sawle G., Widner H. et al. Evidence for long-term survival and function of dopaminergic grafts in progressive Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 172–180. DOI: 10.1002/ana.410350208. PMID: 8109898.
41. Minguez-Castellanos A., Escamilla-Sevilla F., Hotton G.R. et al. Carotid body autotransplantation in Parkinson disease: a clinical anSSCRd positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 825–831. DOI: 10.1136/jnnp.2006.106021. PMID: 17220289.
42. Morizane A., Doi D., Kikuchi T. et al. Direct comparison of autologous and allogeneic transplantation of iPSC-derived neural cells in the brain of a non-human primate. *Stem Cell Reports* 2013; 1: 283–292. DOI: 10.1016/j.stemcr.2013.08.007. PMID: 24319664.
43. Neal E.G., Liska M.G., Lippert T. et al. An update on intracerebral stem cell grafts. *Expert Rev Neurother* 2018; 18: 557–572. DOI: 10.1080/14737175.2018.1491309. PMID: 29961357.
44. Nishimura K., Murayama S., Takahashi J. Identification of neurexophilin 3 as a novel supportive factor for survival of induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitors. *Stem Cells Transl Med* 2015; 4: 932–944. DOI: 10.5966/sctm.2014-0197. PMID: 26041738.
45. Okita K., Matsumura Y., Sato Y. et al. A more efficient method to generate integration-free human iPSC cells. *Nat Methods* 2011; 8: 409–412. DOI: 10.1038/nmeth.1591. PMID: 21460823.
46. Olanow C.W., Goetz C.G., Kordower J.H. et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 403–414. DOI: 10.1002/ana.10720. PMID: 12953276.
47. Olanow C.W., Isacson O. Stem cells for Parkinson's disease: advancing science but protecting patients. *Mov Disord* 2012; 27: 1475–1477. DOI: 10.1002/mds.25170. PMID: 23032987.
48. Olanow C.W., Schapira A.H. Therapeutic prospects for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013; 74: 337–347. DOI: 10.1002/ana.24011. PMID: 2403834.
24. Freed C.R., Greene P.E., Breeze R.E. et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710–719. DOI: 10.1056/NEJM200103083441002. PMID: 11236774.
25. Fundamental neuroscience (eds. L. Squire, D. Berg, Bloom F. et al.). 3<sup>rd</sup> ed. Academic Press, 2008.
26. Goetz C.G., Stebbins G.T., Klawans H.L. et al. United Parkinson Foundation Neurotransplantation Registry on adrenal medullary transplants: presurgical, and 1- and 2-year follow-up. *Neurology* 1991; 41: 1719–1722. PMID: 1944898.
27. Gross R.E., Watts R.L., Hauser R.A. et al. Intrastratial transplantation of microcarrier-bound human retinal pigment epithelial cells versus sham surgery in patients with advanced Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 509–519. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70097-7. PMID: 21565557.
28. Hagell P., Piccini P., Bjrkklund A. et al. Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. *Nature Neurosci* 2002; 5: 627–628. DOI: 10.1038/nn863. PMID: 12042822.
29. Hallett P.J., Deleidi M., Astradsson A. et al. Successful function of autologous iPSC-derived dopamine neurons following transplantation in a non-human primate model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell* 2015; 16: 269–274. DOI: 10.1016/j.stem.2015.01.018. PMID: 25732245.
30. Hargus G., Cooper O., Deleidi M. et al. Differentiated Parkinson patient-derived induced pluripotent cells grow in the adult rodent brain and reduce motor asymmetry in Parkinsonian rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 15921–15926. DOI: 10.1073/pnas.1010209107. PMID: 20798034.
31. Kauhausen J.A., Thompson L.H., Parish C.L. Chondroitinase improves midbrain pathway reconstruction by transplanted dopamine progenitors in Parkinsonian mice. *Mol Cell Neurosci* 2015; 69: 22–29. DOI: 10.1016/j.mcn.2015.10.002. PMID: 26463051.
32. Kefalopoulou Z., Politis M., Piccini P. et al. Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease: two case reports. *JAMA Neurol* 2014; 71: 83–87. DOI: 10.1001/jamaneuro.2013.4749. PMID: 24217017.
33. Kikuchi T., Morizane A., Doi D. et al. Survival of human induced pluripotent stem cell-derived midbrain dopaminergic neurons in the brain of a primate model of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2011; 1: 395–412. DOI: 10.3233/JPD-2011-11070. PMID: 23933658.
34. Kikuchi T., Morizane A., Doi D. et al. Human iPSC cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature* 2017; 548: 592–596. DOI: 10.1038/nature23664. PMID: 28858313.
35. Kim D., Kim C.H., Moon J.I. et al. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 472–476. DOI: 10.1016/j.stem.2009.05.005. PMID: 19481515.
36. Kimmelman J., Heslop H.E., Sugarman J. et al. New ISSCR guidelines: clinical translation of stem cell research. *Lancet* 2016; 387: 1979–1981. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30390-7. PMID: 27179752.
37. Lane E.L., Vercammen L., Cenci M.A., Brundin P. Priming for L-DOPA-induced abnormal involuntary movements increases the severity of amphetamine-induced dyskinesia in grafted rats. *Exp Neurol* 2009; 219: 355–358. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.04.010. PMID: 19393238.
38. Lindvall O. Treatment of Parkinson's disease using cell transplantation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015; 370: 20140370. DOI: 10.1098/rstb.2014.0370. PMID: 26416681.
39. Lindvall O. Clinical translation of stem cell transplantation in Parkinson's disease. *J Intern Med* 2016; 279: 30–40. DOI: 10.1111/joim.12415. PMID: 26332959.
40. Lindvall O., Sawle G., Widner H. et al. Evidence for long-term survival and function of dopaminergic grafts in progressive Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 172–180. DOI: 10.1002/ana.410350208. PMID: 8109898.
41. Minguez-Castellanos A., Escamilla-Sevilla F., Hotton G.R. et al. Carotid body autotransplantation in Parkinson disease: a clinical anSSCRd positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 825–831. DOI: 10.1136/jnnp.2006.106021. PMID: 17220289.
42. Morizane A., Doi D., Kikuchi T. et al. Direct comparison of autologous and allogeneic transplantation of iPSC-derived neural cells in the brain of a non-human primate. *Stem Cell Reports* 2013; 1: 283–292. DOI: 10.1016/j.stemcr.2013.08.007. PMID: 24319664.
43. Neal E.G., Liska M.G., Lippert T. et al. An update on intracerebral stem cell grafts. *Expert Rev Neurother* 2018; 18: 557–572. DOI: 10.1080/14737175.2018.1491309. PMID: 29961357.
44. Nishimura K., Murayama S., Takahashi J. Identification of neurexophilin 3 as a novel supportive factor for survival of induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitors. *Stem Cells Transl Med* 2015; 4: 932–944. DOI: 10.5966/sctm.2014-0197. PMID: 26041738.
45. Okita K., Matsumura Y., Sato Y. et al. A more efficient method to generate integration-free human iPSC cells. *Nat Methods* 2011; 8: 409–412. DOI: 10.1038/nmeth.1591. PMID: 21460823.
46. Olanow C.W., Goetz C.G., Kordower J.H. et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 403–414. DOI: 10.1002/ana.10720. PMID: 12953276.
47. Olanow C.W., Isacson O. Stem cells for Parkinson's disease: advancing science but protecting patients. *Mov Disord* 2012; 27: 1475–1477. DOI: 10.1002/mds.25170. PMID: 23032987.
48. Olanow C.W., Schapira A.H. Therapeutic prospects for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013; 74: 337–347. DOI: 10.1002/ana.24011. PMID: 2403834.

49. Park Y.S., Lee J.W., Kwon H.B., Kwak K.A. Current perspectives regarding stem cell-based therapy for ischemic stroke. *Curr Pharm Des* 2018. DOI: 10.2174/1381612824666180604111806. PMID: 29866000 [Epub ahead of print].  
50. Petit G.H., Olsson T.T., Brundin P. The future of cell therapies and brain repair: Parkinson's disease leads the way. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014; 40: 60–70. DOI: 10.1111/nan.12110. PMID: 24372386.  
51. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M. et al. Parkinson's disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13. PMID: 28332488.  
52. Rhee Y.H., Ko J.Y., Chang M.Y. et al. Protein-based human iPS cells efficiently generate functional dopamine neurons and can treat a rat model of Parkinson disease. *J Clin Invest* 2011; 121: 2326–2335. DOI: 10.1172/JCI45794. PMID: 21576821.  
53. Spencer D.D., Robbins R.J., Naftolin F. et al. Unilateral transplantation of human fetal mesencephalic tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1541–1548. DOI: 10.1056/NEJM199211263272201. PMID: 1435880.  
54. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663–676. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024. PMID: 16904174.  
55. Wernig M., Zhao J.P., Pruszak J. et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 5856–5861. DOI: 10.1073/pnas.0801677105. PMID: 18391196.

49. Park Y.S., Lee J.W., Kwon H.B., Kwak K.A. Current perspectives regarding stem cell-based therapy for ischemic stroke. *Curr Pharm Des* 2018. DOI: 10.2174/1381612824666180604111806. PMID: 29866000 [Epub ahead of print].  
50. Petit G.H., Olsson T.T., Brundin P. The future of cell therapies and brain repair: Parkinson's disease leads the way. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014; 40: 60–70. DOI: 10.1111/nan.12110. PMID: 24372386.  
51. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M. et al. Parkinson's disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13. PMID: 28332488.  
52. Rhee Y.H., Ko J.Y., Chang M.Y. et al. Protein-based human iPS cells efficiently generate functional dopamine neurons and can treat a rat model of Parkinson disease. *J Clin Invest* 2011; 121: 2326–2335. DOI: 10.1172/JCI45794. PMID: 21576821.  
53. Spencer D.D., Robbins R.J., Naftolin F. et al. Unilateral transplantation of human fetal mesencephalic tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1541–1548. DOI: 10.1056/NEJM199211263272201. PMID: 1435880.  
54. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663–676. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024. PMID: 16904174.  
55. Wernig M., Zhao J.P., Pruszak J. et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 5856–5861. DOI: 10.1073/pnas.0801677105. PMID: 18391196.

**Информация об авторах:** Иллариошкин Сергей Николаевич – член-корреспондент РАН, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, рук. Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Sergey N. Illarioshkin, Corresponding Member of RAS, D.Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Head of Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.



# Новые горизонты неинвазивной стимуляции мозга в клинической медицине

А.Г. Пойдашева<sup>1</sup>, И.С. Бакулин<sup>1</sup>, Н.А. Супонева<sup>1</sup>, Е.А.Трошина<sup>2</sup>, М.М. Танашян<sup>1</sup>, И.И. Дедов<sup>2</sup>, М.А. Пирадов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

*Неинвазивная стимуляция мозга относится к наиболее значимым нейротехнологиям, появившимся в XXI столетии и имеющим общемедицинское значение. К этой группе методов относятся ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) и транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС). Спектр заболеваний и состояний, при которых возможно эффективное применение данных технологий, постоянно расширяется, включая ряд наиболее распространенных патологий современного общества, таких как ожирение, депрессия и др. Недостаточная эффективность модификации образа жизни, а также большой спектр побочных эффектов фармакологических препаратов и высокие хирургические риски оперативного лечения определяют необходимость в поиске новых более безопасных методов коррекции пищевого поведения и терапии ожирения, принявшего характер пандемии. Целый ряд данных свидетельствует о роли изменения лобно-стриарных взаимодействий в патогенезе нарушений пищевого поведения. Учитывая существующие концепции развития пищевой зависимости, основным подходом к применению ТМС и ТЭС является стимуляция активности областей, участвующих в когнитивном контроле, таких как дорсолатеральная префронтальная кора. В обзоре рассмотрены основные результаты проведенных на сегодня исследований рТМС и ТЭС у пациентов с нарушениями пищевого поведения, а также вопросы безопасности применения этих методик в рутинной клинической практике.*

**Ключевые слова:** неинвазивная стимуляция мозга, транскраниальная электрическая стимуляция, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, нарушения пищевого поведения.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: nasu2709@mail.ru. Супонева Н.А.

**Для цитирования:** Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Супонева Н.А., Трошина Е.А., Танашян М.М., Дедов И.И., Пирадов М.А. Новые горизонты неинвазивной стимуляции мозга в клинической медицине. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 25–31.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.3

## New horizons of non-invasive brain stimulation in clinical medicine

A.G. Poydasheva<sup>1</sup>, I.S. Bakulin<sup>1</sup>, N.A. Suponeva<sup>1</sup>, E.A. Troshina<sup>2</sup>, M.M. Tanashyan<sup>1</sup>, I.I. Dedov<sup>2</sup>, M.A. Piradov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

*Non-invasive brain stimulation belongs to most significant neurotechnologies which have arisen in the XXI<sup>th</sup> century and are characterized by universal medical importance. This group of methods comprises rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial electric stimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS). A spectrum of conditions for which these methods may be effective is steadily expanding and includes a variety of prevalent disorders of the modern society, such as obesity, depression, etc. The low effectiveness of lifestyle modification, as well as a wide range of pharmacological drugs' side effects and high risks of surgical treatment determine the need to search for new safe methods of correction of eating behavior and obesity, a real pandemic of our society. A number of data suggest the pathogenic role of changes of the frontal-striatal interactions in eating behavior disorders. Taking into account the existing models of the development of food dependence, the main approach to the use of rTMS and tDCS is stimulation of areas involved in cognitive control, such as the dorsolateral prefrontal cortex. Current data on studies of rTMS and tDCS in patients with impairment of eating behavior, as well as safety issues of using these techniques in routine clinical practice are reviewed.*

**Keywords:** non-invasive brain stimulation, transcranial electric stimulation, rhythmic transcranial magnetic stimulation, impairment of eating behavior.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: nasu2709@mail.ru. Suponeva N.A.

**For citation:** Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Suponeva N.A., Troshina E.A., Tanashyan M.M., Dedov I.I., Piradov M.A. [New horizons of non-invasive brain stimulation in clinical medicine]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 25–31. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.3

**Н**еинвазивная стимуляция мозга относится к наиболее значимым нейротехнологиям, появившимся в XXI столетии и имеющим общемедицинское значение. К этой группе методов относятся транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС). ТМС представляет собой метод неинвазивной стимуляции головного мозга, который основан на принципе электромагнитной индукции: последний состоит в возникновении токов проводимости в проводящем теле, помещенном в магнитное поле, за счет изменений магнитного поля во времени (либо при изменении положения этого тела). При стимуляции, таким образом, происходит деполяризация мембраны нейрона и формирование потенциала действия [3]. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) состоит в последовательном нанесении нескольких (как правило, более 1000) стимулов с заданной постоянной частотой. Показано, что рТМС оказывает долговременные эффекты на возбудимость коры, изменяя ионный баланс в популяции стимулируемых нейронов [33]. Считается, что долговременные эффекты рТМС связаны с влиянием на механизмы синаптической пластичности – долговременное потенцирование (LTP) и долговременное ингибирование (LTD), обусловленные модуляцией глутаматных NMDA-рецепторов постсинаптической мембраны. LTP приводит к усилению синаптической передачи, тогда как LTD, напротив, приводит к длительному ослаблению силы синапсов [20]. Кроме того, обсуждаются эффекты рТМС на секрецию нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов, генетический аппарат нейронов, глиальные клетки, предотвращение клеточной гибели, а также собственные биофизические эффекты магнитного поля [8, 16].

В отличие от ТМС, технология ТЭС не вызывает деполяризации мембраны нейрона и формирования потенциала действия. Считается, что транскраниальная стимуляция постоянным током вызывает подпороговое изменение мембранного потенциала, что, в свою очередь, приводит к изменению возбудимости нейронов [11, 12, 15]. В исследованиях оценки возбудимости моторной коры с помощью ТЭС показано, что анодная стимуляция повышает возбудимость моторной коры, тогда как катодная, напротив, снижает [40]. Долговременные эффекты ТЭС определяются механизмами синаптической пластичности и экспрессией ряда белков, что сопровождается изменением внутриклеточной концентрации кальция, цАМФ и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [52].

Спектр заболеваний и состояний, при которых возможно эффективное применение данных технологий, постоянно расширяется, включая ряд наиболее распространенных патологий современного общества, таких как депрессия, хронический болевой синдром, ожирение и др. [2]. Последнее из данного перечня заслуживает особого внимания. За последние десятилетия распространенность ожирения в мире значительно возросла, и в настоящее время ожирение по масштабам роста заболеваемости уже рассматривается как пандемия [45]. В основе лечения ожирения лежит модификация образа жизни с соблюдением принципов рационального питания и регулярных аэробных физических нагрузок, но эффективность этой стратегии в долговременной перспективе невелика [5]. В случаях недостаточного эффекта от модификации образа жизни могут применяться фармакологические препараты и, в ряде случаев, бариатрические хирургические операции. Однако использование фарма-

кологических препаратов ограничено широким спектром побочных эффектов, тогда как при отборе кандидатов для хирургического лечения основной проблемой являются сердечно-сосудистые заболевания, сопутствующие ожирению и увеличивающие анестезиологические риски пациента; кроме того, из-за развивающегося синдрома мальабсорбции пациентам необходим пожизненный заместительный прием препаратов железа, кальция, поливитаминов [41].

Вышеперечисленные факторы определяют необходимость поиска новых более безопасных методов коррекции пищевого поведения и терапии ожирения, одним из которых может стать неинвазивная стимуляция мозга (ТМС, ТЭС).

### **Физиологические основы нарушений пищевого поведения**

Возможность применения методов неинвазивной нейростимуляции основывается на накопленных данных, свидетельствующих о роли изменения лобно-стриарных взаимодействий в патогенезе нарушений пищевого поведения, в частности, в возникновении патологического влечения к пище. На сегодня доминирующей моделью нарушений внутрикорковых взаимодействий, приводящих к развитию ожирения, признана модель формирования пищевой зависимости (food addiction model).

Наиболее распространенным является мнение о том, что ожирение возникает вследствие формирования "пищевой" зависимости к высококалорийным, богатым простыми углеводами и жирами продуктам [23]. Ряд авторов, исходя из подобной логики, предлагает относить ожирение к психическим расстройствам, наряду с зависимостями от психоактивных веществ [18]. Считается, что аддикции развиваются по схожим патофизиологическим механизмам, при этом ключевую роль играют нарушения взаимодействий внутри системы внутреннего подкрепления, включающей в себя такие структуры как вентральная область покрышки, миндалина, вентральные и дорсальные отделы полосатого тела, префронтальная и передняя поясная кора, кора островка, субталамическое ядро, прилежащее ядро и другие элементы [9]. Большую роль в регуляции пищевого поведения играют не только физиологические энергетические потребности организма, но и вкусовые качества потребляемой пищи [29]. Данные нейровизуализационных исследований подтверждают взаимосвязь между предъявлением вкусной, богатой простыми углеводами и жирами пищи и активацией регионов, входящих в систему внутреннего подкрепления [9]. При этом особой ролью в формировании пищевой зависимости наделяют прилежащее ядро (NAcc) и дофаминергические нейроны среднего мозга, несущие обширные проекции в различные структуры системы внутреннего подкрепления, в том числе в NAcc. С помощью прямой электродной регистрации нейрональной активности из NAcc показано, что частота возбуждения нейронов коррелирует с вкусовыми качествами и количеством простых углеводов в потребляемой пище [46]. В других исследованиях было показано, что высвобождение дофамина в NAcc связано с количеством потребляемой пищи [37]. В рамках данной модели разработано три теории реализации формирования патологического влечения к пище: теория недостаточности ингибирующего контроля, а также теории повышенной и пониженной чувствительности к внутреннему подкреплению.

Согласно теории недостаточности ингибирующего контроля, к переяданию ведет уменьшение ограничивающего контроля по отношению к различным внешним пище-

вым стимулам, опосредуемое, в первую очередь, структурами префронтальной коры. Кремнева и соавт. (2015) на группе здоровых добровольцев показали, что при предъявлении пищи, богатой жирами и углеводами, выделяется зона активации в дорсолатеральной префронтальной коре (ДЛПФК) обоих полушарий [1]. В других исследованиях были получены разнонаправленные результаты, отражающие как увеличение, так и снижение активации в ДЛПФК у лиц с ожирением [10, 14]. Однако у подростков, страдающих ожирением, по сравнению с их сверстниками с нормальным весом выявлено снижение активации в верхней и средней лобных извилинах, медиальной префронтальной и орбитофронтальной коре при предъявлении теста go/no go пищевой модальности [7]. Кроме того, данные исследования Goldman и соавт. (2013) показали, что увеличение объема активации префронтальной коры при использовании такой же парадигмы коррелирует с большей потерей веса после бариатрических хирургических вмешательств [26]. Таким образом, к настоящему моменту накоплены данные, свидетельствующие о роли лобной коры в формировании пищевой зависимости.

Теория повышенной чувствительности к внутреннему подкреплению предполагает, что лица, страдающие ожирением, испытывают более сильное внутреннее подкрепление при потреблении пищи, нежели здоровый человек [43]. Показано, что повышенная активность в НАсс при предъявлении пищи ассоциирована с большими рисками набора веса [17]. В других исследованиях продемонстрировано, что увеличение активности в миндалине и полосатом теле при предъявлении стимулов различных модальностей, связанных с пищей, также является прогностическим фактором развития ожирения [44, 53].

Теория сниженной чувствительности к внутреннему подкреплению, напротив, рассматривает в качестве основного патологического механизма развития пищевой зависимости уменьшение чувствительности в системе внутреннего подкрепления. Согласно ей, переедание и впоследствии ожирение возникают как попытка компенсации недостаточной активации системы внутреннего подкрепления в ответ на прием пищи [51].

Следует отметить, что, несмотря на большое количество исследований, четкой концепции формирования пищевой зависимости не выработано, и множество вопросов здесь пока остаются нерешенными.

### **Методы неинвазивной стимуляции мозга в коррекции нарушений пищевого поведения при ожирении**

Учитывая существующие концепции развития пищевой зависимости и возможность проводить неинвазивную стимуляцию только поверхностно расположенных структур, основными подходами к применению ТМС и ТЭС являются:

1) Ингибирование нейрональной активности, связанной с возникновением патологического влечения к пище — например, такой как гиперактивация орбитофронтальной и передней поясной коры головного мозга.

2) Стимуляция активности областей, участвующих в когнитивном контроле, таких как ДЛПФК [48]. Наиболее часто используются протоколы неинвазивной стимуляции, увеличивающие активность этого участка — высокочастотная рТМС и анодная ТЭС левой либо правой ДЛПФК. Пред-

полагается, что увеличение активности ДЛПФК может привести к облегчению когнитивного контроля за приёмом пищи и подавлению механизмов вознаграждения, которые приводят к избыточному употреблению пищи [27, 48].

К настоящему моменту проведено 5 исследований по применению рТМС у пациентов с нарушениями пищевого поведения.

В 2005 году Uher и соавт. показали, что один сеанс высокочастотной рТМС левой ДЛПФК приводит к уменьшению влечения к пище по сравнению с имитацией стимуляции непосредственно сразу после проведения процедуры [47]. В 2010 году Van den Eynde и соавт., используя тот же протокол стимуляции, показали, что одна сессия высокочастотной рТМС левой ДЛПФК приводит не только к уменьшению влечения к пище непосредственно после стимуляции, но и уменьшению частоты эпизодов компульсивного переедания в течение суток у пациентов с булимическим типом нарушения пищевого поведения [49]. Однако в исследовании Barth и соавт. (2011) статистически значимого уменьшения влечения к пище после одного сеанса высокочастотной стимуляции левой ДЛПФК при реальной стимуляции по сравнению с имитацией стимуляции выявлено не было [6].

Эффективность курса рТМС у пациентов с нервной булимией оценивалась в небольшом рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании с включением 14 пациентов [50]. Всем пациентам до рандомизации проводилась имитация стимуляции в течение 1 нед. После рандомизации пациенты основной группы получали 15 сеансов высокочастотной стимуляции левой ДЛПФК, а пациенты группы сравнения — имитацию стимуляции с помощью специальной sham-катушки. Эффективность лечения оценивалась непосредственно после завершения курса рТМС, а также через 3 нед. для оценки долгосрочных эффектов. В обеих группах было выявлено уменьшение частоты эпизодов компульсивного переедания, а также выраженности симптомов депрессии и обсессивно-компульсивного расстройства, однако различия между группами реальной стимуляции и имитации стимуляции не достигли статистической значимости [50].

Kim и соавт. (2017) оценивали эффективность 4 сессий высокочастотной рТМС левой ДЛПФК у пациентов, страдающих ожирением [32]. В исследование было включено 60 пациентов, в качестве плацебо в группе сравнения проводилась стимуляция зоны вертекса. Непосредственно после окончания курса, а также через 3 недели оценивали степень снижения массы тела и субъективные характеристики аппетита и потребления пищи. В группе реальной стимуляции отмечено статистически значимо большее снижение массы тела по сравнению с группой имитации стимуляции. При оценке аппетита значимых различий получено не было, однако в группе активной стимуляции отмечалось уменьшение потребления пищи преимущественно за счет потребления жиров и белков.

Lowe и соавт. (2017) показали, что применение рТМС левой ДЛПФК у здоровых добровольцев вызывает статистически значимое увеличение влечения к пище и потребления снежков в группе активной стимуляции по сравнению с имитацией стимуляции, что подтверждает роль левой ДЛПФК в осуществлении исполнительного контроля и эффективным самоконтроле диеты [36].

Таким образом, полученные данные о применении как однократной сессии, так и курса рТМС в терапии расстройств пищевого поведения противоречивы. Эффективность рТМС в полной мере необходимо оценить в будущих исследованиях с применением курса стимуляции и анализом долгосрочных эффектов.

Ряд важных работ посвящен и изучению ТЭС. В исследованиях с применением однократной анодной ТЭС области ДЛПФК показано уменьшение влечения к пище в целом [22, 34, 38], а также уменьшение влечения к сладкой, богатой углеводами пище [25, 31]. В тех же работах показаны разнонаправленные эффекты на фактическое потребление пищи, в частности, потребление калорий. Fregni и соавт. (2008) показали, что анодная стимуляция как правой, так и левой ДЛПФК приводит к снижению потребления пищи [22]. Исследование Lapenta и соавт. (2014) подтвердило уменьшение потребления калорий при анодной стимуляции левой ДЛПФК [34]. Однако два других исследования показали отсутствие эффекта анодной стимуляции правой ДЛПФК на потребление пищи [25, 31]. Montenegro и соавт. (2012) показали, что комбинация анодной ТЭС левой ДЛПФК и физических упражнений оказывает более выраженное влияние на субъективное чувство аппетита у пациентов, страдающих ожирением, чем каждое из вмешательств по отдельности [38]. Кроме того, при использовании окулографии показано уменьшение внимания к пище при демонстрации изображений пищевых продуктов и не связанных с пищей изображений [22].

В трех исследованиях изучался эффект курса ТЭС. Jauch-Chaga и соавт. (2014) оценивали эффект 8 последовательных сессий анодной стимуляции правой ДЛПФК на группе из 14 здоровых мужчин и показали, что в группе активной стимуляции имело место статистически достоверное уменьшение суммарного потребления калорий по сравнению с контрольной группой [30]. Эффективность курса из трех сессий анодной и катодной ТЭС левой ДЛПФК у пациентов, страдающих ожирением, оценивалась в исследовании Gluck и соавт. (2015). В обеих группах активной стимуляции было отмечено уменьшение потребления жирной пищи и сладкой газированной воды по сравнению с контролем, при этом снижение веса в большей степени было выражено в группе анодной стимуляции при сравнении с катодной стимуляцией [24]. В исследовании Ljubisavljević и соавт. (2016) оценивались немедленные и долгосрочные эффекты 5 ежедневных сессий анодной стимуляции правой ДЛПФК на влечение к пище у 27 добровольцев, имевших нормальный вес [35]. При этом в группе сравнения в первый день проводилась активная сессия анодной стимуляции правой ДЛПФК, идентичная сессиям в основной группе, тогда как в четыре последующих дня проводилась имитация стимуляции. Однократная сессия активной стимуляции оказывает только немедленный, но не долгосрочный эффект на влечение к пище, тогда как курс ТЭС статистически достоверно уменьшает влечение к пище как непосредственно после его окончания, так и через 1 мес.

Таким образом, данные об эффектах однократной сессии ТЭС области ДЛПФК обоих полушарий противоречивы, тогда как курсовое применение ТЭС показало обнадеживающие результаты как в отношении влечения к пище, так и в отношении фактического потребления пищи и изменения веса.

В 2017 году были опубликованы результаты мета-анализа исследований, посвященных изучению влияния неинва-

зивной стимуляции мозга на пищевое поведение [36]. Было показано, что однократная сессия рТМС ДЛПФК оказывает менее гетерогенный эффект по сравнению с ТЭС ДЛПФК и в большей степени влияет на влечение к пище, но не на ее фактическое потребление. В исследованиях с проведением курса неинвазивной стимуляции у пациентов с ожирением были получены многообещающие предварительные результаты об эффективности и рТМС, и ТЭС, тогда как в отношении булимии и компульсивного переедания результаты менее определены.

## **Безопасность и переносимость ТМС и ТЭС**

Широкое применение методов неинвазивной стимуляции мозга в клинической практике требует особого внимания к безопасности процедур. Основным документом, регламентирующим вопросы безопасности проведения рТМС и абсолютные/относительные противопоказания к проведению рТМС, являются опубликованные Рекомендации по безопасному применению рТМС [42].

Наиболее тяжелым из нежелательных эффектов является развитие ТМС-индуцированного эпилептического приступа. Однако, учитывая небольшое количество сообщений об эпилептических приступах при нарастающей частоте использования ТМС, можно говорить о крайне низком риске развития данного побочного эффекта [39]. Кроме того, описаны такие нежелательные эффекты рТМС, как головная боль и боль или ощущение дискомфорта в месте стимуляции, боль в шее, зубная боль, преходящие изменения слуха, синкопе, транзиторные изменения настроения и когнитивных функций [4]. ТЭС вызывает меньшее количество нежелательных эффектов, основным из которых являются болезненные ощущения и поверхностные ожоги кожи в области электродов. Использование стандартных протоколов стимуляции практически полностью исключает возможность превышения безопасных параметров, таких как сила тока и плотность тока, а Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) рассматривают сеансы ТЭС как не несущие существенного риска. Таким образом, при проведении ТЭС не следует ожидать серьезных неблагоприятных эффектов [12, 22].

Важно отметить также, что ни в исследованиях по применению ТЭС, ни в работах по применению рТМС у лиц с нарушениями пищевого поведения не описано серьезных нежелательных эффектов, что служит подтверждением безопасности этих процедур.

Можно заключить, что следование имеющимся рекомендациям по безопасному применению рассматриваемых методик и соблюдение критериев отбора пациентов, а также использование стандартных протоколов позволяет минимизировать риски развития нежелательных явлений для пациентов.

## **Заключение**

Обсуждая применение неинвазивной стимуляции мозга для коррекции пищевого поведения, необходимо отметить ряд методологических особенностей проведенных исследований. Так, в большинстве работ оценивалось влияние неинвазивной стимуляции на влечение к пище с использованием специальных опросников или визуальной аналоговой шкалы (в последнем случае испытуемый должен

отметить, насколько сильно он хочет съесть тот или иной продукт), а также другие поведенческие составляющие пищевого поведения. При этом в единичных исследованиях оценивалось влияние неинвазивной стимуляции мозга на массу тела и различные антропометрические и метаболические показатели. Кроме того, рядом авторов оценивался только кратковременный, но не отсроченный эффект стимуляции, что затрудняет определение места данных методик в клинической практике. В большинстве исследований ТЭС использовался перекрестный дизайн, при котором имитация стимуляции легко отличима от активной стимуляции, что, в сочетании с субъективными мерами оценки, снижает достоверность получаемых отличий. Более адекватным является использование в качестве контроля стимуляции областей, не имеющих отношения к регуляции пищевого поведения (например, вертекса), использование параллельного дизайна и включение в исследование пациентов либо добровольцев, которым ранее стимуляция не

проводилась. Важным направлением будущих работ может быть поиск индивидуальных предикторов эффективности неинвазивной стимуляции мозга [27, 48].

Высокая межличностная вариабельность эффекта характерна для применения неинвазивной стимуляции мозга при различных патологических состояниях. Одним из перспективных подходов для снижения вариабельности эффекта и увеличения его выраженности является учет индивидуальных особенностей функционального состояния головного мозга, например, с использованием данных функциональной нейровизуализации [8].

Таким образом, неинвазивная стимуляция мозга является перспективным методом модуляции пищевого поведения, однако его эффективность в полной мере необходимо оценить в будущих исследованиях с применением курса стимуляции и оценкой долгосрочных эффектов.

## Список литературы

1. Кремнева Е.И., Суслин А.С., Говорин А.Н. и др. fMPT-картирование алиментарных функциональных зон головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015; 9(1): 32–36.
2. Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Гуша А.О. и др. Современные технологии нейромодуляции. В кн.: *Неврология XXI века: современные диагностические, лечебные и исследовательские технологии. В 3-х т. (под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян)*. М.: АТМО, 2015. Т. 2: 46–98.
3. Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Чернявский А.Ю. и др. Картирование корковых представительства мышц с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции: возможности применения в клинической практике. *Медицинский алфавит* 2017; 2(22): 21–25.
4. Супонева Н.А., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Пирадов М.А. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные. *Нервно-мышечные болезни* 2017; 7(2): 21–36.
5. Ayyad C., Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: A systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obesity Reviews* 2000; 1(2): 113–119. DOI: 10.1046/j.1467-789x.2000.00019.x. PMID: 12119984.
6. Barth K.S., Rydin-Gray S., Kose S. et al. Food cravings and the effects of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation using an improved sham condition. *Front Psychiatry* 2011; 2: 9. DOI: 10.3389/fpsy.2011.00009. PMID: 21556279.
7. Batterink L., Yokum S., Stice E. Body mass correlates inversely with inhibitory control in response to food among adolescent girls: An fMRI study. *NeuroImage* 2010; 52(4): 1696–703. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.05.059. PMID: 20510377.
8. Bergmann T. O., Karabanov A., Hartwigsen G. et al. Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: Current approaches and future perspectives. *NeuroImage* 2016; 140: 4–19. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.02.012. PMID: 26883069.
9. Berridge K.C. “Liking” and “wanting” food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav* 2009; 97(5): 537–550. DOI: 10.1016/j.physbeh.2009.02.044. PMID: 19336238.
10. Berthoud H.R. Brain, appetite and obesity. *Physiol Behav* 2005; 85(1): 1–2. PMID: 15924902 DOI: 10.1016/j.physbeh.2005.04.006
11. Bikson M., Inoue M., Akiyama H. et al. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol* 2004; 557(1): 175–190. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.055772. PMID: 14978199.
12. Bikson M., Grossman P., Thomas C. et al. Safety of transcranial direct current stimulation: Evidence dased update 2016. *Brain Stimulation* 2016; 10(5): 983–985. DOI: 10.1016/j.brs.2016.06.004. PMID: 28751225.
13. Bliss T.V., Cooke S.F. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2011; 66(Suppl 1): 3–17. DOI: 10.1590/s1807-59322011001300002. PMID: 21779718.
14. Carnell S., Gibson C., Benson L. et al. Neuroimaging and obesity: Current knowledge and future directions. *Obesity Reviews* 2012; 13(1): 43–56. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00927.x. PMID: 21902800
15. Chan C.Y., Hounsgaard J., Nicholson C. Effects of electric fields on transmembrane potential and excitability of turtle cerebellar Purkinje cells in vitro. *J Physiol* 1988; 402: 751–71. PMID: 3236254.
16. Chervyakov A.V., Chernyavsky A.Y., Sinityn D.O., Piradov M.A. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci* 2015; 9: 303. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303. PMID: 26136672.

## References

1. Kremneva E.I., Suslin A.S., Govorin A.N. et al. [fMRI-mapping of alimentary functional areas of the brain]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2015; 9(1): 32–36. (In Russ.)
2. Piradov M.A., Illarionov S.N., Gushcha A.O. et al. [Modern technology of neuromodulation]. In.: [XXI Century Neurology: diagnostic, treatment and research technologies: Guide for Doctors in 3 Volumes. Eds. Piradov M.A., Illarionov S.N., Tanashyan.M.M.]. Moscow: АТМО, 2015. V.2: 46–98. (In Russ.)
3. Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Chernyavskiy A.Yu. et al. [Mapping of cortical representations of muscles with the help of navigational transcranial magnetic stimulation: possible applications in clinical practice]. *Meditsinskiy alfavit* 2017; 2(22): 21–25. (In Russ.)
4. Suponeva N.A., Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Piradov M.A. [Safety of transcranial magnetic stimulation: a review of international recommendations and new data]. *Nervno-myshechnyye bolezni* 2017; 7(2): 21–36 (In Russ.)
5. Ayyad C., Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: A systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obesity Reviews* 2000; 1(2): 113–119. DOI: 10.1046/j.1467-789x.2000.00019.x. PMID: 12119984.
6. Barth K.S., Rydin-Gray S., Kose S. et al. Food cravings and the effects of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation using an improved sham condition. *Front Psychiatry* 2011; 2: 9. DOI: 10.3389/fpsy.2011.00009. PMID: 21556279.
7. Batterink L., Yokum S., Stice E. Body mass correlates inversely with inhibitory control in response to food among adolescent girls: An fMRI study. *NeuroImage* 2010; 52(4): 1696–703. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.05.059. PMID: 20510377.
8. Bergmann T. O., Karabanov A., Hartwigsen G. et al. Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: Current approaches and future perspectives. *NeuroImage* 2016; 140: 4–19. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.02.012. PMID: 26883069.
9. Berridge K.C. “Liking” and “wanting” food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav* 2009; 97(5): 537–550. DOI: 10.1016/j.physbeh.2009.02.044. PMID: 19336238.
10. Berthoud H.R. Brain, appetite and obesity. *Physiol Behav* 2005; 85(1): 1–2. PMID: 15924902 DOI: 10.1016/j.physbeh.2005.04.006
11. Bikson M., Inoue M., Akiyama H. et al. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol* 2004; 557(1): 175–190. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.055772. PMID: 14978199.
12. Bikson M., Grossman P., Thomas C. et al. Safety of transcranial direct current stimulation: Evidence dased update 2016. *Brain Stimulation* 2016; 10(5): 983–985. DOI: 10.1016/j.brs.2016.06.004. PMID: 28751225.
13. Bliss T.V., Cooke S.F. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2011; 66(Suppl 1): 3–17. DOI: 10.1590/s1807-59322011001300002. PMID: 21779718.
14. Carnell S., Gibson C., Benson L. et al. Neuroimaging and obesity: Current knowledge and future directions. *Obesity Reviews* 2012; 13(1): 43–56. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00927.x. PMID: 21902800
15. Chan C.Y., Hounsgaard J., Nicholson C. Effects of electric fields on transmembrane potential and excitability of turtle cerebellar Purkinje cells in vitro. *J Physiol* 1988; 402: 751–71. PMID: 3236254.
16. Chervyakov A.V., Chernyavsky A.Y., Sinityn D.O., Piradov M.A. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci* 2015; 9: 303. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303. PMID: 26136672.

17. Demos K.E., Heatherton T.F., Kelley W.M. Individual Differences in Nucleus Accumbens Activity to Food and Sexual Images Predict Weight Gain and Sexual Behavior. *J Neurosci* 2012; 32(16): 5549–5552. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5958-11.2012. PMID: 22514316.
18. Devlin M.J. Is there a place for obesity in DSM-V? *Int J Eating Disord* 2007; 40 (Suppl): S83–S88. DOI: 10.1002/eat.20430. PMID: 17683083.
19. Di Lazzaro V., Ziemann U., Lemon R.N. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimulation* 2008; 1(4): 345–362. DOI: 10.1016/j.brs.2008.07.004. PMID: 20633393.
20. Duffau H. Brain plasticity: From pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci* 2006; 13(9): 885–897. PMID: 17049865. DOI: 10.1016/j.jocn.2005.11.045.
21. Fregni F., Nitsche M.A., Loo C.K. et al. Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): Review and recommendations from an expert panel. *Clin Res Regulatory Affairs* 2015; 32(1): 22–35. DOI: 10.3109/10601333.2015.980944. PMID: 25983531.
22. Fregni F., Orsati F., Pedrosa W. et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite* 2008; 51(1): 34–41. DOI: 10.1016/j.appet.2007.09.016. PMID: 18243412.
23. Gearhardt A.N., Grilo C.M., Dileone R.J. et al. Can food be addictive? Public health and policy implications. *Addiction* 2011; 106(7): 1208–1212. DOI:10.1111/j.1360-0443.2010.03301.x. PMID: 21635588.
24. Gluck M.E., Alonso-Alonso M., Piaggi P. et al. Neuromodulation targeted to the prefrontal cortex induces changes in energy intake and weight loss in obesity. In *Obesity* 2015; 23(11): 2149–2156. DOI: 10.1002/oby.21313. PMID: 26530931.
25. Goldman R.L., Borckardt J.J., Frohman H.A. et al. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite* 2011; 56(3): 741–746. DOI:10.1016/j.appet.2011.02.013. PMID: 21352881.
26. Goldman R.L., Canterberry M., Borckardt J.J. et al. Executive control circuitry differentiates degree of success in weight loss following gastric-bypass surgery. *Obesity* 2013; 21(11): 2189–2196. DOI: 10.1002/oby.20575. PMID: 24136926.
27. Hall P.A., Vincent C.M., Burhan A.M. Non-invasive brain stimulation for food cravings, consumption, and disorders of eating: A review of methods, findings and controversies. *Appetite* 2018; 124: 78–88. DOI: 10.1016/j.appet.2017.03.006. PMID: 28288802.
28. Hoogendam J.M., Ramakers G.M.J., Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulation* 2010; 3(2): 95–118. DOI: 10.1016/j.brs.2009.10.005. PMID: 20633438.
29. Iffland J.R., Preuss H.G., Marcus M.T. et al. Refined food addiction: A classic substance use disorder. *Medical Hypotheses* 2009; 72(5): 518–526. DOI: 10.1016/j.mehy.2008.11.035. PMID: 19223127.
30. Jauch-Chara K., Kistenmacher A., Herzog N. et al. Repetitive electric brain stimulation reduces food intake in humans. *Am J Clin Nutrition* 2014; 100(4): 1003–1009. DOI: 10.3945/ajcn.113.075481. PMID: 25099550.
31. Kekic M., McClelland J., Campbell I. et al. The effects of prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) on food craving and temporal discounting in women with frequent food cravings. *Appetite* 2014; 78: 55–62. DOI: 10.1016/j.appet.2014.03.010. PMID: 24656950.
32. Kim S.H., Chung J., Kim T.H. et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on eating behaviors and body weight in obesity: A randomized controlled study. *Brain Stimulation* 2018; 11(3): 528–535. DOI: 10.1016/j.brs.2017.11.020. PMID: 29326022.
33. Kuwabara S., Cappellet-Smith C., Lin C.S. et al. Effects of voluntary activity on the excitability of motor axons in the peroneal nerve. *Muscle Nerve* 2002; 25(2): 176–184. DOI: 10.1002/mus.10030. PMID: 11870683.
34. Lapenta O.M., Sierve K.D., de Macedo E.C. et al. Transcranial direct current stimulation modulates ERP-indexed inhibitory control and reduces food consumption. *Appetite* 2014; 83: 42–48. DOI: 10.1016/j.appet.2014.08.005. PMID: 25128836.
35. Ljubisavljevic M., Maxood K., Bjekic J. et al. Long-term effects of repeated prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) on food craving in normal and overweight young adults. *Brain Stimulation* 2016; 9(6): 826–833. DOI: 10.1016/j.brs.2016.07.002. PMID: 27498606.
36. Lowe C.J., Vincent C., Hall P.A. Effects of noninvasive brain stimulation on food cravings and consumption: A meta-analytic review. *Psychosom Med* 2017; 79(1): 2–13. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000368. PMID: 27428861.
37. Martel P., Fantino M. Influence of the amount of food ingested on mesolimbic dopaminergic system activity: A microdialysis study. *Pharmacol Biochem Behavior* 1996; 55(2): 297–302. DOI: 10.1016/S0091-3057(96)00087-1. PMID: 8951968.
38. Montenegro R.A., Okano A.H., Cunha F.A. et al. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation associated with aerobic exercise change aspects of appetite sensation in overweight adults. *Appetite* 2012; 58(1): 333–338. DOI: 10.1016/j.appet.2011.11.008. PMID: 22108669.
39. Perera T., George M. S., Grammer G. et al. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimulation* 2016; 9(3): 336–346. DOI: 10.1016/j.brs.2016.03.010. PMID: 27090022.
17. Demos K.E., Heatherton T.F., Kelley W.M. Individual Differences in Nucleus Accumbens Activity to Food and Sexual Images Predict Weight Gain and Sexual Behavior. *J Neurosci* 2012; 32(16): 5549–5552. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5958-11.2012. PMID: 22514316.
18. Devlin M.J. Is there a place for obesity in DSM-V? *Int J Eating Disord* 2007; 40 (Suppl): S83–S88. DOI: 10.1002/eat.20430. PMID: 17683083.
19. Di Lazzaro V., Ziemann U., Lemon R.N. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimulation* 2008; 1(4): 345–362. DOI: 10.1016/j.brs.2008.07.004. PMID: 20633393.
20. Duffau H. Brain plasticity: From pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci* 2006; 13(9): 885–897. PMID: 17049865. DOI: 10.1016/j.jocn.2005.11.045.
21. Fregni F., Nitsche M.A., Loo C.K. et al. Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): Review and recommendations from an expert panel. *Clin Res Regulatory Affairs* 2015; 32(1): 22–35. DOI: 10.3109/10601333.2015.980944. PMID: 25983531.
22. Fregni F., Orsati F., Pedrosa W. et al. Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates the desire for specific foods. *Appetite* 2008; 51(1): 34–41. DOI: 10.1016/j.appet.2007.09.016. PMID: 18243412.
23. Gearhardt A.N., Grilo C.M., Dileone R.J. et al. Can food be addictive? Public health and policy implications. *Addiction* 2011; 106(7): 1208–1212. DOI:10.1111/j.1360-0443.2010.03301.x. PMID: 21635588.
24. Gluck M.E., Alonso-Alonso M., Piaggi P. et al. Neuromodulation targeted to the prefrontal cortex induces changes in energy intake and weight loss in obesity. In *Obesity* 2015; 23(11): 2149–2156. DOI: 10.1002/oby.21313. PMID: 26530931.
25. Goldman R.L., Borckardt J.J., Frohman H.A. et al. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) temporarily reduces food cravings and increases the self-reported ability to resist food in adults with frequent food craving. *Appetite* 2011; 56(3): 741–746. DOI:10.1016/j.appet.2011.02.013. PMID: 21352881.
26. Goldman R.L., Canterberry M., Borckardt J.J. et al. Executive control circuitry differentiates degree of success in weight loss following gastric-bypass surgery. *Obesity* 2013; 21(11): 2189–2196. DOI: 10.1002/oby.20575. PMID: 24136926.
27. Hall P.A., Vincent C.M., Burhan A.M. Non-invasive brain stimulation for food cravings, consumption, and disorders of eating: A review of methods, findings and controversies. *Appetite* 2018; 124: 78–88. DOI: 10.1016/j.appet.2017.03.006. PMID: 28288802.
28. Hoogendam J.M., Ramakers G.M.J., Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulation* 2010; 3(2): 95–118. DOI: 10.1016/j.brs.2009.10.005. PMID: 20633438.
29. Iffland J.R., Preuss H.G., Marcus M.T. et al. Refined food addiction: A classic substance use disorder. *Medical Hypotheses* 2009; 72(5): 518–526. DOI: 10.1016/j.mehy.2008.11.035. PMID: 19223127.
30. Jauch-Chara K., Kistenmacher A., Herzog N. et al. Repetitive electric brain stimulation reduces food intake in humans. *Am J Clin Nutrition* 2014; 100(4): 1003–1009. DOI: 10.3945/ajcn.113.075481. PMID: 25099550.
31. Kekic M., McClelland J., Campbell I. et al. The effects of prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) on food craving and temporal discounting in women with frequent food cravings. *Appetite* 2014; 78: 55–62. DOI: 10.1016/j.appet.2014.03.010. PMID: 24656950.
32. Kim S.H., Chung J., Kim T.H. et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on eating behaviors and body weight in obesity: A randomized controlled study. *Brain Stimulation* 2018; 11(3): 528–535. DOI: 10.1016/j.brs.2017.11.020. PMID: 29326022.
33. Kuwabara S., Cappellet-Smith C., Lin C.S. et al. Effects of voluntary activity on the excitability of motor axons in the peroneal nerve. *Muscle Nerve* 2002; 25(2): 176–184. DOI: 10.1002/mus.10030. PMID: 11870683.
34. Lapenta O.M., Sierve K.D., de Macedo E.C. et al. Transcranial direct current stimulation modulates ERP-indexed inhibitory control and reduces food consumption. *Appetite* 2014; 83: 42–48. DOI: 10.1016/j.appet.2014.08.005. PMID: 25128836.
35. Ljubisavljevic M., Maxood K., Bjekic J. et al. Long-term effects of repeated prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) on food craving in normal and overweight young adults. *Brain Stimulation* 2016; 9(6): 826–833. DOI: 10.1016/j.brs.2016.07.002. PMID: 27498606.
36. Lowe C.J., Vincent C., Hall P.A. Effects of noninvasive brain stimulation on food cravings and consumption: A meta-analytic review. *Psychosom Med* 2017; 79(1): 2–13. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000368. PMID: 27428861.
37. Martel P., Fantino M. Influence of the amount of food ingested on mesolimbic dopaminergic system activity: A microdialysis study. *Pharmacol Biochem Behavior* 1996; 55(2): 297–302. DOI: 10.1016/S0091-3057(96)00087-1. PMID: 8951968.
38. Montenegro R.A., Okano A.H., Cunha F.A. et al. Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation associated with aerobic exercise change aspects of appetite sensation in overweight adults. *Appetite* 2012; 58(1): 333–338. DOI: 10.1016/j.appet.2011.11.008. PMID: 22108669.
39. Perera T., George M. S., Grammer G. et al. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimulation* 2016; 9(3): 336–346. DOI: 10.1016/j.brs.2016.03.010. PMID: 27090022.

40. Pollock A., Farmer S.E., Brady M.C. et al. Interventions for improving upper limb function after stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 (11): CD010820. DOI: 10.1002/14651858.CD010820.pub2. PMID: 25387001.
41. Puzifferri N., Roshek T.B., Mayo H.G. et al. Long-term follow-up after bariatric surgery. *JAMA* 2014; 312(9): 934–942. DOI: 10.1001/jama.2014.10706. PMID: 25182102.
42. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M., Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120(12): 2008–2039. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016. PMID: 19833552.
43. Stice E., Spoor S., Bohon C. et al. Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: A functional magnetic resonance imaging study. *J Abnorm Psychol* 2008; 117(4): 924–935. DOI: 10.1037/a0013600. PMID: 19025237.
44. Sun X., Kroemer N.B., Veldhuizen M.G. et al. Basolateral amygdala response to food cues in the absence of hunger is associated with weight gain susceptibility. *J Neurosci* 2015; 35(20): 7964–7976. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3884-14.2015. PMID: 25995480.
45. Swinburn B.A., Sacks G., Hall K.D. et al. The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011; 378(9793): 804–814. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60813-1. PMID: 21872749.
46. Taha S.A. Encoding of palatability and appetitive behaviors by distinct neuronal populations in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 2005; 25(5): 1193–1202. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3975-04.2005. PMID: 15689556.
47. Uher R., Yoganathan D., Mogg A. et al. Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. *Biol Psychiatry* 2005; 58(10): 840–842. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.05.043. PMID: 16084855.
48. Val-Laillet D., Aarts E., Weber B. et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *NeuroImage. Clinical* 2015; 8: 1–31. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.03.016. PMID: 26110109.
49. Van den Eynde F., Claudino A.M., Mogg A. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cue-induced food craving in bulimic disorders. *Biol Psychiatry* 2010; 67(8): 793–795. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.11.023. PMID: 20060105.
50. Walpoth M., Hoertnagl C., Mangweth-Matzek B. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in bulimia nervosa: preliminary results of a single-centre, randomised, double-blind, sham-controlled trial in female outpatients. *Psychother Psychosom* 2008; 77(1): 57–60. DOI: 10.1159/000110061. PMID: 18087209.
51. Wang G.-J., Volkow N.D., Fowler J.S. The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert Opin Ther Targets* 2002; 6(5): 601–609. DOI: 10.1517/14728222.6.5.601. PMID: 12387683.
52. Woods A.J., Antal A., Bikson M. et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol* 2016; 127(2): 1031–1048. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.11.012. PMID: 26652115.
53. Yokum S., Gearhardt A.N., Harris J.L. et al. Individual differences in striatum activity to food commercials predict weight gain in adolescents. *Obesity* 2014; 22(12): 2544–2551. DOI: 10.1002/oby.20882. PMID: 25155745.

**Информация об авторах:** Пойдашева Александра Георгиевна – м.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Бакулин Илья Сергеевич – к.м.н., н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Супонева Наталья Александровна – д.м.н., проф. РАН, зав. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Трошина Екатерина Анатольевна – член-корр. РАН, д.м.н., проф., зам. директора Института клинической эндокринологии, зав. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва, Россия;

Танашян Маринэ Мовсесовна – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. 1-м неврологическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Дедов Иван Иванович – академик РАН, д.м.н., проф., президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», Москва, Россия;

Пирадов Михаил Александрович – академик РАН, д.м.н., проф., директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Alexandra G. Poydasheva, junior researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Ilya S. Bakulin, PhD, researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Natalya A. Suponeva, D.Sci. (Med.), Prof. of RAS, Head of Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Ekaterina A. Troshina, Corresponding Member of RAS, DSci. (Med.), Prof., Deputy Director of the Institute of clinical endocrinology, Head of Department of therapeutic endocrinology, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia;

Marine M. Tanashyan, D.Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Head of the 1<sup>st</sup> Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Ivan I. Dedov, Academician of RAS, DSci. (Med.), Prof., President, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia.

Michail A. Piradov, academician of RAS, D.Sci. (Med.), Prof., Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

# Современные возможности хирургической нейромодуляции

А.О. Гуша, В.М. Тюрников, А.А. Кашеев

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Статья посвящена современным возможностям применения хирургической нейромодуляции при лечении различных заболеваний и патологических состояний. Метод, изначально разработанный для электростимуляции глубоких структур головного мозга, получил широкое распространение во многих областях клинической медицины, при этом воздействие осуществляется не только за счет электрических импульсов. Критерием отнесения метода к разряду нейромодуляции является наличие имплантируемых устройств, позволяющих минимизировать оказываемое воздействие (электрические, магнитные, ультразвуковые импульсы, фармакологические препараты), с уменьшением побочных эффектов и прецизионным подбором параметров модуляции. В работе проанализирован международный опыт нейромодуляции в лечении экстрапирамидных гиперкинезов, фармакорезистентной эпилепсии, а также резистентных болевых синдромов различного происхождения. Результаты применения данного метода в мире соотнесены с собственными данными Научного центра неврологии. Ряд направлений применения нейромодуляции усовершенствованы уникальными авторскими разработками, направленными на повышение точности позиционирования электродов, в частности, при глубокой стимуляции головного мозга (микроэлектродная регистрация) и проведении хронической эпидуральной стимуляции при спастическом синдроме.

**Ключевые слова:** нейромодуляция, глубокая стимуляция мозга, хроническая эпидуральная стимуляция, интратекальное введение баклофена, экстрапирамидные гиперкинезы, болезнь Паркинсона, нейропатический болевой синдром.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: Agou@endospine.ru. Гуша А.А.

**Для цитирования:** Гуша А.О., Тюрников В.М., Кашеев А.А. Современные возможности нейромодуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 32–37.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.4

## Modern aspects of surgical neuromodulation

A.O. Gushcha, V.M. Tyurnikov, A.A. Kashcheev

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The review focuses on modern application of surgical neuromodulation method for different diseases and pathological conditions. The method, initially designed and applied for deep brain stimulation, is now widely used in many fields of clinical medicine, and the effect is exerted not only by electrical stimuli. The main criterion to classify method as a variant of neuromodulation is the presence of implantable device, which allows minimizing the action of electric, magnetic, ultrasound impulses or pharmacological compounds, with a decrease in the incidence of adverse effects and the precision of modulation parameters. International experience of neuromodulation in the treatment of extrapyramidal hyperkinesias, drug-resistant epilepsy and drug-resistant pain syndromes of different origin is analyzed, and that results are compared with the data obtained by the neurosurgical team from Research Center of Neurology. Several unique authors' inventions allowed improving the precision of electrode positioning for deep brain stimulation (microelectrode registration) and for chronic epidural stimulation in spastic syndromes.

**Keywords:** neuromodulation, deep brain stimulation, chronic epidural stimulation, intrathecal baclofen therapy, extrapyramidal hyperkinesias, Parkinson's diseases, neuropathic pain.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: Agou@endospine.ru. Gushcha A.O.

**For citation:** Gushcha A.O., Tyurnikov V.M., Kashcheev A.A. [Modern aspects of neuromodulation]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 32–37 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.4

Последнее время все больше аспектов лечения различных некупируемых патологических состояний попадает в поле зрения функциональных нейрохирургов. Ранее данное направление нейрохирургии характеризовалось как совокупность методов, направленных на снижение тяжести симптомов хронических неврологических заболеваний посредством направленного изменения функций определенных отделов центральной, периферической и/или вегетативной нервной системы [1]. Однако последнее время данный раздел нейрохирургии активно используется в терапии целого ряда неизлечимых расстройств

соматической природы (ишемия, хроническое воспаление), психогенных расстройств (обсессивно-компульсивные расстройства и депрессии) и других заболеваний не нейрогенной природы.

Экстрапирамидные нарушения (болезнь Паркинсона, торионная дистония, синдром Жилиа де ла Туретта и др.) являются чаще всего проявлением прогрессирующих заболеваний ЦНС, которые исторически были первым объектом деструктивного воздействия стереотаксических вмешательств в функциональной нейрохирургии. Первоначально для стереотаксической деструкции использова-



лось устройство Horsley & Klark, (1908), а позднее Spiegel & H.Wycis (1947) предложили аппарат для паллидо-анзотомии и доорзо-модальной таламотомии. Однако, как показал многолетний опыт, такие вмешательства и даже более современные стереотаксические операции при лечении экстрапирамидных заболеваний сопровождаются развитием преходящих неврологических расстройств в 60% случаев при двусторонних таламотомиях и стойкими неврологическими осложнениями в 25% односторонних операций [2]. Несмотря на то, что эффективность операции по устранению тремора при болезни Паркинсона достигает 96% при катанестическом наблюдении в отдаленном периоде до 30 лет, положительные результаты сохранялись лишь у 60% больных [3]. При этом указанный высокий риск осложнений после таламотомии (дизартрия, абулия, дисфагия, диспраксия) и псевдобульбарные нарушения при двусторонних стереотаксических таламотомиях способствовали развитию и внедрению нового направления в функциональной нейрохирургии – метода стимуляции подкорковых структур электрическими импульсами разной частоты [4–6].

Принципиальной особенностью метода *хронической нейростимуляции* является минимальная деструкция мозговой ткани и возможность неинвазивного изменения эффектов электрического воздействия, а также меньшее количество осложнений при двусторонних операциях на подкорковых структурах головного мозга [7]. Первые операции по имплантации электродов в глубинные структуры головного мозга (Deep Brain Stimulation – DBS) в нашей стране проведены под руководством Н.П. Бехтеревой в 1963 году, а в мире уже на современном техническом уровне DBS-модуляцию Vim-ядра таламуса впервые провел Venabid в 1987 году, DBS внутреннего сегмента бледного шара (Globus Pallidus internus, GPi) – Siegfried и Lippitz в 1994 году, DBS субталамического ядра (Nucleus subthalamicus, STN) – Venabid в 1994 году. Нейростимуляция глубинных мозговых структур является современным методом лечения, который представляет собой малоинвазивную нейрохирургическую операцию, применяемую у пациентов с болезнью Паркинсона в случаях, когда, несмотря на правильно подобранную лекарственную терапию, у пациента не удаётся добиться значительного уменьшения симптомов или дозировка препарата вызывает непереносимые побочные эффекты [8].

Нейростимуляция является уникальной и доказанной технологией, которая позволяет безопасно и эффективно подавлять симптомы не только болезни Паркинсона, но также эссенциального тремора, дистонии и других двигательных расстройств. При болезни Паркинсона метод позволяет значительно улучшить двигательные функции пациентов, уменьшить акинезию, ригидность и тремор, а также сократить длительность дискинезий, которые являются частым побочным эффектом фармакотерапии [9]. При эссенциальном треморе метод позволяет уменьшить выраженность дрожательного гиперкинеза. Открытие модулирующего эффекта при стимуляции глубинных структур головного мозга явилось самым значительным прогрессом в лечении болезни Паркинсона со времени открытия леводопы в 1960-х годах. При болезни Паркинсона билатеральная стимуляция GPi или STN показана как дополнительное лечение развернутых стадий болезни Паркинсона у пациентов, отвечающих на леводопа-содержащую терапию, – в случае, если консервативное лечение не позволяет получить адекватный результат. Представляется перспективным проведение DBS на более ранних стадиях заболевания, сразу после

появления двигательных осложнений леводопа-терапии, при отсутствии оптимального эффекта фармакотерапии [10]. Так недавно проведенное исследование EARLYSTIM показало преимущества DBS субталамического ядра у пациентов с ранними флуктуациями перед традиционной фармакотерапией [11].

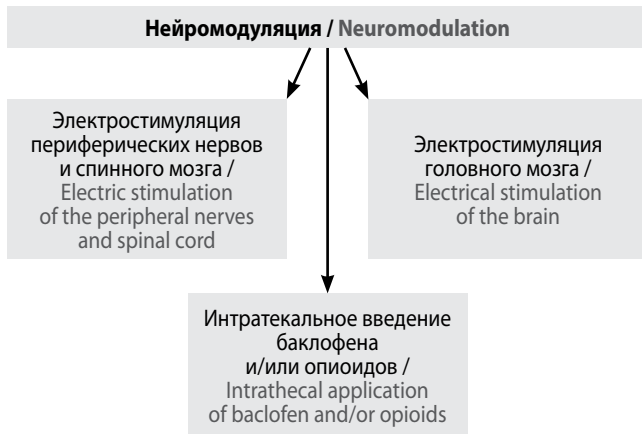
Таламическая стимуляция используется для подавления дрожательного гиперкинеза в верхних конечностях. Она показана пациентам с эссенциальным или паркинсоническим тремором в случае недостаточного/неадекватного его подавления консервативными методами, если при этом тремор приводит к значительным функциональным и социальным ограничениям [8, 9, 12]. Унилатеральная или билатеральная стимуляция GPi или STN показана как эффективный метод лечения хронической, фармакорезистентной дистонии, включая генерализованную и сегментарную дистонию, гемидистонию и цервикальную дистонию (спастическую кривошею) у взрослых и детей старше 7 лет [9, 12].

Эффективность глубинной мозговой электростимуляции напрямую зависит от правильности отбора пациентов, а также от точности имплантации электрода для хронической стимуляции в выбранную мишень. Малые размеры мишени, погрешности нейровизуализации, погрешности рамной и безрамной навигации могут приводить к смещению имплантируемого электрода или электрода для деструкции от намеченных координат [13]. В связи с этим для точного позиционирования электрода в глубинных структурах головного мозга используются различные нейрофизиологические методики: измерение импеданса, макроэлектродная стимуляция, полумикроэлектродная регистрация и/или стимуляция, микроэлектродная регистрация и/или стимуляция. Наибольшую ценность представляет микроэлектродная регистрация, в основе которой лежит экстраклеточная регистрация потенциала действия одиночного нейрона [14]. Основной целью применения микроэлектродной регистрации является интраоперационное картирование функциональных образований, служащих мишенями для имплантации электрода для DBS или деструктивных операций. Микроэлектрод по заранее рассчитанной траектории последовательно продвигается до достижения намеченной точки-мишени. По мере продвижения через различные функциональные структуры меняется паттерн регистрируемой нейрональной активности, что позволяет нейрофизиологически оценить, в какой функциональной структуре находится микроэлектрод.

Широкое распространение хронической нейростимуляции и появление технологии интратекального введения препаратов с помощью имплантируемых устройств привело к возникновению термина *нейромодуляция*, что означает терапевтическое изменение активности центральной, периферической и/или вегетативной нервной системы с помощью электрических или фармакологических воздействий посредством имплантируемых устройств (International Neuromodulation Society, 2005).

С точки зрения области приложения нейромодулирующего воздействия варианты проведения данного метода могут быть представлены следующей схемой (рис. 1).

Возможности применения нейромодуляции в различных направлениях медицины поистине колоссальны, и область применения этого метода неуклонно расширяется.



**Рис. 1. Основные направления нейромодуляции.**

**Fig. 1. Main directions of neuromodulation.**

В табл. 1 представлены лишь основные клинические специальности, где нейромодуляция нашла свое применение.

Безусловно, в большинстве случаев заболеваний, указанных в таблице, нейромодуляция является не методом выбора, а скорее — способом лечения некупируемых симптомов, когда варианты воздействия на патогенез заболевания оказываются неэффективными. При этом большинство специалистов — неврологов и нейрохирургов, оценивая перспективы лечения ряда неврологических нозологий, вкладывают в понятие «купирование клинических проявлений (расстройств)» смысловую нагрузку, релевантную в качестве основного метода лечения. Учитывая некурательность большинства экстрапирамидных патологий, в частности болезни Паркинсона, данному подход является абсолютно оправданным. В связи с этим, показаниями к проведению двусторонней глубокой стимуляции мозга при болезни Паркинсона является инвалидизирующий тремор (Vim), тяжелые моторные флуктуации (STN) и/или тяже-

лые дискинезии (GPi) при недостаточности эффекта или развитии побочных эффектов при проведении консервативной терапии леводопа-содержащими препаратами. В каждом конкретном случае нейромодуляционному воздействию подвергается выбранная мишень таламо-паллидарного комплекса. Учитывается также давность заболевания (более 5 лет), наличие в анамнезе данных об эффективности лечения леводопой (улучшение по стандартной шкале оценки тяжести болезни Паркинсона UPDRS на фоне on/off-синдрома >33%), при степени тяжести по функциональной шкале Хен–Яра – III и выше, высокая активность в «он»-состоянии (активность 60–70% по шкале Шваба–Ингланда), при отсутствии деменции, тяжелой депрессии, грубых речевых расстройств [15].

Техника установки электродов в заданную мишень головного мозга отличается в зависимости от метода навигации (КТ/МРТ) и наличия или отсутствия микроэлектродной регистрации, но подразумевает ряд основных стандартных этапов проведения подобных операций в виде жесткой фиксации базового кольца или другого механического устройства к костям черепа для компиляции данных МРТ/КТ с расчетами точки цели в глубинных структурах головного мозга, наложения трепанационного отверстия в проекции определенной точки-мишени и этапа собственно введения электрода (одно- или двустороннего в зависимости от симметричности симптомов).

Последующий этап операции обычно отнесен во времени от первичного для адаптации больного и оценки выраженности возможных операционных осложнений (редко в виде микрокровотечений в зоне имплантации электрода — не более 3%) [16]. Вторым этапом больному имплантируется генератор, чаще в подключичную область, и система соединяется коннекторами необходимой длины. После первичного подбора параметров врачом пациент может самостоятельно включать и выключать генератор, а также осуществлять подбор параметров в пределах, заданных специалистом (нейрохирургом или неврологом).

**Таблица 1. Нозологии и синдромы, при которых доказана эффективность применения метода нейромодуляции**

**Table. 1. Nosological forms and syndromes for which the effectiveness of neuromodulation is proven**

Неврология и нейрохирургия / Neurology and neurosurgery	Психиатрия / Psychiatry	Ангиология и кардиология / Angiology and cardiology	Эндокринология / Endocrinology	Гастроэнтерология / Gastroenterology	Урология / Urology	Проктология / Proctology	Реаниматология / Intensive care
Хронические нейрогенные болевые синдромы / Chronic neurogenic pain syndromes	Депрессия / Depression	Критическая ишемия нижних конечностей / Critical leg ischemia	Диабетическая стопа / Diabetic foot	Панкреатит / Pancreatitis	Нейрогенный мочевой пузырь / Neurogenic bladder	Недержание кала / Fecal incontinence	Реабилитация / Rehabilitation
Экстрапирамидные гиперкинезы / Extrapyramidal hyperkinesias	Обсессивно-компульсивные синдромы / Obsessive-compulsive syndromes	Рефрактерная стенокардия / Refractory ischemic heart disease	Диабетическая нейропатия / Diabetic neuropathy	Парез кишечника / Bowel paresis	Нарушение мочеиспускания / Urinary impairments	Боли в малом тазу / Pelvic pain	Ортопедия / Orthopaedy
Эпилепсия / Epilepsy	Болезнь Альцгеймера / Alzheimer's disease						

Перспективным направлением в совершенствовании оперативных вмешательств с глубокой стимуляцией головного мозга является создание электродов с контактами непривычной формы, обеспечивающих максимальную площадь стимуляции глубинных ядер и в связи с этим отличающихся в зависимости от точки цели [17]. Кроме того, задачей технологических исследований в отношении всех нозологий, где применяется DBS, является разработка подзаряжаемых генераторов, обеспечивающих непрерывную стимуляцию имплантируемых электродов без риска уменьшения тока стимуляции и необходимости эксплантации для замены устройства.

С 2009 года в Научном центре неврологии стал применяться метод глубокой стимуляции мозга. Проведено 132 операции DBS при различных экстрапирамидных заболеваниях – болезни Паркинсона, эссенциальном треморе, различных формах дистонии, синдроме Туретта. В группе больных с дрожательно-ригидной формой болезни Паркинсона (58 больных) у 56 пациентов было достигнуто полное торможение тремора (94,8 %), у 2 пациентов – частичное торможение тремора. В группе больных со смешанной и акинетико-ригидной формами болезни Паркинсона (74 больных) динамика степени тяжести заболевания через 6 месяцев после операции по шкале UPDRS (II-III) составила: «off» до операции – 88,4 баллов, после операции – 44,2; «on» до операции – 44,1 баллов, после – 22,4. Снижение дозы леводопы на фоне стимуляции составило 56%.

В Российской Федерации более 300 000 больных имеют ту или иную экстрапирамидную патологию. По статистике, в хирургическом лечении нуждается, ориентировочно, лишь каждый 20-й больной (около 15 000 пациентов!) [9, 18]. Таким образом, организационные и социальные аспекты, связанные с организацией системы специализированной помощи и ее доступностью у данной категории пациентов, выходят на первый план.

Одним из развивающихся направлений в нейромодуляции является лечение *фармакорезистентной эпилепсии*. Фармакорезистентной считается эпилепсия при резистентности к двум правильно подобранным и хорошо переносимым противоэпилептическим препаратам в виде моно- или комплексной терапии. Известно, что в эту категорию попадает около 33% больных этим заболеванием. При этом, доля пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии за последние 20 лет уменьшилась незначительно, несмотря на разработку новых препаратов с уникальным механизмом действия [19]. Из числа способов нейромодуляции в лечении эпилепсии наиболее известен метод вагусной стимуляции (VNS-терапия). Данный метод с 1997 года одобрен к применению Управлением по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США (FDA), и к настоящему моменту в мире произведено более 100 000 имплантаций; в России с 2009 года имплантировано более 700 стимуляторов. Результатом применения вагусной стимуляции является уменьшение частоты и продолжительности приступов на 50% у 23–30% пациентов в первые 3 мес. стимуляции, с увеличением до 61% после первого года лечения. Безусловным результатом применения всех видов нейромодуляции является улучшение качества жизни, повышение уровня сознания в период приступа, снижение дозировки препаратов. Общим демотивирующим результатом данных методов лечения является чрезвычайно низкий показатель полностью излеченных пациентов (менее 8%).

Не вдаваясь в хирургический алгоритм обсуждаемого амбулаторного вида имплантации электрода в область левого блуждающего нерва, необходимо подчеркнуть отсутствие четкого представления о механизме действия данного метода. Антиэпилептический эффект стимуляции предположительно связан с выбросом нейротрансмиттеров (норадреналин, ГАМК, серотонин), а также усилением микроциркуляции в сосудах коры и глубинных (таламических) структурах головного мозга [20]. Замечено также, и это наблюдение касается всех форм эпилепсии, где применяется данная нейромодуляция, что эффект ее нарастает с течением времени (с 36 до 72% в случае фармакорезистентной эпилепсии) [21].

Заметным является исследование эффективности глубокой стимуляции головного мозга при фармакорезистентной эпилепсии. Мультицентровое международное исследование SANTE (*Stimulation Anterior Nucleus Thalamic for Epilepsy*) выявило у 60% пациентов снижение на 50% частоты приступов в первые 3 мес. и у 68% пациентов – через 3 года. Показатели этих исследователей несколько ниже результатов А.Р. Ситникова – по его данным, снижение частоты приступов >50% имели до 90% пациентов [22].

Безусловным лидером по количеству публикаций в разделе применения нейромодуляции является тема применения *хронической эпидуральной стимуляции для лечения боли и спастичности*. Метод, основанный на теории воротного контроля R. Melzack и P.D. Wall, предполагает, что восприятие боли активирует «ворота», которые могут открываться или закрываться в зависимости от баланса между крупными и мелкими нервными волокнами. При стимуляции крупных волокон «ворота» закрываются и боль пропадает [23]. Ниже приведен неполный список болевых синдромов при различных нозологиях, когда данный метод может применяться:

- *Нейропатическая боль* – синдром «оперированного позвоночника» или постламинэктомический синдром, комплексный регионарный болевой синдром I и II типов, болезненные радикулопатии в сочетании с болями в пояснице или без них, диабетическая невропатия, постгерпетическая невралгия.
- *Ишемические боли*, включая рефрактерную стенокардию; заболевания сосудов – критическая ишемия нижних конечностей, сопровождающаяся сильной болью (болезнь Рейно, облитерирующий эндартериит).
- *Деафферентационные боли* (боль в культе).
- Боли вследствие *травмы позвоночника*, а также при *стенозе позвоночного канала*.

Операция по установке электрода для хронической эпидуральной стимуляции при боли (как и при спастическом синдроме) проще, чем глубокая стимуляция мозга, в связи с чем она выполняется под местной анестезией. Она также разделена на 2 этапа. После позиционирования стимулирующего электрода (двух электродов) на дорсальную поверхность дурального мешка в область формирования сегментарной дуги болевого импульса проводится тестовая стимуляция. Пациент сообщает хирургу о развитии парестезий в зоне обычного расположения боли, что служит указанием на правильность расположения тестового электрода; после этого 1-й этап операции прекращают и устанавливая наружный удлинитель, соединенный с временным стимулятором, с помощью которого в течение тестового периода (3–5 дней) подбираются параметр будущей хронической стимуляции. Вторым этапом производят

имплантация генератора в область над ягодицей и подключение электродов. Включение устройства и изменение параметров стимуляции в заданных пределах может производиться пациентом без участия врача.

Наиболее частым показанием к проведению хронической эпидуральной стимуляции является синдром оперированного позвоночника (СОП). В мире ежегодно имплантируется более 100 тысяч устройств для данного вида стимуляции в связи с СОП. При данном методе лечения некупируемых болей в оперированном позвоночнике у 70% пациентов достигается снижение интенсивности болевого синдрома более чем на 50%, с более чем 50% снижением дозировки анальгетиков и возможностью возвращения к работе более 40% больных [24, 25].

Применение нейромодуляции при уже упомянутых ишемических болях, обусловленных рефрактерной стенокардии и ишемией нижних конечностей, остается предметом острой критики сосудистых хирургов ввиду непатогенетического воздействия на ведущий клинический синдром и увеличение риска безболевого развития фатальных ишемических осложнений. Парадокс состоит в том, что применение данного метода достоверно уменьшает частоту развития инфарктов и гангрены конечностей по сравнению с паллиативным лечением (*The joint study group on the treatment of refractory angina of the European Society of Cardiology, Level of Evidence: B*). Патофизиологический механизм вазодилатирующего эффекта при нейростимуляции связан, вероятно, с высвобождением эндогенных сосудорасширяющих веществ и улучшением синтеза кальцитонина и нитратов, а также с ингибированием симпатической активности. Купирование боли за счет высвобождения эндогенных анальгетических субстанций и изменения на уровне задних рогов в локальной нейротрансмиттерной системе в сочетании с вазодилатацией обуславливают столь яркий клинический результат.

С точки зрения теории спастичности, механизм развития данного тзгостного, порой трудно купируемого синдрома,

который может сопровождать значительное количество нозологий (детский церебральный паралич, травма спинальной и черепно-мозговая, болезнь Штрюмпеля, рассеянный склероз, ишемические поражения головного и спинного мозга), заключается в дисбалансе между стимулирующим и тормозящим влиянием на альфа-мотонейроны. Наряду с уже описанной технологией хронической эпидуральной стимуляции, для таких пациентов существует еще один вариант применения метода нейромодуляции — *интратекальной терапии баклофеном* [9]. Интратекальное введение баклофена имеет существенные преимущества по сравнению со стандартным энтеральным применением в таблетках: препарат попадает в ликвор и непосредственно воздействует на ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы в спинном мозге, что позволяет значительно снизить дозу лекарства и уменьшить побочные эффекты [9]. По нашим данным, применение интратекальной терапии баклофеном (ITB-терапия) позволяет снизить спастичность, связанную с краниальной патологией, более чем в 85% случаев и «спинальную» спастичность у 95% больных. Следует, однако, учитывать, что имплантация устройства (помпы) для интратекального введения значительно сложнее (больший объем импланта) и требует частого обслуживания (подзарядка раз в 3–4 мес).

В связи с огромным количеством исследований и появлением все новых методик нейромодуляции в одном обзоре невозможно осветить все существующие технологии (особенно по разделу нейромодуляции периферических нервов, где каждая стимуляция выделена в отдельный метод лечения: сакральная нейромодуляция, нейромодуляция затылочных нервов для лечения кластерных головных болей, нейромодуляция тройничного нерва для лечения лицевых болей и т.д.). Современные возможности нейромодуляции все еще неизведаны и практически безграничны с точки зрения показаний и повышения эффективности метода. Ограничения преимущественно касаются экономической стороны (высокая стоимость изделия) и рисков техногенных дисфункций, связанных с нарушением технологий установки и некачественным копированием оригинальных производителей.

## Список литературы

1. Кандель Э.И. *Функциональная и стереотаксическая нейрохирургия*. М.: Медицина, 1981. 368 с.
2. Louw D.F., Burchiel K.J. Ablative therapy for movement disorders. Complications in the treatment of movement disorders. *Neurosurg Clin N Am* 1998; 9(2): 367–373. PMID: 9495898.
3. Тюрников В.М. *Катамнез комбинированного (медикаментозного и хирургического) лечения больных паркинсонизмом*. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1998.
4. Левин О.С., Федорова Н.В. *Болезнь Паркинсона*. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 384 с.
5. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. *Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма*. М.: МЕДпресс, 1999. 416 с.
6. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. (ред.). *Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению*. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 608 с.
7. Шабалов В.А., Томский А.А., Бриль Е.В., Федорова Н.В. Электростимуляция области субталамического ядра при болезни Паркинсона. *Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2006; 3: 14–17.
8. Bain P., Aziz T., Liu X., Nandi D. *Deep brain stimulation*. Oxford: Oxford University Press, 2009. 228 p.
9. Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Гуша А.О. и др. Современные технологии нейромодуляции. В кн.: *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей*. В 3-х т. М.: АТМО, 2015. 2: 46–98.
10. Dams J., Balzer-Geldsetzer M., Siebert U. et al. Cost-effectiveness of neurostimulation in Parkinson's disease with early motor complications. *Mov Disord* 2016; 31: 1183–1191. DOI: 10.1002/mds.26740. PMID: 27506638.

## References

1. Kandel' E.I. *Funktsional'naya i stereotaksicheskaya neyrokhirurgiya*. [Functional and stereotactic neurosurgery] Moscow: Meditsina, 1981. 368 s. (In Russ.)
2. Louw D.F., Burchiel K.J. Ablative therapy for movement disorders. Complications in the treatment of movement disorders. *Neurosurg Clin N Am* 1998; 9(2): 367–373. PMID: 9495898.
3. Tyurnikov V.M. *Katamnez kombinirovannogo (medikamentoznogo i khirurgicheskogo) lecheniya bol'nykh parkinsonizmom*. Diss. kand. med. nauk. [Follow-up study of the combined (medicamental and surgical) treatment of patients with parkinsonism. PhD med. sci. diss.] Moscow, 1998. (In Russ.)
4. Levin O.S., Fedorova N.V. *Bolez'n' Parkinsona*. [Parkinson's disease] Moscow: MEDpress-inform, 2014. 384 p. (In Russ.)
5. Golubev V.L., Levin YA.I., Veyn A.M. *Bolez'n' Parkinsona i sindrom parkinsonizma*. [Parkinson disease and Parkinson syndrome] Moscow: MEDpress-inform, 1999. 416 p. (In Russ.)
6. Shtok V.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Levin O.S. (red.). *Ekstrapiramidnyye rasstroystva. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu*. [Extrapyramidal disorders. Guidelines for diagnosis and treatment] Moscow: MEDpress-inform, 2002. 608 p. (In Russ.)
7. Shabalov V.A., Tomskiy A.A., Bril' E.V., Fedorova N.V. [Electrostimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Zhurnal voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2006; 3: 14–17. (In Russ.)
8. Bain P., Aziz T., Liu X., Nandi D. *Deep brain stimulation*. Oxford: Oxford University Press, 2009. 228 p.
9. Piradov M.A., Illarioshkin S.N., Gushcha A.O et al. [Modern technologies of neuromodulation]. In book: *[Neurology of the XXI century: diagnostic, therapeutic and research technologies. A guide for doctors]*. Moscow: ATMO, 2015. 2: 46–98. (In Russ.)
10. Dams J., Balzer-Geldsetzer M., Siebert U. et al. Cost-effectiveness of neu-

11. Schüpbach W.M., Rau J., Houeto J.L. et al. Myths and facts about the EARLYSTIM study. *Mov Disord* 2014; 29: 1742–1750. DOI: 10.1002/mds.26080. PMID: 25399678.
12. Vingerhoets F.J., Burkhard P.R., Du Pasquier R., Pollak P. Deep brain stimulation and “translational revolution”: the central role of clinicians. *Rev Med Suisse* 2015; 11(472): 955–956. PMID: 26062219.
13. Lozano A.M., Snyder B.J., Hamani C. et al. Basal ganglia physiology and deep brain stimulation. *Mov Disord* 2010; 25 (Suppl 1): S71–75. DOI: 10.1002/mds.22714. PMID: 20187251.
14. Lenz F.A., Dostrovsky J.O., Kwan H.C. et al. Methods for microstimulation and recording of single neurons and evoked potentials in the human central nervous system. *J Neurosurg* 1988; 68: 630–634. DOI: 10.3171/jns.1988.68.4.0630. PMID: 3351591.
15. Brittain J.S., Cagnan H. Recent trends in the use of electrical neuromodulation in Parkinson’s disease. *Curr Behav Neurosci Rep* 2018; 5(2): 170–178. DOI: 10.1007/s40473-018-0154-9. PMID: 29862163.
16. Tarsy D., Vitek J.L., Starr P.A., Okun M.S. (eds.) *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa: Humana Press, 2008. 601 p.
17. Suarez-Cedeno G., Suessun J., Schiess M.C. Earlier intervention with deep brain stimulation for Parkinson’s disease. *Parkinsons Dis* 2017; 2017: 9358153. DOI: 10.1155/2017/9358153. PMID: 28951797.
18. Тюрников В.М., Федотова Е.Ю., Гуша А.О., Иллариошкин С.Н. Хирургическое лечение эссенциального тремора: хроническая электроstimуляция мозга с двусторонней имплантацией электродов в вентральное промежуточное ядро таламуса. *Нервные болезни* 2013; 3: 22–28.
19. Brodie M.J. Road to refractory epilepsy: the Glasgow story. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 2): 5–8. DOI: 10.1111/epi.12175. PMID: 23646962.
20. Roosevelt R.W., Smith D.C., Clough R.W. et al. Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. *Brain Res* 2006; 1119(1): 124–132. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.08.048. PMID: 16962076.
21. Elliott R.E., Morsi A., Kalthorn S.P. et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011; 20(1): 57–63. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.10.017. PMID: 21144802.
22. Ситников А.Р. Стереотаксическая деструкция и хроническая стимуляция передних таламических ядер для лечения фармакорезистентной эпилепсии. *Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии* 2017; 16(1): 135–143.
23. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971–979. PMID: 5320816.
24. Taylor R.S., Van Buyten J.P., Buchser E. Spinal cord stimulation for chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: A systematic review and analysis of prognostic factors. *Spine* 2005; 30: 152–160. PMID: 15626996.
25. North R.B., Kidd D.H., Farrokhi F., Piantadosi S.A. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 2007; 132: 179–188.
- restimulation in Parkinson’s disease with early motor complications. *Mov Disord* 2016; 31: 1183–1191. DOI: 10.1002/mds.26740. PMID: 27506638.
11. Schüpbach W.M., Rau J., Houeto J.L. et al. Myths and facts about the EARLYSTIM study. *Mov Disord* 2014; 29: 1742–1750. DOI: 10.1002/mds.26080. PMID: 25399678.
12. Vingerhoets F.J., Burkhard P.R., Du Pasquier R., Pollak P. Deep brain stimulation and “translational revolution”: the central role of clinicians. *Rev Med Suisse* 2015; 11(472): 955–956. PMID: 26062219.
13. Lozano A.M., Snyder B.J., Hamani C. et al. Basal ganglia physiology and deep brain stimulation. *Mov Disord* 2010; 25 (Suppl 1): S71–75. DOI: 10.1002/mds.22714. PMID: 20187251.
14. Lenz F.A., Dostrovsky J.O., Kwan H.C. et al. Methods for microstimulation and recording of single neurons and evoked potentials in the human central nervous system. *J Neurosurg* 1988; 68: 630–634. DOI: 10.3171/jns.1988.68.4.0630. PMID: 3351591.
15. Brittain J.S., Cagnan H. Recent trends in the use of electrical neuromodulation in Parkinson’s disease. *Curr Behav Neurosci Rep* 2018; 5(2): 170–178. DOI: 10.1007/s40473-018-0154-9. PMID: 29862163.
16. Tarsy D., Vitek J.L., Starr P.A., Okun M.S. (eds.) *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa: Humana Press, 2008. 601 p.
17. Suarez-Cedeno G., Suessun J., Schiess M.C. Earlier intervention with deep brain stimulation for Parkinson’s disease. *Parkinsons Dis* 2017; 2017: 9358153. DOI: 10.1155/2017/9358153. PMID: 28951797.
18. Тюрников В.М., Федотова Е.Ю., Гуша А.О., Иллариошкин С.Н. [Surgical treatment of essential tremor: chronic electrostimulation of the brain with bilateral implantation of electrodes into the ventral intermediate thalamic nucleus]. *Нервные болезни* 2013; 3: 22–28. (In Russ.)
19. Brodie M.J. Road to refractory epilepsy: the Glasgow story. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 2): 5–8. DOI: 10.1111/epi.12175. PMID: 23646962.
20. Roosevelt R.W., Smith D.C., Clough R.W. et al. Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. *Brain Res* 2006; 1119(1): 124–132. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.08.048. PMID: 16962076.
21. Elliott R.E., Morsi A., Kalthorn S.P. et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011; 20(1): 57–63. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.10.017. PMID: 21144802.
22. Sitnikov A.R. [Stereotactic destruction and chronic stimulation of the anterior thalamic nuclei for the treatment of pharmacoresistant epilepsy]. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii* 2017; 16(1): 135–143. (In Russ.)
23. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971–979. PMID: 5320816.
24. Taylor R.S., Van Buyten J.P., Buchser E. Spinal cord stimulation for chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: A systematic review and analysis of prognostic factors. *Spine* 2005; 30: 152–160. PMID: 15626996.
25. North R.B., Kidd D.H., Farrokhi F., Piantadosi S.A. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 2007; 132: 179–188.

**Информация об авторах:** Гуша Артем Олегович – д.м.н., проф. РАН, зав. нейрохирургическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Тюрников Владимир Михайлович – к.м.н., с.н.с., нейрохирургическое отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Кашеев Алексей Алексеевич – к.м.н., н.с., нейрохирургическое отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Artyem O. Gushcha, D.Sci (Med.), Prof. of RAS, Head of Neurosurgery department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Vladimir M. Tyurnikov, PhD, senior researcher, Neurosurgery department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Alexey A. Kashcheev, PhD, researcher, Neurosurgery department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

# Вегетативное обеспечение когнитивных функций и функциональная асимметрия при нормальном старении и хронической сосудистой недостаточности

В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева, Р.Б. Медведев, А.А. Шабалина, М.М. Танащян, О.В. Лагода

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*Увеличение продолжительности жизни сопровождается ростом числа больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями с прогрессирующим когнитивным снижением вплоть до деменции. Поэтому актуален поиск новых подходов для изучения патогенеза этих заболеваний, их профилактики и лечения. Нами проводился анализ данных сопряженности когнитивных показателей с характеристиками вегетативной нервной системы (ВНС) и управляемых ее систем при нормальном старении и у больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). Исследованы показатели реактивности церебрального кровотока как результата корково-вегетативного взаимодействия, проанализированы характеристики кровотока по магистральным артериям головы с позиций его влияния на межполушарные энергетические процессы по данным медленной электрической активности мозга, изучена сопряженность показателей артериального давления и частоты сердечных отношений с когнитивными показателями. Поскольку признаки когнитивного снижения наблюдаются при нормальном старении и ДЭ, сделана попытка проанализировать зависимость когнитивных и вегетативных функций не только от ДЭ, но и от возраста. Показаны определенные особенности корково-вегетативного взаимодействия в группах, разделенных в соответствии с малыми признаками функциональной межполушарной асимметрии. Результаты этих исследований имеют значение для изучения патогенеза и прогнозирования когнитивных нарушений у пациентов с ДЭ.*

**Ключевые слова:** функциональная асимметрия, когнитивные функции, вегетативная нервная система, дисциркуляторная энцефалопатия, уровень постоянного потенциала головного мозга, реактивность.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: fvf@mail.ru. Фокин В.Ф.

**Для цитирования:** Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б., Шабалина А.А., Танащян М.М., Лагода О.В. Вегетативное обеспечение когнитивных функций и функциональная асимметрия при нормальном старении и хронической сосудистой недостаточности. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 38–45.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.5

## Autonomic support of cognitive functions and functional asymmetry in normal aging and chronic cerebrovascular disorders

V.F. Fokin, N.V. Ponomareva, R.B. Medvedev, A.A. Shabalina, M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*The increase in life expectancy is accompanied by an increase in the number of patients suffering from chronic cerebrovascular diseases with progressive cognitive decline, up to dementia. Therefore, the search for new approaches to studying the disease pathogenesis, prevention and treatment is relevant. We analysed the data on correlation of cognitive characteristics with reactions of the autonomic nervous system (ANS) and ANS-regulated systems in normal aging and in patients with vascular encephalopathy (VE). Reactivity of cerebral blood flow as a result of cortical-ANS interaction was studied, characteristics of cerebral blood flow influencing the interhemispheric energetic processes (studied with direct current potentials of the brain) were analyzed, and correlation of blood pressure and heart rate with cognitive characteristics were assessed. Since the signs of cognitive decline are observed during normal aging and VE, an attempt was made to analyze the dependence of cognitive and ANS functions not only on VE, but also on the age. We showed some specific features of cortical-ANS interaction in groups of patients divided in accordance with small criteria of functional asymmetry. The obtained results are of value for studying VE pathogenesis and for prognosing cognitive impairment in patients with VE.*

**Keywords:** functional asymmetry, cognitive functions, autonomic nervous system, chronic brain ischemia, direct current potentials of the brain, reactivity.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: fvf@mail.ru. Fokin V.F.

**For citation:** Fokin V.F., Ponomareva N.V., Medvedev R.B., Shabalina A.A., Tanashyan M.M., Lagoda O.V. [Autonomic support of cognitive functions and functional asymmetry in normal aging and chronic cerebrovascular disorders]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 38–45 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.5

У человека кора головного мозга и вегетативная нервная система (ВНС) обладают одним существенным сходством: морфологическая структура этих систем асимметрична. Кроме того, кора головного мозга и ВНС находятся в тесной структурной и функциональной связи друг с другом. Это приводит к образованию некоторого динамического альянса, меняющегося при разных функциональных состояниях, но по своей сути совершенно нерасторжимо. Кора активно участвует в реализации когнитивных функций, хотя другие образования также участвуют в этом процессе. Целью настоящей работы было рассмотрение взаимодействия когнитивных и вегетативных функций при нормальном старении и дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). При этом влияние ВНС рассматривается достаточно широко, включая и ее влияние на сердечно-сосудистую систему, метаболические процессы и др.

В развитых странах растет число пожилых людей, что закономерно сопровождается увеличением числа больных, страдающих когнитивными расстройствами [1–3]. Около 40 миллионов человек в мире страдают различными формами старческого слабоумия, при этом от 16% до 45% приходится на деменции сосудистого происхождения. При ДЭ когнитивное снижение связано, в первую очередь, с нарушением нормального кровоснабжения коры, причем нередко страдают мелкие сосуды. Это приводит к нарушению корковых функций, особенно связанных со специализированной деятельностью полушарий головного мозга. Кроме того, ряд образований ВНС, частично освобождаясь от коркового контроля, усиливают свое влияние на сердечно-сосудистую систему, что приводит к увеличению ее реактивности [4, 5]. По современным представлениям, функциональная межполушарная асимметрия (ФМА) у человека реализуется не только на уровне корковых структур, но и на уровне ВНС [6, 7], а также, возможно, и других образований. На асимметричное строение ВНС указывает много работ, однако только в последнее десятилетие стало очевидным, что асимметрия ВНС оказывает существенное влияние на организацию корковой межполушарной асимметрии из-за тесной связи коры и ВНС. Морфологические связи коры и вегетативной нервной системы описаны в ряде публикаций [8–10].

Основная задача ВНС – поддержание гомеостаза, в том числе энергетического, что особенно актуально при нарушении церебрального кровоснабжения. В арсенале средств ВНС для поддержания нормального кровоснабжения присутствует набор сосудодвигательных реакций, а также метаболические инструменты, связанные с симпатoadреналовой активацией. При изучении взаимодействия коры и ВНС необходима оценка энергетического метаболизма в мозге. Для этой цели в наших работах использовалась регистрация и анализ медленной электрической активности – уровня постоянного потенциала головного мозга (УПП). По современным представлениям, основным источником УПП являются эндотелиальные клетки сосудов головного мозга.

В настоящее время установлено, что величина УПП зависит от нескольких факторов: кислотности крови и скорости ее протекания, содержания гемоглобина и др. Эти факторы связаны с интенсивностью энергетического обмена [11–13]. Существует сопряженность между церебральными энергетическими процессами и активностью нервной системы, как это видно из взаимодействия УПП с характеристиками зрительных вызванных потенциалов [14].

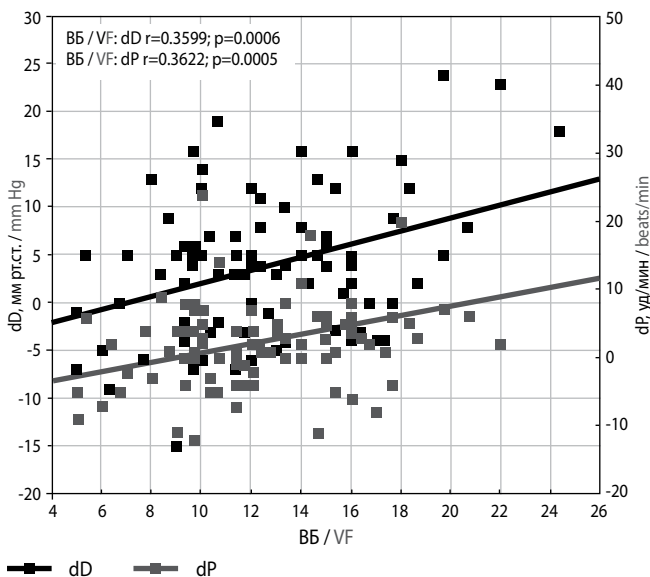
Корковый уровень регуляции ВНС необходим для динамической регуляции вегетативного обеспечения когнитивной деятельности, которая благодаря этому становится более совершенной и точной. Показателем стабильной работы ВНС является устойчивость межполушарных отношений, определяемых, в том числе и с помощью УПП. Изменение межполушарных отношений при когнитивных нагрузках указывает на изменения баланса между симпатической и парасимпатической активацией и на латерализацию энергетического обмена в полушариях головного мозга. При симпатической активации имеет место большая вовлеченность структур правого полушария, что часто приводит к снижению результативности когнитивных функций, в то же время левополушарная активация сопровождается во многих случаях более успешной реализацией когнитивной деятельности [15].

Рассмотрим последовательно примеры взаимодействия корковых и вегетативных показателей и их влияние на когнитивную деятельность по результатам наших исследований.

#### ***Реактивность церебрального кровотока как результат корково-вегетативного взаимодействия***

Реактивность церебрального кровообращения отражает способность системы магистрального и локального мозгового кровотока реагировать на внешние раздражители и в определенной мере адаптироваться к ним. ДЭ сопровождается сокращением коркового контроля над вегетативными процессами; вероятно, поэтому реактивные изменения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) существенно выше у больных по сравнению со здоровыми сверстниками.

Церебральная система саморегуляции позволяет поддерживать постоянный мозговой кровоток в широком диапазоне АД. У пожилых и старых людей происходит постепенное изменение мозговой саморегуляции, когда влияние магистрального кровотока в большей мере сказывается на мозговом кровообращении, включая и локальный мозговой кровоток (ЛМК). Это означает, что любое резкое изменение АД может приводить к быстрому и существенному изменению мозгового кровотока в коре головного мозга, что несет риск гибели нейронов и когнитивного снижения [16]. Из-за снижения коркового кровообращения и сопутствующего энергетического дефицита происходит увеличение вклада симпатoadреналовой активации в сердечно-сосудистую реактивность, чему способствует возраст-зависимое



**Рис. 1.** Корреляция показателей теста вербальной беглости с реактивными изменениями артериального диастолического давления и пульса у женщин с ДЭ.

VB – вербальная беглость, dD – реактивные изменения диастолического давления (мм рт. ст.); dP – реактивные изменения ЧСС (уд/мин). Вверху рисунка – значения коэффициентов корреляции (r)

**Fig. 1.** Correlation of performance of the verbal fluency test with reactive changes in arterial diastolic pressure and pulse in women with vascular encephalopathy.

VB – verbal fluency, dD – reactive changes in diastolic pressure (mm Hg.); dP – reactive changes in heart rate (beats/min). At the top of the figure are shown the values of correlation coefficients (r).

повышение чувствительности клеток эндотелия к адреналину, несмотря на некоторое снижение его синтеза при старении [17].

Кардиоваскулярная реактивность на когнитивную нагрузку может приводить к интенсификации энергетического обмена, что при умеренной нагрузке благоприятно для успешного выполнения когнитивных функций. Например, увеличение реактивности ЧСС и АД сопровождается ростом вербальной беглости у больных ДЭ [18] (рис. 1).

Увеличение ЧСС отражает рост симпатoadреналовой активации. Интересно, что при решении когнитивных задач в некоторых областях мозга увеличение ЧСС сопровождалось ростом ЛМК, а в других, наоборот – снижением. Предполагается, что соответствующие образования относятся к симпатической и парасимпатической частям нейросети ВНС. В некоторых областях, например, в правой инсультной коре, и снижение и увеличение частоты сердечных ответов сопровождалось ростом ЛМК [19, 20].

Реактивные изменения АД и ЧСС при когнитивной нагрузке (корректурный тест, проба вербальной беглости, тест Лурии на вербальную память) подчинялись фундаментальной закономерности: уровни фоновых значений этих показателей отрицательно коррелировали с их реактивными изменениями. Более успешное выполнение когнитивного задания сопровождалось большей реактивностью вегетативных показателей, выражавшихся в увеличении АД и ЧСС во время выполнения этих тестов, а также более быстрое их возвращении к исходному уровню. Выполнение когнитивных тестов и сопровождалось также стати-

стически значимым ростом УПП (усредненным по разным отведениям) и изменением межполушарных отношений. Более успешное выполнение вербальных проб было связано с большим подъемом усредненного по всем отведениям УПП и более высокими значениями УПП в левой височной области. Наихудшие показатели в подобных когнитивных тестах наблюдались при низкой общей реактивности УПП и более высоких значениях УПП в правой височной области по сравнению с левой. Таким образом, более высокая реактивность усредненного УПП или увеличение УПП в левой височной области являются факторами успешного выполнения вербальных когнитивных тестов на ранних стадиях ДЭ [21, 22].

Одной из причин измененной кардиоваскулярной реактивности у пожилых лиц может быть жесткость сосудистой стенки, препятствующая нормальному функционированию симпатических барорефлексов [23]. Снижение реактивности мозговых артерий является неблагоприятным фактором при прогнозировании возможного инсульта [24, 25].

### **Кровоток по магистральным артериям головы и когнитивные функции**

Успешность выполнения когнитивных функций зависит от межполушарных отношений. Большая активация левой височной области по сравнению с правой, по данным УПП, предпочтительна для лучшего выполнения теста вербальной беглости, а также некоторых других тестов. В результате асимметричной полушарной активации при когнитивном тестировании происходят такие изменения вегетативных показателей (например, изменения АД), которые, в свою очередь, влияют на успешность выполнения когнитивных тестов.

Известно, что при когнитивной нагрузке меняется ЛМК в тех областях мозга, которые вовлечены в исследуемый вид деятельности. Эти изменения часто носят билатеральный и асимметричный характер. ЛМК коррелирует с линейной скоростью кровотока (ЛСК) в церебральных сосудах, особенно в средней мозговой артерии (СМА) [26]. При когнитивной нагрузке скорость кровотока по артериям правого и левого полушария мозга может меняться неравномерно [27]. Регуляция асимметрии кровотока по парным артериям головы осуществляется при помощи механизма отрицательной обратной связи, о котором уже упоминали при анализе реактивных изменений вегетативных характеристик [12].

У женщин с ДЭ асимметрия фоновой ЛСК была найдена во внутренней сонной артерии (ВСА) и плечевых артериях. Систолическая ЛСК была выше в левой ВСА. Систолическая скорость кровотока была несколько выше в правой плечевой артерии, чем в левой. В норме для лиц старше среднего возраста асимметрия систолического кровотока по ВСА была незначимой и составляла  $1,0 \pm 1,7$  см/с. В общей популяции женщин, страдающих ДЭ, значимых различий в динамике скорости кровотока под влиянием когнитивной нагрузки в правой и левой ВСА не наблюдалось. Различия были заметны в группе больных, более успешных в выполнении вербальных тестов, в частности, в тесте вербальной беглости. Статистически значимые различия между правой и левой ВСА были найдены в выборке больных, выполнявших этот тест с показателями выше среднего (т.е. выше 12 слов в мин). В плечевых артериях билатеральная разность диастолической скорости кровотока статистиче-



ски значимо изменилась благодаря увеличению диастолической скорости в левой плечевой артерии ( $-1,44 \pm 0,7$ ;  $p=0,045$ ) во всей выборке, вне зависимости от успешности выполнения теста вербальной беглости. При выполнении когнитивных тестов (корректурного и вербальной беглости) наблюдался статистически значимый рост УПП в левой височной области по сравнению с правой в группе больных с лучшим выполнением когнитивных тестов. Вобщей группе больных значимые изменения межполушарной разности УПП не найдены. У больных, плохо справляющихся с выполнением когнитивных тестов, прирост УПП недостоверен при выполнении корректурной пробы и пробы вербальной беглости. Таким образом, у больных, лучше справляющихся с тестом вербальной беглости, наблюдалась значимая асимметрия скорости кровотока по ВСА и асимметрия распределения УПП в височных областях.

Реактивность ЛСК в СМА, ее латеральность и знак были по-разному связаны с исследованными когнитивными функциями. У испытуемых с высокой реактивностью ЛСК в правой СМА наблюдалось более успешное выполнение корректурного теста, свидетельствующее о высокой и устойчивой концентрации внимания. Реактивность в левой СМА коррелировала с количеством запомненных слов в тесте Лурии, и в этом случае количество запомненных слов было более высоким при более высокой реактивности. ЛСК в СМА в большей мере, чем в ВСА, была связана с ЛМК [28].

В литературе имеется довольно большое количество работ, в которых исследовалась асимметрия магистрального кровотока при когнитивной нагрузке. В основном это касалось СМА [29]. При решении когнитивных задач мозговой кровотока закономерно усиливался в левой СМА. Сравнительная оценка реактивности левой или правой СМА при когнитивной нагрузке и результаты применения пробы Вада для определения доминантного полушария показали полное совпадение латерализации [29, 30]. Помимо практической ценности этот факт указывает, что магистральный кровоток чувствителен к изменениям ЛМК, а, может быть, и изменяется параллельно ему. Таким образом, у больных ДЭ при когнитивной нагрузке имеет место разная гемодинамика в правых и левых церебральных артериях.

Асимметрия кровотока, оцениваемая по разности ЛСК в правой и левой ВСА, одинаково коррелирует с успешностью выполнения пробы вербальной беглости и корректурного теста.

В работе Knecht et al. [28] было найдено линейное соотношение между скоростями локального и магистрального кровотока. Известно, что активность нейронов коррелирует с увеличением регионального церебрального метаболизма, в результате которого локально увеличивается концентрация  $CO_2$  и других вазоактивных веществ, вызывающих дилатацию капилляров. Полученное локальное увеличение кровотока определенных корковых участков сопровождается уменьшением местного сосудистого сопротивления. Это приводит к увеличению скорости кровотока в проксимальных артериальных сегментах, что в целом обеспечивает увеличение кровотока в активном участке мозга. Вероятно, поэтому реактивные изменения ЛСК в правой и левой СМА не являются сопряженными: полушария, как правило, асимметрично вовлекаются в когнитивную деятельность. Этим же объясняется корреляция изменений ЛСК в СМА с успешностью выполнения когнитивных тестов.

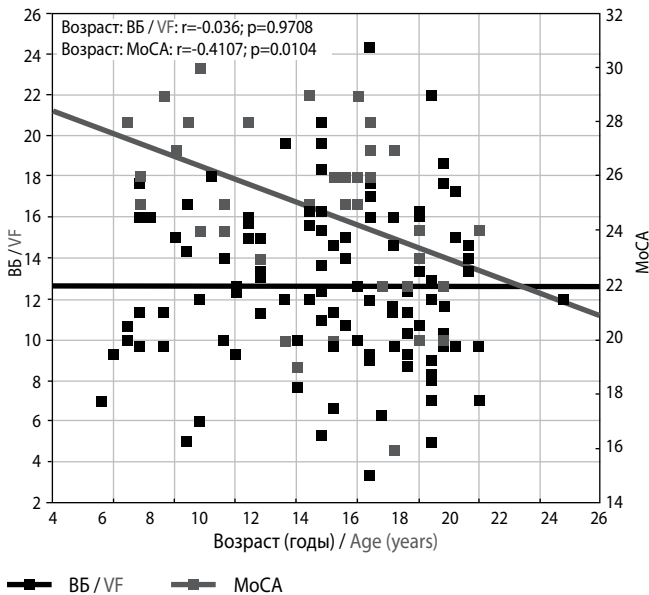
При выполнении некоторых когнитивных задач ЛСК может синхронно возрастать в обеих СМА, а при выполнении других задач реактивность ЛСК может быть различной по знаку в правых и левых артериях [29].

#### ***Влияние возраста на сопряженность когнитивных и вегетативных функций у здоровых лиц и у пациентов с ДЭ***

Влияние возраста в процессе нормального старения мозга на когнитивные характеристики совершенно очевидно. Многие исследования, в которых применялись различные тесты, показали неуклонное снижение когнитивных функций при старении. Параллельно этому ухудшается кровоснабжения мозга, что само по себе создает дополнительные предпосылки для дальнейшего нарушения когнитивных процессов. Одним из существенных патогенетических механизмов, влияющих на когнитивные функции, является сосудистая реактивность, поскольку недостаточное энергетическое обеспечение нейронов сопровождается когнитивной дисфункцией при ДЭ [18, 21]. Изучение фактора возраста на сосудистую реактивность при цереброваскулярных заболеваниях изучено недостаточно. Это связано с тем, что в случае сосудистых или нейродегенеративных заболеваний влияние возраста может быть не столь очевидным из-за «маскировки» другими патологическими процессами. Большинство когнитивных функций у пожилых здоровых лиц и у больных ДЭ снижаются с возрастом [32]. Возраст затрудняет выполнение корректурного теста у больных ДЭ. Снижение успешности выполнения корректурного теста зависит от возраста линейно. По-видимому, это связано с ухудшением функции произвольного внимания, которая в основном и исследуется в этом тесте. Несколько иная картина наблюдается при выполнении теста Лурии на вербальную память (при непосредственном и отсроченном воспроизведении слов). Примерно до 70 лет непосредственное и отсроченное воспроизведение слов мало меняются и не зависят от возраста ( $r=0,2044$ ;  $N=31$ ;  $p=0,27$ ). После 70 лет наблюдается снижение воспроизведения слов у большинства пациентов. Дисперсионный анализ подтверждает это наблюдение для непосредственного и отсроченного воспроизведения слов, которые значимо различаются у пациентов моложе и старше 70 лет.

Некоторые когнитивные функции мало подвержены влиянию возраста. Это, в первую очередь, относится к образованию ассоциаций, выявляемых в пробе вербальной беглости. Успешность выполнения пробы вербальной беглости больными ДЭ не коррелирует с возрастом испытуемых ( $r=-0,043$ ;  $N=127$ ;  $p=0,631$ ) и в большей мере зависит от течения заболевания (рис. 2). Для группы здоровых испытуемых корреляционная зависимость между возрастом испытуемых и успешностью выполнения пробы вербальной беглости также не была найдена в том же возрастном диапазоне.

Возраст не влиял на фоновые значения УПП у больных ДЭ; так, для среднего уровня УПП характеристики корреляции возраста и выполнения теста вербальной беглости были равны:  $r=-0,0208$ ;  $N=128$ ;  $p=0,812$ . В группе здоровых испытуемых такие изменения имели место: с возрастом снижается УПП в правой височной области ( $r=-0,31$ ,  $N=51$ ,  $p=0,027$ ). Фоновые значения АД, пульсового давления и ЧСС были связаны с возрастом. Характерно, что наибольшая корреляция возраста связана с пульсовым давлением, что, вероятно, обусловлено возрастным увеличением жесткости сосудистой стенки. У больных ДЭ с возрастом наблюдался рост индекса сосудистой резистентности в ВСА и СМА.



**Рис. 2.** Влияние возраста на успешность выполнения тестов Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA) и вербальной беглости у женщин с ДЭ.

По шкале абсцисс – возраст, по шкале ординат: показатели теста вербальной беглости и MoCA. Слева вверху – значения коэффициентов корреляции (r)

**Fig. 2.** The effect of age on the results of tests of the Montreal cognitive assessment scale (MoCA) and verbal fluency in the women with vascular encephalopathy.

On the X axis: age; on the Y axis: words production in verbal fluency and MoCA tests. At the top left are shown the values of the correlation coefficients (r)

Статистически значимые реактивные изменения УПП, обусловленные возрастом, были связаны с выполнением корректурного теста. Эта зависимость наиболее заметно проявлялась в монополярных отведениях УПП. С возрастом реактивные изменения центрального и периферического кровотока значительно снижаются у пациентов старше 60 лет по сравнению с более молодой группой. Во всех случаях, кроме индекса резистентности для плечевой артерии, реактивные изменения характеристик кровотока были ниже в старшей возрастной группе. Таким образом, у больных ДЭ пожилого и старческого возраста падает успешность выполнения ряда когнитивных тестов, требующих повышенной концентрации внимания и памяти, а также снижается реактивность практически всех исследованных показателей центрального и периферического кровообращения.

По современным представлениям, основные детерминанты когнитивной дисфункции (старение, болезнь Альцгеймера, артериальная гипертензия) связаны с глубокими изменениями в структуре и функции кровеносных сосудов головного мозга. Активные формы кислорода способствуют образованию фермента NADPH-оксидазы, который играет ключевую роль в цереброваскулярной регуляции. Изменения гомеостаза церебральных сосудов могут привести к клеточной дисфункции и гибели нейронов, что сопровождается когнитивными нарушениями [33]. Показано влияние реактивных изменений сердечно-сосудистой системы, мозгового кровотока и УПП на успешность выполнения когнитивных тестов [4]. Когнитивное снижение у больных ДЭ по ряду существенных характеристик сопряжено с возрастом, что обусловлено снижением реактив-

ности в системе кровоснабжения (сердечно-сосудистой реактивности, мозгового кровотока и медленной электрической активности) [34, 35].

Так же, как в данной работе, многие авторы отмечают при нормальном старении рост сосудистого сопротивления и снижение реактивности ЧСС. Вероятно, ДЭ и нормальное старение (особенно в наиболее позднем возрасте) отличаются лишь количественно по показателям реактивности системы кровоснабжения на когнитивную нагрузку. В качестве объяснения можно предположить действие в норме и при ДЭ ряда общих факторов, такие как снижение сократительной функции миокарда, увеличение жесткости сосудистой стенки, атрофические процессы в ЦНС.

### **Малые критерии асимметрии и корково-вегетативное взаимодействие**

В психофизиологических исследованиях часто используются различные устойчивые показатели асимметрии. Бесспорно, что основные характеристики двигательной асимметрии связаны с определением правшества и левшества. Другие устойчивые показатели асимметрии можно назвать малыми критериями асимметрии. К ним относятся определение ведущего глаза, позные характеристики и др. Определение ведущей или доминантной руки определяется в основном по показателям мелкой моторики (письмо, рисование), инструментальным движениям, связанными с выполнением движения рабочими инструментами и т.д. Этот показатель у больных ДЭ (по крайней мере, на 1-й и 2-й стадии заболевания) не страдает. Могут меняться малые признаки асимметрии, в частности, сравнительная оценка силы правой и левой рук [36].

У некоторых больных ДЭ может снижаться сила кисти в правой руке относительно левой. Обычно у здоровых правшей пожилого и старческого возраста сила правой руки больше, чем левой. Обратные случаи встречаются примерно в 8% случаев. У больных ДЭ велика доля правшей (не менее 99% из 150 обследованных женщин с ДЭ), при этом парадоксально, что у больных ДЭ преобладание кистевой силы в левой руке достигает 32% [36]. Асимметрия кистевой силы коррелирует с когнитивными показателями: выполнением пробы вербальной беглости и отсроченным воспроизведением слов в тесте Лурия. Более высокие когнитивные показатели достигаются при преобладании силы в правой кисти. Большая сила в левой руке регистрируется при меньшей разности ЛСК в ВСА и плечевой артериях, а также при сниженной реактивности в правой СМА. Преобладание силы кисти в левой руке, может служить основанием для предположения о патологических изменениях в левом полушарии.

У здоровых пожилых людей существует небольшая, но значимая корреляция между различными показателями асимметрии. У психически здоровых пожилых женщин найдена значимая корреляция между «рукостью» и ведущим глазом ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ) и несколько меньшая – между ведущим глазом и «позой Наполеона» ( $r=0,30$ ;  $p<0,05$ ). Ведущий глаз был связан с рядом вегетативных характеристик, в частности, с диастолическим давлением и когнитивными характеристиками [37]. Больные ДЭ с левым ведущим глазом более успешно выполняют корректурный тест, требующий концентрации внимания, а больные с правым ведущим глазом более успешны в выполнении теста вербальной беглости.

Таким образом, у людей, объединенных в группы с различными малыми признаками асимметрии сенсорной и моторной природы, обнаруживаются определенные особенности когнитивных и вегетативных показателей, а также сопряженность когнитивных (корковых) и вегетативных процессов. При этом некоторые показатели у больных динамически меняются, главным образом, из-за развития дисциркуляторных нарушений.

## Заключение

Обычно исследования когнитивных реакций не учитывают процессов в ВНС, которые их сопровождают. Вегетативные реакции позволяют судить об энергетических затратах, которые обеспечивают тот или иной вид психической деятельности. В некоторых случаях при когнитивной нагрузке значимые вегетативные реакции не меняются, что означает отсутствие востребованности дополнительных энергетиче-

ских ресурсов. Иногда это бывает в норме, но чаще – при значительном снижении когнитивных процессов, например, при ДЭ. Активация правого полушария по данным УПП, увеличение ЧСС или АД в ходе когнитивного тестирования свидетельствуют о росте симпатoadrenalовой активности. Учет энергозатратных процессов позволяет оценить нейрофизиологические ресурсы, которыми располагает мозг при осуществлении когнитивной деятельности и прогнозировать дальнейшее развитие событий. Так, снижение реактивности АД и ЧСС сопровождается низкой успешностью выполнения когнитивных функций при ДЭ и является неблагоприятным признаком, коррелирующим с дальнейшим снижением когнитивных функций и, возможно, прогрессированием сосудистой патологии. Нарушение межполушарных отношений при развитии ДЭ также является одним из факторов когнитивного снижения, поскольку при этом, в силу разных причин, снижается энергетическое обеспечение доминантного полушария.

## Список литературы

1. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. *Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика*. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 352 с.
2. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007; 1(1): 5–9.
3. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. *Дисциркуляторная энцефалопатия. Путьеводитель врачебных назначений. Терапевтический справочник*. 2015; 2: 1–25.
4. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б. и др. Сосудистая реактивность, вызванная когнитивной нагрузкой, у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Асимметрия* 2016; 10(3): 18–31.
5. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б. и др. Влияние возраста на реактивность системы кровоснабжения и когнитивные функции больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Асимметрия* 2017; 11(4): 48–55.
6. Craig A.D. Forebrain emotional asymmetry: a neuroanatomical basis? *Trends Cog Sci* 2005; 9(12): 566–571. DOI: 10.1016/j.tics.2005.10.005. PMID: 16275155.
7. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Технология исследования церебральной асимметрии. В кн.: М.А. Пирадов, С.Н. Иллариошкин, М.М. Танашян (ред.) *Неврология XXI века. Диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей*. М.: АТМО, 2015. Т.3: 350–375.
8. Aston-Jones G., Rajkowski J., Kubiak P. et al. Role of the locus coeruleus in emotional activation. *Prog Brain Res* 1996; 107: 379–402. PMID: 8782532.
9. Dworkin S. Interoception. In: Cacioppo J.T., Tassinary L.G., Bertson G.G. (Eds.). *Handbook of Psychophysiology*. 3d Ed. New-York: Cambridge University Press, 2007: 482–485. DOI: 10.13140/2.1.2871.1369.
10. Spyer K.M. Central nervous control of the cardiovascular system. In: Mathias C.J., Bannister R. (Eds.). *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford: Oxford University Press, 1999: 45–55.
11. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. *Энергетическая физиология мозга*. М.: Антидор, 2003. 288 с.
12. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Кунцевич Г.И. Электрофизиологические корреляты скорости движения крови по средней мозговой артерии здорового человека. *Вестник РАМН* 2013; 10: 57–60. DOI: 10.15690/vramn.v68i10.790.
13. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б. и др. Влияние газотранспортной системы мозгового кровотока на медленную электрическую активность головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2017; 11(4): 29–35. DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.3.
14. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Соотношение уровня постоянного потенциала головного мозга и зрительных вызванных потенциалов при нормальном и патологическом старении у человека. *Журнал высшей нервной деятельности* 1994; 2: 222–228.
15. Hugdahl K. Symmetry and asymmetry in the human brain. *Eur Review* 2005; 13(2): 119–133. DOI: 10.1017/S1062798705000700.
16. Marstrand J.R., Garde E., Rostrup E., et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke* 2002; 33: 972–976. PMID: 11935046.
17. Amano A., Tsunoda M., Aigaki T. et al. Age-related changes of dopamine, noradrenaline and adrenaline in adrenal glands of mice. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13(2): 490–498. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2012.00929. PMID: 22934574.

## References

1. Suslina Z.A., Varakin Yu.Y., Vereshchagin N.V. *Sosudistyye zabolevaniya golovnogo mozga: Epidemiologiya. Patogeneticheskiye mekhanizmy. Profilaktika*. [Vascular diseases of the brain: Epidemiology. Pathogenetic mechanisms. Prevention]. Moscow: MEDpress-inform, 2009. 352 p. (In Russ.)
2. Suslina Z.A., Illarioshkin S.N., Piradov M.A. [Neurology and neuroscience – a forecast of development]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2007; 1(1): 5–9. (In Russ.)
3. Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Domashenko M.A. *Distirkulyatornaya entsefalopatiya* [Discirculatory encephalopathy]. Putevoditel' vrachebnikh naznacheniy. Terapevticheskiy spravochnik 2015; 2: 1–25. (In Russ.)
4. Fokin V.F., Ponomareva N.V., Medvedev R.B. et al. [Vascular reactivity caused by cognitive load in patients with vascular encephalopathy]. *Asymmetry* 2016; 10(3): 18–31. (In Russ.)
5. Fokin V.F., Ponomareva N.V., Medvedev R.B. et al. [The influence of age on the reactivity of the blood supply system and the cognitive functions of patients with vascular encephalopathy]. *Asymmetry* 2017; 11(4): 48–55. (In Russ.)
6. Craig A.D. Forebrain emotional asymmetry: a neuroanatomical basis? *Trends Cog Sci* 2005; 9(12): 566–571. DOI: 10.1016/j.tics.2005.10.005. PMID: 16275155.
7. Fokin V.F., Ponomareva N.V. [Technology research of cerebral asymmetry]. In: [Piradov M.A., Illarioshkin S.N., Tanashyan M.M. (Eds.) XXI Century Neurology: diagnostic, treatment and research technologies: Guide for Doctors in 3 Volumes]. Moscow: ATMO, 2015. 3: 350–375. (In Russ.)
8. Aston-Jones G., Rajkowski J., Kubiak P. et al. Role of the locus coeruleus in emotional activation. *Prog Brain Res* 1996; 107: 379–402. PMID: 8782532.
9. Dworkin S. Interoception. In: Cacioppo J.T., Tassinary L.G., Bertson G.G. (Eds.). *Handbook of Psychophysiology*. 3d Ed. New York: Cambridge University Press, 2007: 482–485. DOI: 10.13140/2.1.2871.1369.
10. Spyer K.M. Central nervous control of the cardiovascular system. In: Mathias C.J., Bannister R. (Eds.). *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford: Oxford University Press, 1999: 45–55.
11. Fokin V.F., Ponomareva N.V. *Energeticheskaya fiziologiya mozga* [Neuroenergetics and brain physiology]. Moscow: Antidor, 2003. 288p. (In Russ.)
12. Fokin V.F., Ponomareva N.V., Kuntsevich G.I. [Electrophysiological correlates of blood velocity in the middle cerebral artery of a healthy person]. *Vestnik RAMN* 2013; 10: 57–60. DOI: org/10.15690/vramn.v68i10.790. (In Russ.)
13. Fokin V.F., Ponomareva N.V., Medvedev R.B. et al. [Influence of the cerebral blood flow system on the slow electrical activity of the brain in patients with dyscirculatory encephalopathy]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2017; 11(4): 29–35. DOI: 10.18454 / ACEN.2017.4.3. (In Russ.)
14. Fokin V.F., Ponomareva N.V. [The ratio of the level of DC potential of the brain and visual evoked potentials in normal and pathological aging in humans]. *Zhurn. vyssh. nervn. deyat.* 1994; 2: 222–228. (In Russ.)
15. Hugdahl K. Symmetry and asymmetry in the human brain. *Eur Review* 2005; 13(2): 119–133. DOI: 10.1017/S1062798705000700.
16. Marstrand J.R., Garde E., Rostrup E., et al. Marstrand J.R., Garde E., Rostrup E., et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke* 2002; 33: 972–976. PMID: 11935046.
17. Amano A., Tsunoda M., Aigaki T. et al. Age-related changes of dopamine, noradrenaline and adrenaline in adrenal glands of mice. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13(2): 490–498. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2012.00929. PMID: 22934574.

18. Critchley H.D., Corfield D.R., Chandler M.P. et al. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *J Physiol* 2000; 523(1): 259–270. PMID: 10673560.
19. Critchley H.D. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Compar Neurol* 2005; 493; 154–166. DOI: 10.1002/cne.20749. PMID: 16254997.
20. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Клопов В.И. и др. Кардиоваскулярная реактивность, вызванная когнитивной нагрузкой, у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Асимметрия* 2014; 8(3): 4–22.
21. Фокин В.Ф., Медведев Р.Б., Пономарева Н.В. и др. Латерализация билатерального кровотока по центральному и периферическим артериям при когнитивной нагрузке у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Асимметрия* 2018; 12(2): 74–84. DOI: 10.18454/ASY.2018.2.14185.
22. Okada Y, Galbreath M.M., Shibata S. et al. Morning blood pressure surge is associated with arterial stiffness and sympathetic baroreflex sensitivity in hypertensive seniors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305(6): H793–802. DOI: 10.1152/ajpheart.00254.2013. PMID: 23832695.
23. Ogasawara K. Ogawa A., Yoshimoto T. Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002; 33: 1857–1862. PMID: 12105366.
24. Harris K.F., Matthews K.A. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: A model for the development of cardiovascular disease. *Psychosom Med* 2004; 66: 153–164. DOI: 10.1097/01.psy.0000116719.95524.e2. PMID: 15039499.
25. Pihlajamäki M., Tanila H., Hänninen T. et al. Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: A functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 2000; 47: 470–476. DOI: 10.1002/1531-8249(200004)47:4<470:AID-ANA10>3.0.CO;2-M. PMID: 10762158.
26. Фокин В.Ф., Медведев Р.Б., Пономарева Н.В. и др. Регуляция линейной скорости кровотока в парных магистральных артериях при когнитивной нагрузке у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Асимметрия* 2017; 11(3): 36–45.
27. Boban M., Črnac P, Junaković A, Malojčić B. Hemodynamic monitoring of middle cerebral arteries during cognitive tasks performance. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 68 (11): 795–803. PMID: 24735174 DOI: 10.1111/pcn.12191.
28. Knecht S., Deppe M., Ebner A. et al. Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial doppler sonography. A comparison with the Wada test. *Stroke* 1998; 29: 82–86. PMID: 9445333.
29. Hartje W., Ringelstein E.B., Ktstinger B. et al. Transcranial Doppler ultrasonic assessment of middle cerebral artery blood flow velocity changes during verbal and visuospatial cognitive tasks. *Neuropsychologia* 1994; 32(12): 1443–1452. DOI: 10.1016/0028-3932(94)90116-3. PMID: 7885574.
30. Sudheimer K.D., O'Hara R., Spiegel D. et al. Cortisol, cytokines, and hippocampal volume interactions in the elderly. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 153–157. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00153. PMID: 25071562.
31. Iadecola C., Park L., Capone C. Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension. *Stroke* 2009; 40 (3 Suppl): S40–S44. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.533638. PMID: 19064785.
32. Droste D.W., Harders A.G., Rastogi E. Two transcranial Doppler studies on blood flow velocity in both middle cerebral arteries during rest and the performance of cognitive tasks. *Neuropsychologia* 1989; 27: 1221–1234. DOI: 10.1016/0028-3932(89)90034-1. PMID: 2594168.
33. Stroobant N., Vingerhoets G. Transcranial Doppler ultrasonography monitoring of cerebral hemodynamics during performance of cognitive tasks: a review. *Neuropsychol Rev* 2000; 10 (40): 213–231. PMID: 11132101.
34. Фокин В.Ф., Медведев Р.Б., Пономарева Н.В. и др. Асимметрия кистевой силы и когнитивные характеристики больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Асимметрия* 2018; 12(3): 31–38. DOI: 10.18454/ASY.2018.3.16175.
35. Фокин В.Ф., Медведев Р.Б., Пономарева Н.В. и др. Когнитивные и вегетативные характеристики больных дисциркуляторной энцефалопатией с правым и левым ведущим глазом. *Асимметрия* 2015; 9(3): 4–13.
18. Critchley H.D., Corfield D.R., Chandler M.P. et al. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *J Physiol* 2000; 523(1): 259–270. PMID: 10673560.
19. Critchley H.D. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Compar Neurol* 2005; 493; 154–166. DOI: 10.1002/cne.20749. PMID: 16254997.
20. Fokin V.F., Ponomareva N.V., Klopov V.I. et al. [Cardiovascular reactivity caused by cognitive load in patients with vascular encephalopathy]. *Asymmetry* 2014; 8 (3): 4–22. (In Russ.)
21. Fokin V.F., Medvedev R.B., Ponomareva N.V. et al. [Lateralization of the bilateral blood flow in the central and peripheral arteries with cognitive load in patients with vascular encephalopathy]. *Asymmetry* 2018; 12 (2): 74–84. DOI: 10.18454 / ASY.2018.2.14185. (In Russ.)
22. Okada Y, Galbreath M.M., Shibata S. et al. Morning blood pressure surge is associated with arterial stiffness and sympathetic baroreflex sensitivity in hypertensive seniors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305(6): H793–802. DOI: 10.1152/ajpheart.00254.2013. PMID: 23832695.
23. Ogasawara K. Ogawa A., Yoshimoto T. Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002; 33: 1857–1862. PMID: 12105366.
24. Harris K.F., Matthews K.A. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: A model for the development of cardiovascular disease. *Psychosom Med* 2004; 66: 153–164. DOI: 10.1097/01.psy.0000116719.95524.e2. PMID: 15039499.
25. Pihlajamäki M., Tanila H., Hänninen T. et al. Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: A functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 2000; 47: 470–476. DOI: 10.1002/1531-8249(200004)47:4<470:AID-ANA10>3.0.CO;2-M. PMID: 10762158.
26. Fokin V.F., Medvedev R.B., Ponomareva N.V. et al. [Regulation of the linear blood flow velocity in paired main arteries under cognitive load in patients with vascular encephalopathy]. *Asymmetry* 2017; 11 (3): 36–45. (In Russ.)
27. Boban M., Črnac P, Junaković A, Malojčić B. Hemodynamic monitoring of middle cerebral arteries during cognitive tasks performance. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 68 (11): 795–803. PMID: 24735174 DOI: 10.1111/pcn.12191.
28. Knecht S., Deppe M., Ebner A. et al. Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial doppler sonography. A comparison with the Wada test. *Stroke* 1998; 29: 82–86. PMID: 9445333.
29. Hartje W., Ringelstein E.B., Ktstinger B. et al. Transcranial Doppler ultrasonic assessment of middle cerebral artery blood flow velocity changes during verbal and visuospatial cognitive tasks. *Neuropsychologia* 1994; 32(12): 1443–1452. DOI: 10.1016/0028-3932(94)90116-3. PMID: 7885574.
30. Sudheimer K.D., O'Hara R., Spiegel D. et al. Cortisol, cytokines, and hippocampal volume interactions in the elderly. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 153–157. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00153. PMID: 25071562.
31. Iadecola C., Park L., Capone C. Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension. *Stroke* 2009; 40 (3 Suppl): S40–S44. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.533638. PMID: 19064785.
32. Droste D.W., Harders A.G., Rastogi E. Two transcranial Doppler studies on blood flow velocity in both middle cerebral arteries during rest and the performance of cognitive tasks. *Neuropsychologia* 1989; 27: 1221–1234. DOI: 10.1016/0028-3932(89)90034-1. PMID: 2594168.
33. Stroobant N., Vingerhoets G. Transcranial Doppler ultrasonography monitoring of cerebral hemodynamics during performance of cognitive tasks: a review. *Neuropsychol Rev* 2000; 10 (40): 213–231. PMID: 11132101.
34. Fokin V.F., Medvedev R.B., Ponomareva N.V. et al. [Asymmetry of carpal strength and cognitive characteristics of patients with dyscirculatory encephalopathy]. *Asymmetry* 2018; 12 (3): 31–38. DOI: 10.18454/ASY.2018.3.16175. (In Russ.)
35. Fokin V.F., Medvedev R.B., Ponomareva N.V. et al. [Cognitive and vegetative characteristics of patients with dyscirculatory encephalopathy with the right and left leading eye]. *Asymmetry* 2015; 9 (3): 4–13. (In Russ.)

**Информация об авторах:** Фокин Виталий Федорович – д.б.н., г.н.с. лаб. возрастной физиологии мозга Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН. 125367 Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: fvf@mail.ru;  
Пономарева Н.В. – д.м.н., зав. лаб. возрастной физиологии мозга Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Медведев Р.Б. – к.м.н., н.с. 1-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Танашян М.М. – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, рук. 1-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Шабалина А.А. – к.м.н., зав. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Vitaliy F. Fokin, D.Sci. (Biol.), Prof., principal researcher, Laboratory of age-related brain physiology, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Natalya V. Ponomareva, D.Sci. (Med.), Head of Laboratory of age-related brain physiology, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Roman B. Medvedev, PhD, Researcher, 1st Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Marine M. Tanashyan, D.Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Head of the 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Alla A. Shabalina, PhD, Head of Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

# Влияние генетических факторов на нейрофизиологические механизмы нейродегенеративных заболеваний

Н.В. Пономарева<sup>1</sup>, В.Ф. Фокин<sup>1</sup>, Е.И. Рогаев<sup>2,3,4</sup>, С.Н. Иллариошкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Центр генетики и генетических технологий, Москва, Россия;

<sup>4</sup>Научно-исследовательский нейropsychиатрический институт Брудника, Университет Массачусетской Медицинской Школы, Ворчестер, США

*В обзоре суммированы основные результаты исследований, посвященных влиянию генетических факторов на нейрофизиологические изменения при нейродегенеративных возрастзависимых заболеваниях — болезнях Альцгеймера (БА), Паркинсона (БП) и Гентингтона (БГ). В ряде случаев нейрофизиологические методы дают возможность обнаружить изменения уже на доклинической стадии нейродегенеративного процесса. Такие нейрофизиологические маркеры обладают свойствами эндофенотипов и могут быть использованы для ранней диагностики болезней. Проведенные исследования позволяют выяснить, какие факторы лежат в основе гетерогенности заболеваний не только на молекулярно-генетическом, но и на нейрофизиологическом уровне. В то же время, такой подход показал наличие ряда общих для БА, БП и БГ нейрофизиологических нарушений. Наибольшее значение для развития заболеваний имеют изменения коннективности, включающие межполушарную дезинтеграцию, замедление информационных процессов, снижение торможения, гипервозбудимость и эпилептогенез, а также нарушения нейро-васкулярного сопряжения. С другой стороны, нейрофизиологические изменения могут прямо влиять на развитие болезни, в том числе и на генетическом уровне, о чем свидетельствует данные экспериментальных оптогенетических исследований, результаты глубокой стимуляции мозга и других методов нейромодуляции. Эти данные имеют большое значение для персонализированного подхода к профилактике и лечению возрастзависимых нейродегенеративных заболеваний.*

**Ключевые слова:** нейродегенеративные заболевания, генетика, нейрофизиологические механизмы, эндофенотипы.

**Адрес для корреспонденции:** 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5. ФГБНУ НЦН. E-mail: ponomare@yandex.ru. Пономарева Н.В.

**Для цитирования:** Пономарева Н.В., Фокин В.Ф., Рогаев Е.И., Иллариошкин С.Н. Влияния генетических факторов на нейрофизиологические механизмы нейродегенеративных заболеваний. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 46–54.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.6

## Influence of genetic factors on neurophysiological mechanisms of neurodegenerative diseases

N.V. Ponomareva<sup>1</sup>, V.F. Fokin<sup>1</sup>, E.I. Rogayev<sup>2,3,4</sup>, S.N. Illarioshkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center for Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University, Center of Genetics and Genetic Technologies, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, University of Massachusetts Medical School, Worcester, USA

*The review summarizes the main results of studies on the influence of genetic factors on neurophysiological changes in neurodegenerative age-related diseases — Alzheimer's (AD), Parkinson's (PD) and Huntington (HD) diseases. In some cases, neurophysiological methods make it possible to detect early changes already at the preclinical stage of neurodegenerative process. Such neurophysiological markers may be considered as endophenotypes and used for the early diagnosis of the diseases. The conducted studies are promising for clarifying which factors underlie the heterogeneity of diseases not only at the genetic level, but also at the neurophysiological level. At the same time, such an approach showed the presence of a number of neurophysiological alterations common to AD, PD, and HD. Disconnection of neural circuits, including interhemispheric disintegration, slowdown of information processes, disinhibition, hyperexcitability and epileptogenesis, as well as alterations in neurovascular coupling, are of great importance for the development of diseases. On the other hand, neurophysiological changes can directly affect the development of the disease, including the genetic level, as evidenced by experimental optogenetic studies, the results of deep brain stimulation and other neuromodulation methods. These data are valuable for a personalized approach to the prevention and treatment of age-dependent neurodegenerative diseases.*

**Keywords:** neurodegenerative disorders, genetics, neurophysiological mechanisms, endophenotypes.

**For correspondence:** 105064, Russia, Moscow, per. Obukha, 5. Research Center of Neurology. E-mail: ponomare@yandex.ru. Ponomareva N.V.

**For citation:** Ponomareva N.V., Fokin V.F., Rogaeв E.I., Illarioshkin S.N. [Influence of genetic factors on neurophysiological mechanisms of neurodegenerative diseases]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 46–54 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.6

Основные возрастзависимые нейродегенеративные заболевания – болезни Альцгеймера (БА), Паркинсона (БП) и Гентингтона (БГ) – характеризуются большой распространенностью и тяжестью течения, часто сопровождаются когнитивными нарушениями и являются основной причиной деменции. В последние десятилетия найдены генетические факторы, лежащие в основе БА, БП и БГ, изучаются сигнальные молекулярные пути, на которые влияют эти гены.

Показано, что генетические факторы при БА, БГ и БП определяют синтез и накопление аномальных белков с измененной конформационной структурой, участвующих в патогенезе нейродегенеративных болезней, влияют на деградацию этих белков, в том числе путем аутофагии, на определенные нейротрансммиттеры, ионные каналы, иммунные процессы, энергетический обмен [1–3]. Для разработки успешной профилактики и лечения требуются биомаркеры, отражающие разные стороны развития патологического процесса при этих заболеваниях.

Развитие неврологических симптомов или нарушений поведения при нейродегенеративных заболеваниях связаны с изменением активности нейросетей мозга [3–8]. Более того, использование методов нейромодуляции в терапевтических целях и методы оптогенетики свидетельствуют, что функциональная активность нейросетей мозга изменяет течение заболеваний [9, 10]. В связи с этим исследование таких механизмов необходимо как для диагностики заболеваний, так и для их лечения. Нейрофизиологические методы позволяют оценить функциональную активность мозга, изменения возбудимости и синхронизации в различных частотных диапазонах, коннективность различных систем мозга, включая межполушарную когерентность, а также участие в информационных процессах и скорость обработки информации.

Нейрофизиологические биомаркеры, в особенности показатели ЭЭГ, характеризуются высокой наследуемостью, поэтому они могут являться *эндофенотипами*, то есть измеряемыми признаками, лежащими на полпути между генетическими предпосылками сложного заболевания и собственно комплексом симптомов [7, 8, 11, 12]. Концепция эндофенотипа была создана с целью разделения сложных расстройств, прежде всего психических, на более простые и достаточно точно идентифицируемые измеряемые индивидуальные особенности – своеобразные маркеры, связанные с генетическими факторами заболеваний [11]. Это направление исследований быстро развивается в последние годы. Для практической медицины его результаты представляют интерес как с точки зрения поиска биомаркеров, так и с позиций использования методов нейромодуляции для лечения и профилактики заболеваний.

### Патофизиологические механизмы болезни Альцгеймера и их зависимость от генетических факторов

БА – наиболее распространённое возрастзависимое нейродегенеративное заболевание, приводящее к деменции. Характерными патоморфологическими признаками БА

являются атрофические изменения коры и ряда подкорковых структур, накопление в межклеточных пространствах коры и ряда других структур мозга амилоидных бляшек, содержащих бета-амилоидный пептид (Аβ), и наличие внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, состоящих из гиперфорфорилированного тау-протеина [2, 13]. В развитии БА выделяют несколько стадий, включая преклиническую стадию, стадию умеренных когнитивных расстройств (УКР) и стадию клинической манифестации деменции. Патологический процесс начинается за несколько десятилетий до первых клинических проявлений заболевания.

В этиологии БА ведущую роль играют старение и генетические факторы, причем роль генетической предрасположенности составляет не менее 58–74%. БА с ранним началом с клиническим дебютом до 65 лет наследуется по аутосомно-доминантному типу и связана с мутациями в генах белка-предшественника бета-амилоида (*APP*), пресенилина-1 (*PSEN1*) и пресенилина-2 (*PSEN2*) [14]. Полиморфизм гена аполипопротеина E (*ApoE*), локализованного на хромосоме 19, является наиболее широко распространенным фактором риска БА. Аллель  $\epsilon 4$  гена *ApoE* значительно повышает вероятность БА, но не является необходимым или достаточным фактором развития заболевания [14, 15]. ApoE участвует в транспорте холестерина и липопротеинов низкой плотности, перераспределяя их из областей, где они находятся в избытке к областям, где наблюдается высокая потребность в этих липидах в связи с пролиферацией или репаративными процессами. Носительство аллеля  $\epsilon 4$  (генотип *ApoE-ε4+*) ассоциировано с нейрофибриллярной патологией и накоплением в мозге бета-амилоидного протеина у недементных пожилых людей [2, 15]. Белок ApoE-E4 является «патологическим шапероном», который связывает бета-амилоидный протеин, являющегося важнейшей составной частью сенильных бляшек, и переводит его в нерастворимую форму, склонную и избыточной агрегации [2]. У людей, гомозиготных по *ApoE-ε4*, риск деменции повышен более, чем в 10 раз по сравнению с *ApoE-ε3* гомозиготами, и около 20% случаев деменции могут быть обусловлены наличием генотипа *ApoE-ε4+* [2]. В целом, генотип *ApoE-ε4+* связан с повышенной уязвимостью и сниженными репаративными процессами при различных повреждающих воздействиях.

Значительный прогресс в выявлении новых генов, ассоциированных с повышенным риском развития БА, был достигнут с началом использования полногеномного анализа ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS). Во многих исследованиях GWAS обнаружена ассоциация БА с полиморфным маркером rs11136000, локализованным в интроне гена кластерина *CLU* (хромосома 8), а также с полиморфным маркером rs3851179 гена *PICALM* (хромосома 11) [16, 17]. Показана ассоциация полиморфизма *CLU* с БА у носителей генотипа *ApoE-ε4+* в российской популяции [18]. Ген кластерина *CLU* (также называемого аполипопротеином J, *APOJ*) кодирует аполипопротеин, обладающий свойствами шаперона и участвующий в транспорте липидов и бета-амилоида через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [16–18]. Ген *PICALM* кодирует протеин (phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein), принимающий участие в клатрин-

зависимом эндоцитозе [19]. *PICALM* влияет на процессы аутофагии, накопление в мозге Аβ и фосфорилированного тау, а также на внутринейрональный транспорт, в том числе транспорт белка синаптических пузырьков VAMP2, который используется для освобождения нейротрансмиттеров пресинаптической мембраной. Эти процессы необходимы для формирования памяти.

### **Нейрофизиологические изменения при БА и их связь с генетическими факторами**

Нейрофизиологические изменения на клинически выраженной стадии БА характеризуются увеличением в ЭЭГ медленноволновой активности дельта и тета-диапазонов, снижением альфа- и бета-активности, что на фоне дисфункции и потери нейронов в коре и гиппокампе сопровождается снижением мозгового кровотока и метаболизма и коррелирует с когнитивным дефицитом. Снижение альфа-ритма связано с изменениями в корково-корковых и таламокортикальных нейросетях, образуемых пирамидными нейронами коры и ГАМК-эргическими тормозными интернейронами [5–7, 20]. При БА по сравнению с нормой увеличена спектральная мощность дельта- и тета-активности, снижена мощность альфа- и бета-ритмов и снижена когерентности быстрых ритмов [5–7, 20]. Эти изменения отражают нарушения информационных процессов в ЦНС и снижение их скорости.

У больных БА эпилептиформная активность на ЭЭГ является в семь раз чаще, чем в популяции, а эпилептические приступы наблюдаются в среднем у 11–22% больных БА [21]. Эпилептиформная активность при БА и УКР чаще регистрируется в височных областях, где находятся центры памяти, и, вероятно, играет роль в развитии мнестических нарушений (Friedman et al., 2012). Роль эпилептических изменений в когнитивном снижении подтверждается данными об улучшении когнитивных функций под влиянием малых доз противосудорожного препарата левитирацетам, полученными как на экспериментальных моделях БА, так и у больных УКР [21, 22].

Нейрофизиологические изменения обнаружены также на доклинической стадии БА. У носителей мутации E280A гена *PSEN1* на преклинической стадии заболевания в возрасте 9–17 лет выявлено уменьшение объема мозга, снижение потребления глюкозы и изменения функциональной МРТ покоя (фМРТ), а на ЭЭГ обнаружено снижение тета- и повышение альфа2-активности, причем отношение тета/альфа2 коррелирует с возрастом и показателями когнитивных шкал [22]. Нейрофизиологические изменения зависят от атрофии коры в области предклинья.

В молодом возрасте у клинически здоровых родственников больных БА первой степени родства и у людей с генетической предрасположенностью к БА, связанной с генотипом *ApoE-ε4+*, при гипервентиляции статистически значимо чаще, чем в общей популяции, выявляются пароксизмальные разряды высокоамплитудных тета- и дельта-волн, комбинирующихся с острыми волнами [7, 24], которые связаны ключевыми патогенетическими механизмами этого заболевания. У клинически здоровых носителей генотипа *ApoE-ε4+* повышенная возбудимость и изменение параметров альфа-ритма, могут быть обусловлены накоплением в мозге микроагрегатов Аβ, обнаруженных у носителей этого генотипа за несколько десятилетий до клинического дебюта БА и оказывающих проконвульсивное действие [22].

Признаки повышенной нейрофизиологической возбудимости в виде избыточного увеличения спектральной мощности бета-ритма наблюдаются у клинически здоровых носителей генотипа риска БА *PICALM GG* (rs3851179) в возрасте старше 50 лет. Таких изменений не наблюдается у носителей протективного аллеля *A* этого гена [25]. Представляет интерес, что повышение бета-активности найдено также на моделях БА у трансгенных PS1/APP мышей в молодом возрасте при отсутствии когнитивного дефицита, причем такое повышение сочеталось с эпилептической активностью пик-волна [26]. Нейрофизиологические изменения у носителей генотипа *PICALM GG* могут быть связаны с субклиническими патологическими процессами, которые происходят за многие годы до наступления БА. У здоровых пожилых людей, несущих генотип *PICALM GG* (rs3851179), накопление Аβ и тау вызывает ранние нейродегенеративные изменения в энторинальной коре и гиппокампе [19]. Аβ может спровоцировать аномальную активность возбуждающей сети и эпилептиформные выделения, которые могут привести к расторможению сети [22].

У носителей генотипа *CLU CC*, связанного с риском БА, в пожилом возрасте наблюдается гиперсинхронизация высокочастотного альфа-ритма в лобных и височных областях [27], которая может являться предиктором нейродегенерации в структурах гиппокампа [28]. Имеются данные о влиянии генетических факторов риска БА на показатели когнитивных ВП. Обнаружено повышение латенции P3 когнитивных слуховых ВП у носителей мутаций *PSEN1* и *ApoE* на доклинических этапах заболевания [29].

Известно, что латентный период P3 постепенно увеличивается при нормальном старении и в значительно более выраженной степени – при нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся когнитивными нарушениями, в особенности при БА [30]. Амплитуда P3 при БА снижается. Установлено повышение латенции компонента P3 (P300) когнитивных слуховых ВП у здоровых носителей генотипа риска БА *PICALM GG* по сравнению с носителями генотипов *PICALM AA&AG* в возрасте старше 50 лет [12]. Такое замедление информационных процессов прогрессивно увеличивается при старении и, вероятно, обусловлено нейрональной дисфункцией и субклиническими нейродегенеративными процессами в нейросетях гиппокампа, лобной и теменной коры. Менее значительные изменения у носителей аллеля *A* могут лежать в основе протективного действия этого аллеля на темп снижения когнитивных функций при старении и возможное развитие БА.

Гиперактивация мозга при когнитивной нагрузке по показателям десинхронизации альфа-ритма ЭЭГ и повышению уровня постоянных потенциалов (УПП) мозга, наблюдающаяся у носителей *ApoE-ε4+* генотипа, вероятно, связана с повышенной возбудимостью, а также с компенсаторными усилиями при выполнении когнитивных задач [5, 31].

У клинически здоровых носителей генов предрасположенности к БА церебральная гиперактивация при когнитивной нагрузке выявляется, таким образом, как по показателям фМРТ, так и с помощью нейрофизиологических методов. Такая повышенная активация является предиктором снижения памяти, что указывает на патогенетическую значимость наблюдаемых изменений [32]. Показано, что противосудорожный препарат левитирацетам, оказывающий выраженное подавляющее действие на эпилептиформную



активность ЭЭГ, приводил к снижению гиперактивации при когнитивной нагрузке и уменьшению когнитивного дефицита у лиц с УКР [33].

Установлено, что нейрональная гиперактивность в гиппокампе со своей стороны способствует накоплению Аβ. Это подтверждено в оптогенетических исследованиях при стимуляции энторинальной коры в течение 5 мес у трансгенных APP695-мышей [9]. Показано также, что гиперактивность усиливает накопление патологического тау-протеина [34]. При этом Аβ подавляет нормальную синаптическую глутаматергическую нейротрансмиссию, усиливая распространение эпилептической активности в нейросетях [22].

Таким образом, на преклинической стадии БА выявлены как специфичные для различных генов, так и сходные нейрофизиологические изменения. Они свидетельствуют о замедлении информационных процессов, межполушарной дезинтеграции, снижении тормозных процессов и/или повышении возбудимости. При выполнении когнитивных задач характерна компенсаторная гиперактивация мозга.

### **Патофизиологические механизмы болезни Паркинсона и их зависимость от генетических факторов**

БП – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов nigrostriарной системы и приводящее к дефициту дофамина и нарушению обмена других моноаминов [2]. В патологический процесс вовлекаются и другие структуры мозга: стволые ядра, лимбическая система, различные отделы церебральной коры. Кроме характерных моторных нарушений (гипокинезии, ригидности, тремора покоя, постуральной неустойчивости) БП сопровождается и развитием широкого спектра немоторных проявлений, к числу которых относятся когнитивные, вегетативные, диссомнические, сенсорные и другие расстройства.

Несмотря на интенсивные исследования, причины развития БП остаются до конца не выясненными. У 10–15% пациентов выявляется семейная форма БП, в остальных случаях заболевание имеет спорадический характер. Картировано более 18 локусов, ассоциированных с БП [35]. Результаты исследований свидетельствуют о молекулярной гетерогенности БП и существовании общих метаболических путей, ведущих к гибели дофаминергических нейронов при повреждении различных клеточных белков. Нарушение процессинга альфа-синуклеина, являющегося основным компонентом телец Леви, является центральным звеном молекулярного патогенетического каскада, ведущего к накоплению в клетке нерастворимых белковых комплексов и прогрессирующей дегенерации соответствующей популяции нейронов при БП [2]. При БП также выявлено накопление гиперфосфорилированного тау-протеина, особенно в дофаминергических нейронах ствола мозга [36].

Основными генами, мутации в которых приводят к развитию аутосомно-доминантных форм БП, являются гены альфа-синуклеина (*SNCA*) и обогащенной лейциновыми повторами киназы-2 (*LRRK2*), тогда как гены паркина (*PARK2*), *DJ1* и *PINK1* связаны с аутосомно-рецессивной формой заболевания с ранним началом [35]. Повышение риска БП связано с мутациями в гене глюкоцереброзидазы (*GBA*), показана также ассоциация БП с полиморфизмами генов *MAPT* и *PICALM* [35, 37].

### **Нейрофизиологические изменения при БП и их зависимость от генетических факторов**

Для БП характерно умеренное повышение спектральной мощности медленноволновой активности тета-диапазона, а также увеличение мощности бета-активности по сравнению с нормой [6, 38]. Моторные нарушения при БП связаны с гиперсинхронной бета-активности в корково-подкорковых нейросетях, включающих базальные ядра. Такие нарушения, в частности, выявлены у больных БП – носителей мутаций в гене *PARK2* [39] с помощью имплантированных в субталамическое ядро электродов при проведении глубокой стимуляции мозга. Избыточная бета-активность уменьшается под влиянием дофаминергической терапии и глубокой стимуляции мозга. Экспериментальные данные свидетельствуют, что дефицит дофамина в nigrostriарной системе сопровождается гиперсинхронизацией бета-активности в нейросетях коры, базальных ядер и таламуса одновременно с характерными для БП двигательными нарушениями [40]. Глубокая стимуляция мозга, уменьшая эту синхронизацию, оказывает лечебный эффект [10].

Имеются данные об ассоциации полиморфизма *PICALM* rs3851179 с развитием БП [37]. Белковый продукт данного гена может влиять на опосредованный клатрином эндоцитоз NMDA рецепторов и NMDA-зависимую гибель дофаминергических нейронов [19]. Показано более значительное повышение бета-активности при нормальном старении у носителей неблагоприятного генотипа *PICALM GG* по сравнению с носителями, что может указывать на нейрофизиологические БП-подобные изменения, ассоциированные с данным генотипом [25].

В то же время, не во всех исследованиях при регистрации ЭЭГ или магнитоэнцефалографии (МЭГ) от поверхности головы и не во всех экспериментальных моделях БП найдено повышение бета-активности в базальных ядрах [38]. Оно отсутствует у мышей с повышенной экспрессией альфа-синуклеина; у таких мышей повышена тета- и дельта-активность [39].

Повышение тета-активности коррелирует с моторными нарушениями при БП [38]. Предполагается, что увеличение медленноволновой активности при БП во время бодрствования вызвано изменениями в нейросетях пирамидных клеток коры, базальных ганглиев и таламуса, возникающих вследствие функционального разобщения генераторов этих ритмов. Указанные нейросети участвуют в регуляции уровня бодрствования и активации коры. Сравнение показателей ЭЭГ с постмортальным уровнем альфа-синуклеина в мозге показало связь повышения спектральной дельта-мощности и снижения спектральной альфа-мощности, а также снижения доминирующей альфа-частоты с увеличением содержания альфа-синуклеина в задней поясной извилине [40].

В последние годы накапливаются сведения о важной роли системы пассивного режима работы мозга (СПРР) (default mode network) в деятельности мозга. Нейросети СПРР активны в состоянии спокойного бодрствования, и в структурах этой системы в покое отмечается тоническое повышение уровня метаболизма [41], а при целенаправленном поведении их активность снижается. Нейросети СПРР локализованы в нижне-теменных и медиальных лобно-височных отделах мозга, предклинье, задней и передней поясной извилине. У больных БП нарушена деактивация

заднего блока СПРР, включающего предклинье и заднюю часть поясной извилины и нарушена функциональная взаимосвязь между структурами СПРР [38, 41].

С помощью нейрофизиологических методов показано, что фактором снижения вербальной беглости (ВБ) у больных БП является уменьшение по сравнению с нормой церебральной активации по показателям десинхронизации альфа-ритма. В выполнении теста ВБ вовлечены немоторная фронтостриатная система [42]. Предполагается, что нарушение активации коры при выполнении когнитивных задач при БП может быть опосредовано дисфункцией дофаминергических систем мозга. Генерация альфа-ритма связана с активностью СПРР мозга, и выявленные нарушения десинхронизации альфа-активности могут быть связаны с нарушениями механизмов деактивации этой системы при когнитивных нагрузках у больных БП [41]. По нашим данным, такое снижение активации при когнитивной нагрузке при БП может быть выявлено также с помощью анализа УПП мозга. Дополнительным фактором, приводящим к резкому снижению реактивности этого показателя при нагрузке, вероятно, является снижение нейро-васкулярного сопряжения, наблюдающегося при БП и связанного с поражением голубого пятна [43].

Замедление основного ритма при БП нарастает с развитием когнитивной дисфункции [40]. Для БП, сопровождающейся деменцией, характерно замедление основного ритма ЭЭГ с увеличением дельта- и тета- и снижением альфа-активности по сравнению как с возрастной нормой, так и с БП без деменции [44]. Повышенная частота когнитивных расстройств при БП связана с генетическими факторами. Найдена связь мутаций *GBA* с развитием когнитивных расстройств при БП, в то время как для пациентов с мутациями *PARK2*, напротив, когнитивные нарушения не характерны [35]. Когнитивная дисфункция у недементных больных БП, по нашим данным и результатам других авторов, коррелирует с увеличением низкочастотной альфа-активности [38, 45]. Показано, что снижение частоты основного ритма ЭЭГ у больных БП без деменции является предиктором когнитивного снижения в последующие 5 лет [44].

Когнитивное снижение при БП также коррелирует со снижением амплитуды и повышением латентности когнитивных вызванных потенциалов P300 [46]. Найдена ассоциация генотипа *PICALM* rs3851179 с латентией когнитивного компонента P300 ВП при нормальном старении [12]. В основе такой ассоциации, вероятно, лежит зависимость от полиморфизма *PICALM* размера гиппокампа и толщины энторинальной коры, что может иметь значения для развития когнитивной дисфункции у носителей этого генотипа, в том числе и при БП.

Выявлено влияние *H1/H2* гаплотипа гена *MAPT* на степень когнитивного снижения у больных БП [47]. Ген *MAPT* кодирует тау-протеин, ассоциированный с микротрубочками. Он экспрессируется преимущественно в нейронах, являясь основой клеточного скелета и необходимым для аксонального транспорта. Обнаружено, что гаплотип *H1/H2* *MAPT* влияет на экспрессию и/или сплайсинг тау. При БП и в норме снижение коннективности фМРТ коррелировало с экспрессией гена *MAPT*, а между экспрессией гена *SNCA* и показателями коннективности корреляции не было [48]. Авторы связывают обнаруженную зависимость с влиянием тау на уязвимость функциональных нейросетей мозга при нейродегенерации.

Генотип *ApoE-ε4+*, являющийся фактором риска БА, повышает также риск когнитивных расстройств при БП. Этот генотип способствует накоплению не только Аβ, но и альфа-синуклеина в мозге [49].

На моделях БП у мышей с повышенной экспрессией альфа-синуклеина (*Thy1-aSyn*) показано нарушение ритма сон-бодрствование (столь типичное для пациентов с БП) и увеличение медленноволновой активности тета- и дельта-диапазона за месяцы до дебюта моторных нарушений [50]. Уровень дофамина в стриатуме меняется в соответствии с циркадианными ритмами, и поражение супрахиазмального ядра гипоталамуса нарушает этот ритм. Дофамин модулирует экспрессию «часовых» генов (*clock genes*) в дорзальном стриатуме и, в то же время, «часовые» гены влияют на активность дофаминергических нейронов в вентральных областях покрышки мозга [50].

Таким образом, влияние генетических факторов риска БП на нейрофизиологические механизмы развития заболевания обнаружено на всех стадиях БП. Эти механизмы включают нарушения регуляции сна и бодрствования, снижение церебральной активации при когнитивной нагрузке и деактивации СПРР, замедление информационных процессов и гиперсинхронизацию в корково-стриато-таламических системах, а также нарушение нейро-васкулярного сопряжения. Генетико-физиологические механизмы БП требуют дополнительного изучения.

### Патофизиологические механизмы болезни Гентингтона и их зависимость от генетических факторов

БГ — аутосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся хореическим гиперкинезом, когнитивными и психопатологическими расстройствами. В этиологии БГ основную роль играет увеличение числа CAG-повторов в гене *HTT* на хромосоме 4p16.3 [51]. БГ относят к группе полиглутаминовых болезней, для которых характерно формирование кодируемых триплетом CAG полиглутаминовых цепей в составе белков, что приводит к накоплению в нейронах амилоидоподобных комплексов [2, 3]. БГ может дебютировать в широком возрастном диапазоне, но чаще от 30 до 50 лет, и имеет неуклонно прогрессирующее течение. Число CAG-повторов коррелирует с возрастом начала заболевания и скоростью нарастания клинических расстройств [3, 52].

Хотя мутантный белок гентингтин экспрессируется в различных областях мозга, он вызывает развитие нейродегенерации преимущественно в неостриатуме, глубоких слоях коры, миндалинах и гиппокампе, причем структурные изменения возникают за несколько десятилетий до клинической манифестации БГ [3]. Генетическое тестирование позволяет выявлять носителей мутаций на преклинической стадии БГ, что создает возможности для ранней целенаправленной профилактики.

### Нейрофизиологические изменения при БГ, зависимость от мутаций в гене *HTT*

При БГ происходит селективная прогрессирующая потеря ГАМК-эргических нейронов стриатума и корковых интернейронов [2, 3]. В модельных экспериментах на животных показано, что дисфункция ГАМК-эргических нейронов стриатума и стриокортикальных систем играет ключевую роль в развитии ЭЭГ-нарушений при БГ [53].

Изменения ЭЭГ у больных БГ характеризуются значимым снижением спектральной мощности альфа-активности и повышением относительной спектральной мощности бета- и дельта-активности [53]. Снижение спектральной мощности альфа-активности и повышение мощности тета-активности связано со стадией деменции. Нами показано, что на доклинической стадии БГ наблюдается снижение спектральной мощности в узком частотном диапазоне 7–8 Гц на границе альфа- и тета-диапазонов [8]. Эти изменения затрагивают низкочастотный альфа-ритм, модуляция которого в большей мере связана с корково-подкорковыми системами (в частности, кортико-таламическими и кортико-стриатными) и могут быть связаны с селективной прогрессирующей потерей тормозных ГАМК-эргических нейронов стриатума и коры. Обнаружена корреляция нейрофизиологических изменений (разности относительной мощности 7–8 и 4–5) с числом повторов CAG в гене *HTT*, с баллом по шкале отягощенности заболеванием и возрастом предполагаемого дебюта БГ. У носителей мутаций в гене *HTT* показатели межполушарной когерентности были снижены в альфа- и бета-диапазонах по сравнению с нормой [8]. Эти результаты указывают на роль функционального разобщения полушарий в развитии когнитивной дисфункции на весьма ранних, латентных этапах патологического процесса.

Также на доклинической стадии БГ обнаружено снижение по сравнению с нормой активации левого полушария по показателям десинхронизации низкочастотной альфа-активности при выполнении теста вербальной беглости и снижение межполушарных различий активации коры во время этого теста [54]. У носителей мутаций в гене *HTT* снижение межполушарных различий десинхронизации альфа-активности во время решения этой когнитивной задачи коррелирует с низкой словесной продукцией, а также с повышением числа

повторов CAG в гене *HTT*, что позволяет также отнести такие изменения к эндофенотипам БГ. На доклинической стадии БГ снижается амплитуда компонента N2 событийно-связанных вызванных потенциалов в условиях подавления действия [55], причем эти изменения коррелируют со временем до клинической манифестации заболевания.

## Заключение

Таким образом, генетические факторы лежат в основе структурно-функциональных изменений мозга при развитии БА, БП и БГ. Часто найденные эмпирически, данные об ассоциации между определенным геном и развитием заболевания при дальнейших исследованиях позволяют получить новую информацию о ранее неизвестных механизмах влияния генов на структуру и функцию мозга при развитии нейродегенерации и старении. Вызванные генами отклонения могут быть выявлены с помощью нейрофизиологических методов, причём в ряде случаев методы дают уникальную возможность обнаружить изменения уже на доклинической стадии. Нейрофизиологические маркеры могут обладать свойствами эндофенотипов и быть использованы для ранней диагностики заболеваний. Результаты проведенных в этой области исследований имеют большое значение для разработки персонализированного подхода к профилактике и лечению возрастзависимых нейродегенеративных заболеваний.

**Благодарность.** Работа выполнена при частичной поддержке Российского научного фонда (проект №14-44-00077; исследование гена *PICALM* при БА и старении).

**Acknowledgements.** The work was partly supported by Russian Science Foundation (project 14-44-00077; study of the *PICALM* gene in AD and aging).

## Список литературы

- Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297 (5580): 353–356. DOI: 10.1126/science.1072994. PMID: 12130773.
- Иллариошкин С.Н. *Конформационные болезни мозга*. М.: Янус-К, 2002. 246 с.
- Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А. Болезнь Гентингтона. М.: АТМО, 2018. 472 р.
- Пирадов М.А., Супонева Н.А., Селиверстов Ю.А. и др. Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя. *Неврологический журнал* 2016; 21 (1): 4–12. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-4-12.
- Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор, 2003. 288 с.
- Babiloni C., Del Percio C., Lizio R. et al. Abnormalities of cortical neural synchronization mechanisms in subjects with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's diseases: an EEG study. *J Alzheimers Dis* 2017; 59: 339–358. DOI: 10.3233/JAD-160883. PMID: 28621693.
- Ponomareva N.V., Korovaitseva G.I., Rogaev E.I. EEG alterations in non-demented individuals related to apolipoprotein E genotype and to risk of Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 819–827. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.12.019. PMID: 17293007.
- Ponomareva N., Klyushnikov S., Abramychева N., Malina D. et al. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease. *J Neurol Sci* 2014; 344: 114–120. DOI: 10.1016/j.jns.2014.06.035. PMID: 25015843.
- Yamamoto K., Tanei Z.I., Hashimoto T. et al. Chronic optogenetic activation augments aβ pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Cell Rep* 2015; 11: 859–865. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.04.017. PMID: 25937280.
- Cole S.R., van der Meij R., Peterson E.J. et al. Nonsinusoidal beta oscillations reflect cortical pathophysiology in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2017; 37: 4830–4840. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2208-16.2017. PMID: 28416595.
- Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636–645. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.4.636. PMID: 12668349.

## References

- Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297 (5580): 353–356. DOI: 10.1126/science.1072994. PMID: 12130773.
- Illarioshkin S.N. *Konformatsionnye bolezni mozga* [Conformational diseases of the brain]. M.: Janus-K, 2002. 246 p. (in Russ.)
- Illarioshkin S.N., Klyushnikov S.A., Seliverstov Yu.A. *Bolezni' Geningtonga* [Huntington's disease]. M.: ATMO, 2018. 472 p. (in Russ.)
- Piradov M.A., Suponeva N.A., Seliverstov Yu.A. et al. [The opportunities of modern imaging methods in the study of spontaneous activity of the brain at rest]. *Neurological J* 2016; 21: 4–12. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-4-12. (in Russ.)
- Fokin V.F., Ponomareva N.V. *Energeticheskaya fiziologiya mozga* [Neuroenergetics and brain physiology]. M. Antidor, 2003. 288 p. (in Russ.)
- Babiloni C., Del Percio C., Lizio R. et al. Abnormalities of cortical neural synchronization mechanisms in subjects with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's diseases: an EEG study. *J Alzheimers Dis* 2017; 59: 339–358. DOI: 10.3233/JAD-160883. PMID: 28621693.
- Ponomareva N.V., Korovaitseva G.I., Rogaev E.I. EEG alterations in non-demented individuals related to apolipoprotein E genotype and to risk of Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 819–827. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.12.019. PMID: 17293007.
- Ponomareva N., Klyushnikov S., Abramychева N., Malina D. et al. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease. *J Neurol Sci* 2014; 344: 114–120. DOI: 10.1016/j.jns.2014.06.035. PMID: 25015843.
- Yamamoto K., Tanei Z.I., Hashimoto T. et al. Chronic optogenetic activation augments aβ pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Cell Rep* 2015; 11: 859–865. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.04.017. PMID: 25937280.
- Cole S.R., van der Meij R., Peterson E.J. et al. Nonsinusoidal beta oscillations reflect cortical pathophysiology in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2017; 37: 4830–4840. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2208-16.2017. PMID: 28416595.
- Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636–645. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.4.636. PMID: 12668349.

12. Пономарева Н.В., Андреева Т.В., Протасова М.А. и др. Генетическая ассоциация гена предрасположенности к болезни Альцгеймера PICALM с показателями когнитивных словух вызванных потенциалов при старении. *Биохимия* 2018; 83 (9): 1075–1082. DOI: 10.1134/S0006297918090092.
13. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. *Деменции. Руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 264 с.
14. Рogaев Е.И. Генетические факторы и полигенная модель болезни Альцгеймера. *Генетика* 1999; 35 (11): 1558–1571. PMID: 10624576.
15. Saunders A.M., Strittmatter W.J., Schmechel D. et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1467–1472. DOI: 10.1212/WNL.43.8.1467. PMID: 8350998.
16. Harold D., Abraham R., Hollingworth P. et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1088–1093. DOI: 10.1038/ng.440. PMID: 19734902.
17. Lambert J.C., Heath S., Even G. et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1094–1099. DOI: 10.1038/ng.439. PMID: 19734903.
18. Голеникина С.А., Гольцов А.Ю., Кузнецова И.Л. и др. Полиморфизм гена кластерина (CLU/APOJ) при болезни Альцгеймера и в норме в российских популяциях. *Молекулярная биология* 2010; 44 (4): 620–626. PMID: 20873220.
19. Xu W., Tan L., Yu J.T. The role of PICALM in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2015; 52: 399–413. DOI: 10.1007/s12035-014-8878-3. PMID: 25186232.
20. Ishii R., Canuet L., Aoki Y. et al. Healthy and pathological brain aging: from the perspective of oscillations, functional connectivity, and signal complexity. *Neuropsychobiology* 2017; 75: 151–161. DOI: 10.1159/000486870. PMID: 29466802.
21. Imfeld P., Bodmer M., Schuerch M. et al. Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: a population-based nested case-control analysis. *Epilepsia* 2013; 54: 700–707. DOI: 10.1111/epi.12045. PMID: 23215680.
22. Palop J.J., Mucke L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 435–440. DOI: 10.1001/archneurol.2009.15. PMID: 19204149.
23. Ochoa J.F., Alonso J.F., Duque J.E. et al. Precuneus failures in subjects of the PSEN1 E280A family at risk of developing Alzheimer's disease detected using quantitative electroencephalography. *J Alzheimers Dis* 2017; 58: 1229–1244. DOI: 10.3233/JAD-161291. PMID: 28550254.
24. Пономарева Н.В., Фокин В.Ф., Селезнева Н.Д. Церебральная дисфункция у лиц, генетически предрасположенных к болезни Альцгеймера. *Вестник РАМН* 1999; 1: 16–20. PMID: 10078057.
25. Ponomareva N.V., Andreeva T.V., Protasova M.S. et al. Quantitative EEG during normal aging: association with the Alzheimer's disease genetic risk variant in PICALM gene. *Neurobiol Aging* 2017; 51: 177.e1–177.e8. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.010. PMID: 28073586.
26. Jin N., Lipponen A., Koivisto H. et al. Increased cortical beta power and spike-wave discharges in middle-aged APP/PS1 mice. *Neurobiol Aging* 2018; 71: 127–141. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.009. PMID: 30138766.
27. Ponomareva N., Andreeva T., Protasova M. et al. Age-dependent effect of Alzheimer's risk variant of CLU on EEG alpha rhythm in non-demented adults. *Front Aging Neurosci* 2013; 5: 86. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00086. PMID: 24379779.
28. Moretti D.V., Prestia A., Fracassi C. et al. Specific EEG changes associated with atrophy of hippocampus in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2012; 2012: 253153. DOI: 10.1155/2012/253153. PMID: 22506130.
29. Golob E.J., Ringman J.M., Irimajiri R. et al. Cortical event-related potentials in preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology* 2009 17; 73: 1649–1655. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c1de77. PMID: 19917987.
30. Braverman E.R., Blum K., Hussman K.L. et al. Evoked potentials and memory/cognition tests validate brain atrophy as measured by 3T MRI (NeuroQuant) in cognitively impaired patients. *PLoS One* 2015; 10, e0133609. DOI: 10.1371/journal.pone.0133609. PMID: 26244349.
31. Пономарева Н.В., Андреева Т.А., Протасова М.С. и др. Асимметричная активация мозга при когнитивной нагрузке и ее зависимость от генотипов аполипопротеина E и кластерина, связанных с предрасположенностью к болезни Альцгеймера. В кн.: *Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность*. М., 2012: 156–161.
32. Filippini N., Ebmeier K.P., MacIntosh B.J. et al. Differential effects of the APOE genotype on brain function across the lifespan. *Neuroimage* 2011; 54: 602–610. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.009. PMID: 20705142.
33. Bakker A., Albert M.S., Krauss G. et al. Response of the medial temporal lobe network in amnesic mild cognitive impairment to therapeutic intervention assessed by fMRI and memory task performance. *Neuroimage Clin* 2015; 7: 688–698. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.02.009. PMID: 25844322.
34. Wu J.W., Hussaini S.A., Bastille I.M. et al., Neuronal activity enhances tau propagation and tau pathology in vivo. *Nat Neurosci* 2016; 19: 1085–1092. DOI: 10.1038/nn.4328. PMID: 27322420.
35. Zeng X.-S., Geng W.-S., Jia J.-J. et al. Cellular and molecular basis of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 109. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00109. PMID: 29719505.
36. Zhang X., Gao F., Wang D. et al. Tau pathology in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2018; 9: 809. DOI: 10.3389/fneur.2018.00809. PMID: 30333786.
12. Ponomareva N.V., Andreeva T.V., Protasova M.A. et al. [Genetic association between Alzheimer's disease risk variant of the PICALM gene and auditory event-related potentials in aging]. *Biochemistry (Moscow)* 2018; 83 (9): 1075–1082. (in Russ.)
13. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. et al. *Dementia. A guide for physicians*. M.: MEDPress-Inform 2013; 264p. (in Russ.)
14. Rogaev E.I. Genetic factors and polygenic model of Alzheimer's disease. *Genetika* 1999; 35 (11): 1558–1571. PMID: 10624576. (in Russ.)
15. Saunders A.M., Strittmatter W.J., Schmechel D. et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1467–1472. DOI: 10.1212/WNL.43.8.1467. PMID: 8350998.
16. Harold D., Abraham R., Hollingworth P. et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1088–1093. DOI: 10.1038/ng.440. PMID: 19734902.
17. Lambert J.C., Heath S., Even G. et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1094–1099. DOI: 10.1038/ng.439. PMID: 19734903.
18. Golenkina S.A., Goltsov A.Yu., Kuznetsova I.L. et al. Clusterin gene polymorphism (CLU/APOJ) in Alzheimer's disease and normal in Russian populations. *Mol Biol* 2010; 44: 620–626. PMID: 20873220. (in Russ.)
19. Xu W., Tan L., Yu J.T. The role of PICALM in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2015; 52: 399–413. DOI: 10.1007/s12035-014-8878-3. PMID: 25186232.
20. Ishii R., Canuet L., Aoki Y. et al. Healthy and pathological brain aging: from the perspective of oscillations, functional connectivity, and signal complexity. *Neuropsychobiology* 2017; 75: 151–161. DOI: 10.1159/000486870. PMID: 29466802.
21. Imfeld P., Bodmer M., Schuerch M. et al. Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: a population-based nested case-control analysis. *Epilepsia* 2013; 54: 700–707. DOI: 10.1111/epi.12045. PMID: 23215680.
22. Palop J.J., Mucke L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 435–440. DOI: 10.1001/archneurol.2009.15. PMID: 19204149.
23. Ochoa J.F., Alonso J.F., Duque J.E. et al. Precuneus failures in subjects of the PSEN1 E280A family at risk of developing Alzheimer's disease detected using quantitative electroencephalography. *J Alzheimers Dis* 2017; 58: 1229–1244. DOI: 10.3233/JAD-161291. PMID: 28550254.
24. Ponomareva N.V., Fokin V.F., Selezneva N.D. [Cerebral dysfunction in individuals genetically predisposed to Alzheimer's disease]. *Vest Ross Akad Med Nauk* 1999; 1: 16–20. PMID: 10078057. (in Russ.)
25. Ponomareva N.V., Andreeva T.V., Protasova M.S. et al. Quantitative EEG during normal aging: association with the Alzheimer's disease genetic risk variant in PICALM gene. *Neurobiol Aging* 2017; 51: 177.e1–177.e8. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.010. PMID: 28073586.
26. Jin N., Lipponen A., Koivisto H. et al. Increased cortical beta power and spike-wave discharges in middle-aged APP/PS1 mice. *Neurobiol Aging* 2018; 71: 127–141. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.009. PMID: 30138766.
27. Ponomareva N., Andreeva T., Protasova M. et al. Age-dependent effect of Alzheimer's risk variant of CLU on EEG alpha rhythm in non-demented adults. *Front Aging Neurosci* 2013; 5: 86. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00086. PMID: 24379779.
28. Moretti D.V., Prestia A., Fracassi C. et al. Specific EEG changes associated with atrophy of hippocampus in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2012; 2012: 253153. DOI: 10.1155/2012/253153. PMID: 22506130.
29. Golob E.J., Ringman J.M., Irimajiri R. et al. Cortical event-related potentials in preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology* 2009 17; 73: 1649–1655. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c1de77. PMID: 19917987.
30. Braverman E.R., Blum K., Hussman K.L. et al. Evoked potentials and memory/cognition tests validate brain atrophy as measured by 3T MRI (NeuroQuant) in cognitively impaired patients. *PLoS One* 2015; 10, e0133609. DOI: 10.1371/journal.pone.0133609. PMID: 26244349.
31. Ponomareva N.V., Andreeva T.A., Protasova M.S. et al. [Asymmetric brain activation in cognitive load and its dependence on genotypes of apolipoprotein E and clusterin related with predisposition to Alzheimer's disease]. In: *[Functional interhemispheric asymmetry and plasticity]*. M., 2012: 156–161. (in Russ.)
32. Filippini N., Ebmeier K.P., MacIntosh B.J. et al. Differential effects of the APOE genotype on brain function across the lifespan. *Neuroimage* 2011; 54: 602–610. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.009. PMID: 20705142.
33. Bakker A., Albert M.S., Krauss G. et al. Response of the medial temporal lobe network in amnesic mild cognitive impairment to therapeutic intervention assessed by fMRI and memory task performance. *Neuroimage Clin* 2015; 7: 688–698. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.02.009. PMID: 25844322.
34. Wu J.W., Hussaini S.A., Bastille I.M. et al., Neuronal activity enhances tau propagation and tau pathology in vivo. *Nat Neurosci* 2016; 19: 1085–1092. DOI: 10.1038/nn.4328. PMID: 27322420.
35. Zeng X.-S., Geng W.-S., Jia J.-J. et al. Cellular and molecular basis of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 109. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00109. PMID: 29719505.
36. Zhang X., Gao F., Wang D. et al. Tau pathology in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2018; 9: 809. DOI: 10.3389/fneur.2018.00809. PMID: 30333786.

37. Santos-Reboucas C.B., Goncalves A.P., Dos Santos J.M. et al. rs3851179 polymorphism at 5' to the *PICALM* gene is associated with Alzheimer's and Parkinson's diseases in Brazilian population. *Neuromolecular Med* 2017; 19: 293–299. DOI: 10.1007/s12017-017-8444-z. PMID: 28567584.
38. Stoffers D., Bosboom J.L., Deijen J.B. et al. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. *Brain* 2007; 130 (Pt 7): 1847–1860. DOI: 10.1093/brain/awm034. PMID: 17412733.
39. Moll C.K., Buhmann C., Gulberti A. et al. Synchronized cortico-subthalamic beta oscillations in Parkin-associated Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 2241–2243. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.008. PMID: 25891422.
40. Caviness J.N., Lue L.F., Hentz J.G. et al. Cortical phosphorylated  $\alpha$ -Synuclein levels correlate with brain wave spectra in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016; 1012–1019. DOI: 10.1002/mds.26621. PMID: 27062301.
41. Tahmasian M., Eickhoff S.B., Giehl K. et al. Resting-state functional reorganization in Parkinson's disease: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Cortex* 2017; 92: 119–138. DOI: 10.1016/j.cortex.2017.03.016. PMID: 28467917.
42. Polito C., Berti V., Ramat S. et al. Interaction of caudate dopamine depletion and brain metabolic changes with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 206.e29–39. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.004. PMID: 20961661.
43. Bekar L.K., Wei H.S., Nedergaard M. The locus coeruleus-norepinephrine network optimizes coupling of cerebral blood volume with oxygen demand. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32: 2135–2145. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.115. PMID: 22872230.
44. Klassen B.T., Hentz J.G., Shill H.A. et al. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology* 2011; 77: 118–124. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318224af8d. PMID: 21633128.
45. Малина Д.Д., Дикевич Е.А., Федотова Е.Ю., Пономарева Н.В. Альфа-активность ЭЭГ и когнитивные функции у больных с болезнью Паркинсона. В кн.: *Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга*. М., 2010: 584–587.
46. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol* 2007; 118: 2128–2148. PMID: 17573239.
47. Morley J.F., Xie S.X., Hurtig H.I. et al., Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 512–518. DOI: 10.1002/mds.24946. PMID: 22344634.
48. Rittman T., Rubinov M., Vértes P.E. et al. Regional expression of the MAPT gene is associated with loss of hubs in brain networks and cognitive impairment in Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Neurobiol Aging* 2016; 48: 153–160. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.001. PMID: 27697694.
49. Dickson D.W., Heckman M.G., Murray M.E. et al. APOE  $\epsilon$ 4 is associated with severity of Lewy body pathology independent of Alzheimer pathology. *Neurology* 2018; 91: e1182–e1195. DOI: 10.1212/WNL.00000000000006212. PMID: 30143564.
50. Videnovic A., Golombek D. Circadian dysregulation in Parkinson's disease. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms* 2017; 2: 53–58. DOI: 10.1016/j.nbscr.2016.11.001. PMID: 28713867.
51. The Huntington's disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971–983. DOI:10.1016/0092-8674(93)90585-E. PMID: 8458085.
52. Illarionovskii S.N., Igarashi S., Onodera O. et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann Neurol* 1994; 36: 630–635. PMID: 7944295.
53. Nguyen L., Bradshaw J.L., Julie C. et al. Electrophysiological measures as potential biomarkers in Huntington's disease: review and future directions. *Brain Res Rev* 2010; 64: 177–194. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2010.03.004. PMID: 20381528.
54. Пономарева Н.В., Ключников С.А., Абрамычева Н.Ю. и др. Изменение нейрофизиологических паттернов активации мозга при когнитивной нагрузке на преклинической стадии болезни Гентингтона. В кн.: *Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная межполушарная асимметрия, пластичность, нейродегенерация*. М.: Научный мир, 2014: 983–989. (in Russ.)
55. Beste C., Stock A.K., Ness V. et al. A novel cognitive-neurophysiological state biomarker in premanifest Huntington's disease validated on longitudinal data. *Sci Rep* 2013; 3: 1797. DOI: 10.1038/srep01797. PMID: 23652721.
37. Santos-Reboucas C.B., Goncalves A.P., Dos Santos J.M. et al. rs3851179 polymorphism at 5' to the *PICALM* gene is associated with Alzheimer's and Parkinson's diseases in Brazilian population. *Neuromolecular Med* 2017; 19: 293–299. DOI: 10.1007/s12017-017-8444-z. PMID: 28567584.
38. Stoffers D., Bosboom J.L., Deijen J.B. et al. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. *Brain* 2007; 130 (Pt 7): 1847–1860. DOI: 10.1093/brain/awm034. PMID: 17412733.
39. Moll C.K., Buhmann C., Gulberti A. et al. Synchronized cortico-subthalamic beta oscillations in Parkin-associated Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 2241–2243. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.008. PMID: 25891422.
40. Caviness J.N., Lue L.F., Hentz J.G. et al. Cortical phosphorylated  $\alpha$ -Synuclein levels correlate with brain wave spectra in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016; 1012–1019. DOI: 10.1002/mds.26621. PMID: 27062301.
41. Tahmasian M., Eickhoff S.B., Giehl K. et al. Resting-state functional reorganization in Parkinson's disease: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Cortex* 2017; 92: 119–138. DOI: 10.1016/j.cortex.2017.03.016. PMID: 28467917.
42. Polito C., Berti V., Ramat S. et al. Interaction of caudate dopamine depletion and brain metabolic changes with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 206.e29–39. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.004. PMID: 20961661.
43. Bekar L.K., Wei H.S., Nedergaard M. The locus coeruleus-norepinephrine network optimizes coupling of cerebral blood volume with oxygen demand. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32: 2135–2145. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.115. PMID: 22872230.
44. Klassen B.T., Hentz J.G., Shill H.A. et al. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology* 2011; 77: 118–124. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318224af8d. PMID: 21633128.
45. Malina D.D., Dikevich E.A., Fedotova E.Yu., Ponomareva N.V. [Alpha EEG activity and cognitive function in patients with Parkinson's disease]. In: [Modern areas of research of functional interhemispheric asymmetry and plasticity of the brain] M., 2010: 584–587. (in Russ.)
46. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol* 2007; 118: 2128–2148. PMID: 17573239.
47. Morley J.F., Xie S.X., Hurtig H.I. et al., Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 512–518. DOI: 10.1002/mds.24946. PMID: 22344634.
48. Rittman T., Rubinov M., Vértes P.E. et al. Regional expression of the MAPT gene is associated with loss of hubs in brain networks and cognitive impairment in Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Neurobiol Aging* 2016; 48: 153–160. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.001. PMID: 27697694.
49. Dickson D.W., Heckman M.G., Murray M.E. et al. APOE  $\epsilon$ 4 is associated with severity of Lewy body pathology independent of Alzheimer pathology. *Neurology* 2018; 91: e1182–e1195. DOI: 10.1212/WNL.00000000000006212. PMID: 30143564.
50. Videnovic A., Golombek D. Circadian dysregulation in Parkinson's disease. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms* 2017; 2: 53–58. DOI: 10.1016/j.nbscr.2016.11.001. PMID: 28713867.
51. The Huntington's disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971–983. DOI:10.1016/0092-8674(93)90585-E. PMID: 8458085.
52. Illarionovskii S.N., Igarashi S., Onodera O. et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann Neurol* 1994; 36: 630–635. PMID: 7944295.
53. Nguyen L., Bradshaw J.L., Julie C. et al. Electrophysiological measures as potential biomarkers in Huntington's disease: review and future directions. *Brain Res Rev* 2010; 64: 177–194. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2010.03.004. PMID: 20381528.
54. Ponomareva N.V., Klyushnikov S.A., Abramychева N.Yu. et al. [Changes in the neurophysiological patterns of brain activation during cognitive load at the preclinical stage of Huntington's disease]. In: [Fundamental problems of neuroscience: functional hemispheric asymmetry, plasticity, neurodegeneration] M.: Scientific world, 2014: 983–989. (in Russ.)
55. Beste C., Stock A.K., Ness V. et al. A novel cognitive-neurophysiological state biomarker in premanifest Huntington's disease validated on longitudinal data. *Sci Rep* 2013; 3: 1797. DOI: 10.1038/srep01797. PMID: 23652721.

**Информация об авторах:** Пономарева Н.В. – д.м.н., зав. лаб. возрастной физиологии мозга Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Фокин Виталий Федорович – д.б.н., проф., г.н.с. лаб. возрастной физиологии мозга Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Рогаев Евгений Иванович – д.б.н., проф., рук. отдела геномики и генетики человека ИОГен РАН; зав. каф. генетики биологического факультета, рук. Центра генетики и генетических технологий МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; профессор Научно-исследовательского нейropsychиатрического института Брудника (Отдел психиатрии), Университет Массачусетской Медицинской Школы, Ворчестер, США;  
Иллариошкин Сергей Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, рук. Отдела исследований мозга. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Natalya V. Ponomareva, D.Sci. (Med.), Head of Laboratory of age-related brain physiology, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Vitaliy F. Fokin, D.Sci. (Biol.), Prof., principal researcher, Laboratory of age-related brain physiology, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Evgeny I. Rogayev, D.Sci. (Biol.), Prof., Head of Department of Genomics and Human Genetics, Vavilov Institute of General Genetics RAS; Head of Department of Genetics, and Head of Center of Genetics and Genetic Technologies, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; Professor of Brudnick Neuropsychiatric Research Institute, Department of Psychiatry, University of Massachusetts Medical School, Worcester, USA;  
Sergey N. Illarioshkin, Corresp. Member of RAS, D.Sci. (Biol.), Prof., Deputy Director for Research, Head of Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

# Методы иммуногистохимии и компьютерной морфометрии – перспективные инструменты в изучении патогенетических закономерностей нейродегенеративных процессов

Р.М. Худерков, В.Н. Сальков, Д.Н. Воронков

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*Современные методы иммуногистохимии и компьютерной морфометрии дают богатые возможности для изучения патогенетических закономерностей процесса нейродегенерации, происходящего при физиологическом старении мужчин и женщин, а также при моделировании болезней Паркинсона и Гентингтона у экспериментальных животных. Трехмерная реконструкция компактной части черной субстанции мозга человека и мозга крысы выявила как общие черты в их организации (гетерогенность структур), так и различия в количественных морфохимических показателях, обуславливающих их видоспецифические характеристики. При моделировании болезни Гентингтона с помощью нейротоксина 3-нитропропионовой кислоты (3-НПК) была показана не только гибель нейронов стриатума и снижение его дофаминергической иннервации, но и повреждение астроцитов со снижением в них экспрессии глутаминсинтазы, что может увеличивать содержание внеклеточного глутамата. Последний, наряду с прямым блокирующим действием 3-НПК на сукцинатдегидрогеназу, является одним из факторов формирования нейродегенеративных изменений в стриатуме. При моделировании болезни Паркинсона была показана важная роль нейроглии в нейродегенеративном процессе: выявлено, что активированная астроглия выполняет не только деструктивную, но и нейропротекторную функцию, что может служить основой для разработки соответствующих методов фармакологической коррекции, направленных на регуляцию функций глиальных клеток.*

**Ключевые слова:** мозг человека, мозг крысы, черная субстанция, нейроны, нейроглия, иммуногистохимия, морфометрия, 3D реконструкция.

**Адрес для корреспонденции:** 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5. Отдел исследований мозга ФГБНУ НЦН. E-mail: golfbrain@yandex.ru. Худерков Р.М.

**Для цитирования:** Худерков Р.М., Сальков В.Н., Воронков Д.Н. Методы иммуногистохимии и компьютерной морфометрии – перспективные инструменты в изучении патогенетических закономерностей нейродегенеративных процессов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 55–59.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.7

## Methods of immunohistochemistry and computerized morphometry as promising tools in the study of pathogenic patterns of neurodegenerative processes

Rudolf M. Khudoerkov, Vladimir N. Salkov, Dmitry N. Voronkov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*Modern methods of immunohistochemistry and computer morphometry provide powerful possibilities for the study of pathogenetic patterns of neurodegeneration process occurring in physiological aging of men and women, as well as in experimental animals on modeling of Parkinson's and Huntington's diseases. Three-dimensional reconstruction of the substantia nigra pars compacta of the human and rat brains revealed both common features in their organization (heterogeneity of structures) and differences in quantitative morphochemical parameters determining their species-specific characteristics. On modeling of the Huntington's disease with the neurotoxin 3-nitropropionic acid (3-NPA), it was shown not only the death of neurons in the striatum and a decrease in its dopaminergic innervation, but also dysfunction of astrocytes with reduced expression of glutamine synthase that can increase the extracellular content of glutamate. The latter, along with direct succinate dehydrogenase-blocking action of 3-NPA, is one of the factors leading to neurodegenerative changes in the striatum. On modeling of Parkinson's disease, the important role of neuroglia in the neurodegenerative process was shown: it was found that activated astroglia had not only destructive, but also neuroprotective functions, which may serve the basis for the development of respective methods of pharmacological correction directed at regulation of the of glial cell functions.*

**Keywords:** human brain, rat brain, substantia nigra, neuron, neuroglia, immunohistochemistry, morphometry, 3D reconstruction.

**For correspondence:** 105064, Russia, Moscow, per. Obukha, 5, Department for Brain Research, Research Center of Neurology. E-mail: rolfbraint@yandex.ru. Khudoerov R.M.

**For citation:** Khudoerov R.M., Salkov V.N., Voronkov D.N. [Methods of immunohistochemistry and computerized morphometry as promising tools in the study of pathogenic patterns of neurodegenerative processes]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 55–59 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.7

Одной из актуальных задач современной неврологии является раскрытие патогенетических закономерностей, лежащих в основе возникновения и прогрессирования социально значимых нейродегенеративных заболеваний, к числу которых относятся болезни Паркинсона, Альцгеймера, Гентингтона, лобно-височная деменция и др. Этиология и патогенез этих заболеваний, несмотря на значительный объем проводимых исследований [1, 3, 7], до конца не изучены и, следовательно, не выяснены причины повышенной и избирательной уязвимости определенных структур головного мозга. В частности, не выяснены особенности взаимоотношений нейронов и нейроглии, при том что последняя, как известно, создает не только метаболическую среду, поддерживающую функцию нейронов, но и участвует вместе с ними в проведении нервного возбуждения [3, 4]. Недостаточно изучена и пространственная 3D организация поражаемых структур на микроанатомическом и клеточном уровнях, что требует привлечения для исследований современных методов компьютерной морфометрии и иммуногистохимии.

Целью нашей многолетней работы было продемонстрировать возможности иммуногистохимии и компьютерной морфометрии при изучении патогенетических закономерностей таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Паркинсона (БП) и болезнь Гентингтона (БГ) на клинико-морфологическом и экспериментальном материале.

С помощью иммуногистохимических методов – иммуноферментного исследования и методов флуоресцентного множественного мечения – количественно и качественно оценивали динамику и характер нейродегенерации, а также выявляли молекулярные маркеры патологических изменений нейронов и нейроглии в аутопсийном головном мозге человека и мозге экспериментальных животных. На материале нигростриатных образований мозга людей среднего, пожилого и старческого возраста (контрольная группа без неврологической симптоматики) изучали взаимосвязь микроанатомической и клеточной организации черной субстанции (ЧС) с процессом нейродегенерации.

Нейродегенерацию у крыс линии Вистар моделировали с использованием классических нейротоксинов: паркинсонизм – с помощью нейротоксина 6-гидроксидофамина (6-OHDA) и пестицидов – ротенона и параквата, а болезнь Гентингтона – с помощью нейротоксина 3-нитропропионовой кислоты (3-НПК).

Нейродегенерацию изучали в структурах ЧС и стриатума, используя широкий набор методов компьютерной морфометрии [2] и количественно оценивая интенсивность иммуноокрашивания; подсчитывалось число нейронов и нейроглии, определились их форма и плотность распределения. Для выявления дофаминергических и норадренергических нейронов использовали кроличьи поликлональ-

ные антитела к тирозингидроксилазе (ТирГд – фермент синтеза дофамина) или транспортеру дофамина (DAT). Для выявления глиальных клеток и оценки их структурно-функциональных изменений использовали антитела к кислому глиофибрилярному белку (GFAP), входящему в состав промежуточных филаментов цитоскелета астроцитов, к глутаминсинтетазе (GS) – ферменту глутамин-глутаматного цикла, локализованному в глиальных клетках, в том числе в астроцитах, а также к аквапорину-4 (AQP4) – астроцитарному белку водных каналов, обеспечивающих транспорт воды. Для выявления дегенерирующих нейронов использовали флуоресцентный краситель FluoroJade B.

Для тонкой оценки пространственной организации ЧС мозга человека и мозга крысы (микроанатомической и клеточной) методами компьютерной морфометрии создавали трехмерную реконструкцию компактной её части, основываясь на оценке иммуногистохимической локализации ТирГд – маркера дофаминовых нейронов. Результаты обрабатывали статистически с помощью программ IBM SPSS или StatSoft Statistica 6.0. Пространственное распределение клеточных элементов оценивали по плотности их расположения и на основании построения диаграмм Вороного (программы Leica Qwin и Ка-Ме).

Проведенное нами морфометрическое исследование компактной части ЧС головного мозга (аутопсийный материал) у лиц среднего, пожилого и старческого возраста показало, что по мере физиологического старения плотность расположения дофаминовых нейронов наиболее выражено (на 24–28%) уменьшалась в сегментах вентральной области, которая, по данным литературы [6, 10], теряет больше всего нейронов при БП. В отличие от БП, при которой основная масса нигральных дофамин-продуцирующих клеток погибает на протяжении первых 3–5 лет заболевания [5], при естественной инволюции их гибель протекает по типу длительной и достаточно «мягкой» по своей интенсивности неспецифической реакции нервной ткани. Об этом свидетельствует и установленная нами стабильность показателя плотности расположения нейроглии, содержащей S100-протеин, что совпадает с данными литературы [9] и может служить подтверждением постепенности развивающихся изменений.

При исследовании гендерных особенностей клеточной организации ЧС у лиц старческого возраста нами обнаружено, что как у мужчин, так и у женщин показатели плотности расположения нейронов, нейроглии и размеры тел нейронов в вентральной области больше, чем в дорсальной; при сопоставлении же одноименных областей ЧС выяснилось, что в дорсальной области у женщин по сравнению с мужчинами нейроны были крупнее на 12%, а глиальный индекс – выше на 11%. Гендерные различия в структурной организации ЧС позволяют предположить, что у женщин дорсальная область ЧС более устойчива к инволюции, чем у мужчин.



Триггеры дегенеративного процесса в дофаминергических нейронах ЧС весьма многообразны, причем одним из важных патогенетических факторов признается накопление  $Fe^{3+}$ . Нами были обнаружены железосодержащие соединения в нейронах и олигодентроцитах ЧС у лиц старческого возраста. Принимая во внимание, что соединения  $Fe^{3+}$  формируют комплекс с нейромеланином [12], активирующий микроглию и запускающий патохимический каскад БП, выявленные изменения у пожилых помогают уточнить, за счет каких механизмов эта категория лиц формирует группу повышенного риска по БП.

Знание микроанатомической и клеточной организации ЧС важно не только при исследовании мозга человека в норме и при развитии патологии «паркинсонического» типа, но и при работе с мелкими лабораторными животными, являющимися основными объектами экспериментального моделирования. При построении пространственной организации ЧС, основываясь на иммуногистохимической локализации ТирГД, мы использовали методы объемной реконструкции, разработанные на основе компьютерной морфометрии. Было обнаружено, что ЧС мозга человека занимает объем в среднем около  $9,85 \text{ мм}^3$  и имеет выраженную морфохимическую гетерогенность. Ее основные области, дорсальная и вентральная, существенно различались между собой по ряду морфометрических показателей (рис. 1). Так, вентральная область по сравнению с дорсальной была больше по объему на 38%, по плотности расположения нейронов – на 85%, по величине нейронов – на 12%. У крыс линии Вистар морфологический объем ЧС был в 10 раз меньше, чем у человека, при этом соотношение структур было совсем иным. У крыс вентральная область ЧС по сравнению с дорсальной была в 7 раз меньше по объему, в 3 раза меньше по плотности расположения нейронов и на 16% меньше по размерам нейронов. Таким образом, трехмерная реконструкция компактной части ЧС мозга человека и мозга крысы выявила как общие черты ее организации (гетерогенность структур), так и различия в количественных морфохимических показателях, обуславливающих их видоспецифические особенности.

На основании проведенных исследований можно заключить, что морфохимические характеристики компактной части ЧС, выявляемые у представителей филогенетически разных видов, в частности, грызунов, необходимо с большой осторожностью интерпретировать при сопоставительном анализе с мозгом человека.

В компактной и ретикулярной частях ЧС и стриатуме мозга интактных крыс методами компьютерной морфометрии изучали форму и размеры астроцитов (рис. 2), выявляемых иммуногистохимически по реакции на GFAP и глиоспецифические белки – глутаминсинтазу и аквапорин-4. Было обнаружено, что астроциты nigrostriatalной системы нейрохимически и морфологически неоднородны: наибольшее их количество выявляется в ретикулярной части ЧС и стриатуме, имеющих мощные ГАМК- и глутаматергические входы. В компактной части ЧС, имеющей высокую плотность расположения нейронов, число GFAP-позитивных астроцитов с небольшим числом отростков невелико; здесь насчитывается и меньше астроцитов, содержащих глутаминсинтазу, и астроцитов со сниженной экспрессией аквапорина, что свидетельствует о меньшей выраженности глиоваскулярных и глионейрональных контактов в компактной части ЧС по сравнению с ретикулярной. На основании анализа разнородности астроцитарной

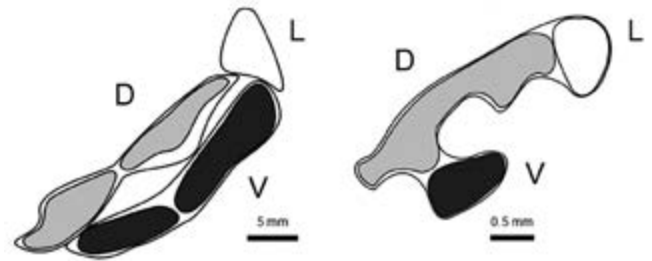


Рис. 1. Схемы пространственной организации ЧС мозга человека (слева) и мозга крысы (справа), составленные по данным трехмерной реконструкции. Обозначения областей ЧС: D – дорсальная, L – латеральная, V – вентральная

Fig. 1. Patterns of spatial organization of the substantia nigra of human (A) and rat (B) brain obtained from the data of 3D reconstruction. Substantia nigra regions: D – dorsal, L – lateral, V – ventral

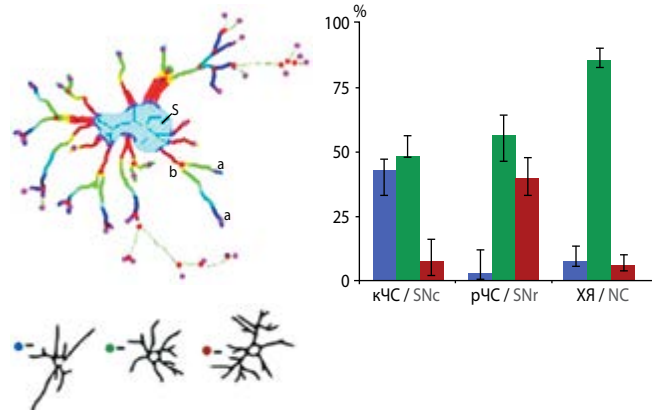


Рис. 2. Оценка морфометрических показателей разных типов астроцитов, отличающихся по форме, в структурах nigrostriatalной системы мозга крысы.

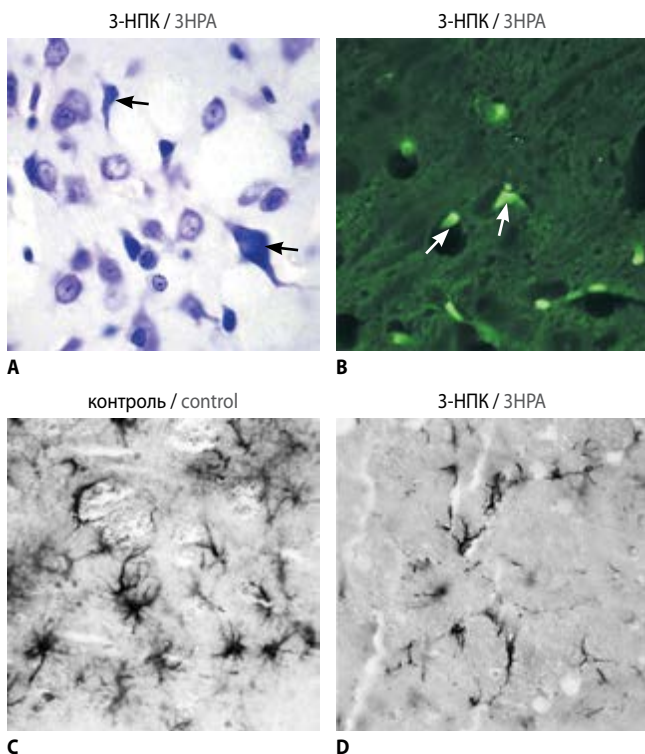
Слева – компьютерный анализ отростков астроцита: а – вершины отростков (позволяют подсчитывать их количество), b – место ветвления отростка (оценка степени его разветвленности), S – площадь тела астроцита. Протяженность сегментов отростков показана разными цветами. Справа – диаграмма процентного соотношения отростков трех типов астроцитов, выявляемых в ЧС и хвостатом ядре мозга крысы. Обозначения: кЧС – компактная часть ЧС, рЧС – ретикулярная часть ЧС, ХЯ – хвостатое ядро

Fig. 2. Assessment of morphometric parameters of various-type astrocytes differing by the form in the nigro-striatal system of the rat brain.

Left – computer analysis of the astrocyte processes; a – tops of the processes (allow to count their quantity), b – site of the process embranchment (assessment of the degree of its embranchment), S – the astrocyte body. The lengths of segments of the processes are shown by different colors. Right – the diagram of percentage of the processes of the three types of astrocytes seen in the substantia nigra and the nucleus caudatus of the rat brain. SNc – pars compacta of the substantia nigra, SNr – pars reticulata of the substantia nigra, NC – nucleus caudatus

популяции в nigrostriatalной системе нами была предложена классификация астроцитов, разделяющая их на три группы, в зависимости от формы отростков.

Глиальную реакцию при моделировании паркинсонизма оценивали у крыс линии Вистар на трех токсических моделях: при интранигральном введении нейротоксина 6-OHDA и при длительном системном введении животного пестицидов – ротенона и параквата. Обнаружили, что характеристики отростков астроцитов, а, следовательно, их взаимодействие с нейронами, изменяются по-разному в зависимости от использованных экспериментальных мо-



**Рис. 3.** Дегенеративные изменения нейронов и астроцитов стриатума крыс при моделировании БГ с помощью 3-НПК.

А, В – выявление поврежденных нейронов стриатума (стрелки) под действием 3-НПК при окрашивании методом Ниссля (А) и флуоресцентным красителем FluoroJade В (В). С, D – экспрессия GFAP (С – контроль, D – уменьшение экспрессии GFAP, снижение числа астроцитов стриатума и редукция их отростков под действием 3-НПК)

**Fig. 2.** Degenerative changes of neurons and astrocytes in the rat striatum upon modeling of Huntington's disease with 3-nitropropionic acid (3-NPA).

A, B – abnormal neurons in the striatum (arrow) after 3-NPC toxic action visualized with the Nissle method (a) and fluorescence marker FluoroJade B (B). C, D – expression of GFAP (C – control, D – reduced expression of GFAP, decrease in the number of the striatal astrocytes and reduction of their processes after 3-NPC use

делей. При этом выявили два типа морфологических изменений астроцитов: 1) ветвление отростков глиальной клетки и их равномерное удлинение во всех направлениях; 2) редукцию мелких отростков и удлинение основных, оставшихся стволов, что проявлялось в поляризации глиальной клетки. Первый тип реакции, по-видимому, связан с компенсаторным усилением взаимодействий астроцита с нейронами, второй, вероятно всего, обусловлен ответом астроцита на повреждение нервной ткани и нарушением глио-нейрональных взаимодействий. Реактивные изменения астроцитов при повреждении нигростриатного пути вызваны не только гибелью нейронов, но и являются компенсаторной реакцией нейроглии на нарушение медиаторного баланса в базальных ядрах.

При моделировании болезни Гентингтона с использованием нейротоксина 3-НПК [7] мы выявили дегенеративные изменения в нейронах хвостатого ядра: в нервных клетках среднего размера, в основном ГАМК-ергических, формирующих основную популяцию клеток стриатума, а также в крупных, редко расположенных холинергических нейронах. Плотность распределения нейронов и нейроглии

у подопытных животных снижалась. Описанные морфохимические изменения были отмечены у всех животных, получавших 3-НПК, но их степень значительно варьировала. При этом наиболее тяжелые нарушения отмечали в группе, получавшей большую дозу нейротоксина. Интенсивность окрашивания структур хвостатого ядра на ТирГд и DAT была не однородной, наблюдалась «пятнистость», вероятно, связанная с различной степенью повреждения дофаминовых окончаний в стриосомальном и матриксном компонентах стриатума, что было сходно с нарушениями экспрессии ТирГд под действием пестицида ротенона. Выявленное в настоящей работе уменьшение экспрессии транспортера дофамина DAT может быть связано не только с повреждением дофаминергических окончаний при моделируемой патологии, но и с компенсаторным подавлением обратного захвата медиатора. Под действием 3-НПК в стриатуме снижалась также экспрессия GFAP и наблюдалась дегенерация астроцитов. В области повреждения выявляли единичные астроциты, с небольшим количеством отростков и сниженной экспрессией GFAP (рис. 3).

Помимо снижения окрашивания на GFAP резко снижалась интенсивность окрашивания на глутаминсинтетазу, что было связано с гибелью астроглии и, как следствие, нарушением утилизации внеклеточного глутамата. При исследовании AQP4 у экспериментальных животных было выявлено снижение интенсивности окрашивания сосудов по сравнению с контролем; это отражает нарушение на модели БГ контактов астроглии с сосудами, указывает на повреждение гематоэнцефалического барьера и нарушение водного обмена и хорошо согласуется с выявленным при гистологическом исследовании отеком сосудов.

Таким образом, комплексный методический подход с использованием иммуногистохимических методов и методов компьютерной морфометрии позволил расширить и углубить базовые знания о морфохимической организации ЧС головного мозга мужчин и женщин в процессе физиологического старения и представить полученные результаты как основу для сопоставления с патологией при БП. Трехмерная реконструкция компактной части ЧС мозга человека и мозга крысы выявила как общие черты в ее организации (гетерогенность структур), так и различия в количественных морфохимических показателях, обуславливающих их видоспецифические особенности.

При моделировании БГ выявлены не только гибель нейронов стриатума и снижение его дофаминергической иннервации, но и повреждение астроцитов, приводящее к снижению экспрессии глутаминсинтетазы. Нарушение функций астроглии, в том числе снижение синтеза глутамина, может увеличивать содержание внеклеточного глутамата. Последний, в свою очередь, способствует нарушению энергетических процессов в нервной ткани и повреждению нейронов, что наряду с прямым действием нейротоксина 3-НПК, блокирующего сукцинатдегидрогеназу, является одним из факторов патологических изменений в стриатуме.

В развитии нейродегенеративного процесса показана важная роль нейроглии, в частности – активированной астроглии, выполняющей не только деструктивную, но и нейропротекторную функции. Это может служить основой для разработки новых методов фармакологической коррекции, направленных на регуляцию функций глиальных клеток.

## Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. *Неврологический журнал* 2015; 4: 4–13.
2. Khudoerkov R.M., Voronkov D.N. Quantitative assessment of neurons and neuroglia with computer morphometry. *Bull Exp Biol Med* 2010; 149: 100–103. PMID: 21113470.
3. Blesa J., Przedborski S. Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat* 2014; 8: 1–12. DOI: 10.3389/fnana.2014.00155. PMID: 25565980.
4. Brichta L., Greengard P. Molecular determinants of selective dopaminergic vulnerability in Parkinson's disease: an update. *Front Neuroanat* 2014; 8: 152. DOI: 10.3389/fnana.2014.00152. PMID: 25565977.
5. Damier P., Hirsch E.C., Agid Y., Graybiel A.M. The substantia nigra of the human brain. I. Nigrosomes and nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D28k immunogistochemistry. *Brain* 1999; 122: 1421–1436. DOI: 1093/brain/122.8.1421. PMID: 10430829.
6. Bellinger F.P., Bellinger M.T., Seale L.A. et al. Glutathione peroxidase 4 is associated with neuromelanin in substantia nigra and dystrophic axons in putamen of Parkinson's brain. *Mol Neurodegen* 2011; 6: 1–8. DOI: 10.1186/1750-1326-6-8. PMID: 21255396.
7. Brouillet, E., Jacquard, C., Bizat, N., Blum, D., 3-Nitropropionic acid: a mitochondrial toxin to uncover physiopathological mechanisms underlying striatal degeneration in Huntington's disease. *J Neurochem* 2005; 95(6): 1521.
8. Jellinger K.A. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm* 2015; 122: 1429–1440. DOI: 10.1007/s00702-015-1405-5. PMID: 25976432.
9. Jyothi H.J., Vidyadhara D.J., Mahadevan A. et al. Aging causes morphological alterations in astrocytes and microglia in human substantia nigra pars compacta. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 3321–3333. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.024. PMID: 26433682.
10. Kordower J.H., Olanow C.W., Dodiya H.B. et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013; 136: 2419–2431. DOI: 10.1093/brain/awt192. PMID: 23884810.
11. Rudow G., O'Brien R., Savonenko A.V. et al. Morphometry of the human substantia nigra in ageing and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 461–470. DOI: 10.1007/s00401-008-0352-8. PMID: 18297291.
12. Zucca F.A., Giaveri G., Gallorini M. et al. The neuromelanin of human substantia nigra: physiological and pathogenic aspects. *Pigment Cell Res* 2004; 17: 610–617. DOI: 10.1111/j.1600-0749.2004.00201.x. PMID: 15541018.

## References

1. Illarioshkin S.N. [Current view on etiology of Parkinson's disease]. *Neurologicheskiy zhurnal* 2015; 4: 4–13. (In Russ.).
2. Khudoerkov R.M., Voronkov D.N. Quantitative assessment of neurons and neuroglia with computer morphometry. *Bull Exp Biol Med* 2010; 149: 100–103. PMID: 21113470.
3. Blesa J., Przedborski S. Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat* 2014; 8: 1–12. DOI: 10.3389/fnana.2014.00155. PMID: 25565980.
4. Brichta L., Greengard P. Molecular determinants of selective dopaminergic vulnerability in Parkinson's disease: an update. *Front Neuroanat* 2014; 8: 152. DOI: 10.3389/fnana.2014.00152. PMID: 25565977.
5. Damier P., Hirsch E.C., Agid Y., Graybiel A.M. The substantia nigra of the human brain. I. Nigrosomes and nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D28k immunogistochemistry. *Brain* 1999; 122: 1421–1436. DOI: 1093/brain/122.8.1421. PMID: 10430829.
6. Bellinger F.P., Bellinger M.T., Seale L.A. et al. Glutathione peroxidase 4 is associated with neuromelanin in substantia nigra and dystrophic axons in putamen of Parkinson's brain. *Mol Neurodegen* 2011; 6: 1–8. DOI: 10.1186/1750-1326-6-8. PMID: 21255396.
7. Brouillet, E., Jacquard, C., Bizat, N., Blum, D., 3-Nitropropionic acid: a mitochondrial toxin to uncover physiopathological mechanisms underlying striatal degeneration in Huntington's disease. *J Neurochem* 2005; 95(6): 1521.
8. Jellinger K.A. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm* 2015; 122: 1429–1440. DOI: 10.1007/s00702-015-1405-5. PMID: 25976432.
9. Jyothi H.J., Vidyadhara D.J., Mahadevan A. et al. Aging causes morphological alterations in astrocytes and microglia in human substantia nigra pars compacta. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 3321–3333. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.024. PMID: 26433682.
10. Kordower J.H., Olanow C.W., Dodiya H.B. et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013; 136: 2419–2431. DOI: 10.1093/brain/awt192. PMID: 23884810.
11. Rudow G., O'Brien R., Savonenko A.V. et al. Morphometry of the human substantia nigra in ageing and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 461–470. DOI: 10.1007/s00401-008-0352-8. PMID: 18297291.
12. Zucca F.A., Giaveri G., Gallorini M. et al. The neuromelanin of human substantia nigra: physiological and pathogenic aspects. *Pigment Cell Res* 2004; 17: 610–617. DOI: 10.1111/j.1600-0749.2004.00201.x. PMID: 15541018.

**Информация об авторах:** Худоерков Рудольф Михайлович – д.м.н., зав. лаб. функциональной морфохимии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Сальков Владимир Николаевич – д.м.н., в.н.с. лаб. функциональной морфохимии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Воронков Дмитрий Николаевич – к.м.н., с.н.с. лаб. функциональной морфохимии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Rudolf M. Khudoerkov, D.Sci. (Med.), Head of Laboratory of functional morphochemistry, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Vladimir N. Salkov, D.Sci. (Med.), leading researcher, Laboratory of functional morphochemistry, Department for Brain Research, Research Center of Neurology Moscow, Russia;  
Dmitry N. Voronkov, PhD, senior researcher, Laboratory of functional morphochemistry, Department for Brain Research, Research Center of Neurology Moscow, Russia.

# Современные проблемы синаптической пластичности

В.Г. Скребицкий, И.Н. Шаронова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*В настоящем обзоре рассмотрены результаты современных исследований, которые с новых позиций подтверждают идеи, высказанные в середине прошлого века о влиянии разряда нейрона на эффективность его синаптических входов. Эта концепция развивается сегодня на рецепторном, канальном и внутриклеточном уровнях, что позволяет раскрыть особую роль ионов кальция в запуске целого ряда каскадов, приводящих к временным или стойким изменениям синаптической передачи. Подчеркивается важная роль различных физиологически активных соединений, влияющих на синаптическую пластичность, а через нее и на когнитивные процессы у человека, что имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение. Подробно рассматриваются клеточные и рецепторные мишени современных ноотропных препаратов, направленных на коррекцию различных по своему характеру когнитивных нарушений.*

**Ключевые слова:** синаптическая пластичность, синапсы Хебба, длительная потенция, растормаживание, нейропептиды, ноотропы.

**Адрес для корреспонденции:** 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5, Отдел исследований мозга ФГБНУ НЦН. E-mail: skrebitsky@yahoo.com. Скребицкий В.Г.

**Для цитирования:** Скребицкий В.Г., Шаронова И.Н. Современные проблемы синаптической пластичности. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 60–69.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.8

## Current problems of synaptic plasticity

Vladimir G. Skrebitsky, Irina N. Sharonova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*The present review focuses on the results of modern studies confirming the last century ideas about the effect of neuron discharge on the effectiveness of its synaptic inputs. This concept is being developed now at the receptor, channel and intracellular levels, which allows to reveal the special role of calcium ions in the activation of a number of cascades leading to transient or long-lasting changes in synaptic transmission. An important role of various physiologically active compounds that affect synaptic plasticity and, through it, the cognitive processes in humans is emphasized, which has not only fundamental, but also applied significance. Cellular and receptor targets of nootropic drugs aimed at the correction of various types of cognitive impairment are specifically considered.*

**Keywords:** synaptic plasticity, Hebbian synapses, long-term potentiation, disinhibition, neuropeptides, nootropics.

**For correspondence:** 105064, Russia, Moscow, per. Obukha, 5, Department for Brain Research, Research Center of Neurology. E-mail: skrebitsky@yahoo.com. Skrebitsky V.G.

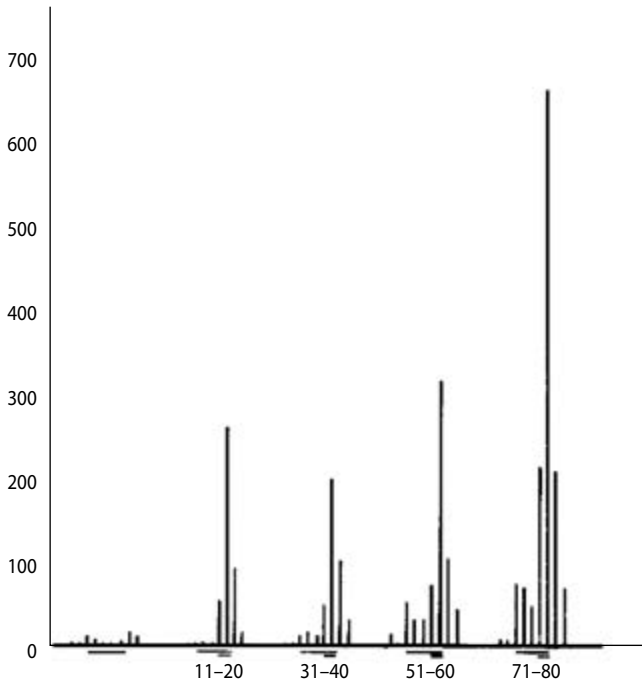
**For citation:** Skrebitsky V.G., Sharonova I.N. [Current problems of synaptic plasticity]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 60–69 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.8

Изучение синаптической пластичности берет свое начало в учении И.П. Павлова об условном рефлексе (УР) как одной из форм обучения. Существенным условием образования УР является совпадение во времени двух стимулов, один из которых является индифферентным для животного, а другой имеет существенное физиологическое значение. На уровне нейронных реакций эта ситуация в упрощенной форме была описана американским физиологом Хеббом [1], который предположил, что одновременный или почти одновременный разряд двух нейронных популяций ведет к установлению между ними функциональной связи. Это идея позднее была формализована английским математиком Бриндли [2], который ввел понятие модифицирующихся синапсов и назвал «синапсом Хебба» такую связь, эффективность которой меняется при совпадении (или близком следовании во времени) разрядов

пре- и постсинаптического нейронов. Проведенные на основании этой теории расчеты позволяют предполагать, что нейронные сети, включающие такого рода синапсы наряду с синапсами, модифицирующимися по другим правилам (например, «синапсы Экклса», способные к кратковременной посттетанической потенциации), могут реализовать столь сложные функции мозга как обучение и память.

Экспериментальный поиск синапсов, модифицирующихся по «правилу Хебба», был начат чешским физиологом Яном Бурешом, который предложил соответствующую экспериментальную модель. В этой нейрональной модели выработки УР сенсорный стимул (звуковой или тактильный), служивший условным стимулом (УС) и вызывавший небольшое изменение частоты нейронных разрядов, подкреплялся пропусканием деполяризующего тока через регистрирующий микроэлектрод (безусловный стимул, БС), что



**Рис. 1.** Пластические изменения ответов нейрона гиппокампа крысы на тактильную стимуляцию при сочетании с экстраклеточной поляризацией.

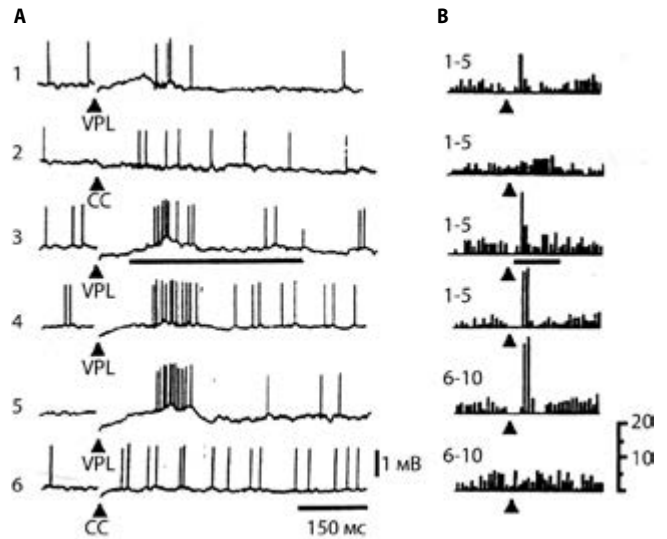
Каждый столбик — количество спайков за 300 мс в 9 последовательных интервалах времени. Тактильная стимуляция (струей воздуха), обозначенная верхней горизонтальной чертой, наносилась в интервалы 3–7 и сочеталась с пропуском тока (30 нА) через регистрирующий микроэлектрод (нижняя горизонтальная черта) в интервалы времени 6–7. Первый блок столбиков — контроль (10 предъявлений несочетаемого сенсорного стимула). Ордината — число спайков, усредненных в каждом блоке за 10 предъявлений стимула; цифры — порядковые номера сочетаний. (Из: Gerbrandt et al., 1968 [3])

**Fig. 1.** Plastic changes of rat hippocampal neuron responses to tactile stimulation upon pairing with extracellular polarization.

Each bar represents the number of cell spike discharges within 9 consecutive 300 ms intervals. A tactile stimulus (an air puff) indicated by the upper horizontal bar was applied during intervals 3–7 being followed by application of a DC voltage to the microelectrode (30 nA) during intervals 6–7, which is indicated by the lower horizontal bar. The first block of bars constitutes the control set of 10 trials. Serial numbers of the averaged reinforced trials are given below the corresponding histograms. Y-axis — the number of spikes. (From: Gerbrandt et al. 1968 [3])

приводило к серии импульсных разрядов нейрона. Последовательность предъявления стимулов (УС, УС + БС и т.д.) соответствовала классической условнорефлекторной схеме. Было обнаружено, что около 10% нейронов, зарегистрированных в разных структурах мозга, значительно усиливают ответ на УС после процедуры сочетаний (рис. 1). Интересно, что наиболее существенный эффект был обнаружен в гиппокампе — структуре, имеющей особое отношение к памяти и обучению [3].

В более поздних исследованиях были использованы различные модификации схемы описанного выше эксперимента, дающие возможность исследовать синаптическую пластичность в морфологически определенных путях (таламокортикальных, кортико-кортикальных и др.), точно подбирать интервалы между стимулами, подкрепляя поляризацией или стимуляцией другого, «сильного» входа определенные фазы постсинаптического ответа на УС, а также находить условия, при которых перестройки синаптической эффективности выступали бы более четко [4]. Ра-



**Рис. 2.** Усиление ответов нейрона сенсомоторной коры кролика на таламическую стимуляцию после сочетания с поляризацией через регистрирующий микроэлектрод.

А: осциллограммы, иллюстрирующие одиночные ответы на таламическую (VPL, вентропостеролатеральное ядро) и каллозальную (CC) стимуляцию, отмеченную треугольниками, перед (1, 2), во время (3) и после (4–6) сочетания VPL с поляризацией (10 нА, горизонтальная черта на 3). В: соответствующие постстимульные гистограммы, суммирующие 5 последовательных предъявлений стимула. Номера слева указывают последовательность предъявлений. Каждый столбик соответствует количеству спайков внутри последовательного 40 мс интервала до и после стимулов (треугольники). Шкала снизу справа показывает число спайков. (Из: Русинова, Скребицкий, 1975 [5])

**Fig. 2.** Specific facilitation of responses of a rabbit sensorimotor cortex neuron to a thalamic stimulus resulting from its pairing with polarization through the recording microelectrode.

А: Oscillograms illustrating single responses to callosal (CC, corpus callosum) and thalamic (VPL, ventroposterolateral nucleus) stimuli indicated by filled triangles before (1, 2) during (3) and after (4–7) VPL pairing with depolarizing 10 nA current (horizontal bar on 3). В: Corresponding poststimulus histograms average 5 consecutive trials each. The numbers on the left indicate corresponding trials. Each bar represents the number of spikes within consecutive 40-ms intervals before and after stimuli (filled triangles). The scale at the bottom right shows the number of spikes. (From: Rusunova, Skrebitsky, 1975 [5].)

боты на нейронных моделях УР, где в качестве УС и БС выступали электрические стимулы, показали возможность развития как относительно кратковременного (5–10 мин), так и более длительного (40–60 мин) облегчения синаптической эффективности и позволили подойти к анализу его внутриклеточных механизмов (рис. 2) [5, 6]. Они показали также, что существенным условием для проявления синаптической пластичности в таких упрощенных условиях является подавление тормозной системы.

### Длительная потенция в гиппокампальных путях

Важным этапом в исследовании клеточных и молекулярных механизмов синаптической пластичности явилось открытие феномена длительной потенциации (ДП) в гиппокампе [7]. Было показано, что короткая высокочастотная стимуляция синаптического входа к зернистым клеткам зубчатой фасции приводит к увеличению амплитуды суммарного постсинаптического ответа, которое сохраняется в течение десятков минут и часов, а при специальных условиях — дней, недель и даже месяцев, то есть интервалов времени, сопоставимых с поведенческой памятью [8–10].

Создается впечатление, что экспериментальный протокол индукции ДП (высокочастотное раздражение одного синаптического входа) отличается от условия, при котором реализуется «правило Хебба» (одновременная активация пре- и постсинаптического нейронов). Однако позднее обнаружили, что облегчение, подобное ДП, можно получить и при сочетании стимуляции двух входов, «слабого» и «сильного» [11], и при сочетании одиночного раздражения синаптического входа с прямой деполяризацией постсинаптического нейрона [12]. В пользу общности механизмов этих явлений свидетельствует их взаимная окклюзия и чувствительность к аминокислотам, антагонисту глутаматных рецепторов NMDA-типа (по имени специфического агониста – N-метил-D-аспартата).

Убедительно показано, что рецепторы NMDA-типа играют особую роль в развитии ДП в зубчатой фасции и поле CA1 гиппокампа, а также в некоторых других глутаматергических входах [13, 14]. Сопряженные с этими рецепторами каналы проницаемы для ионов  $Ca^{2+}$ , но в состоянии покоя блокированы ионами  $Mg^{2+}$ . Деполяризация, вызываемая выделяющимся из пресинаптических окончаний глутаматом, устраняет этот блок. Такой уровень деполяризации может достигаться в условиях высокочастотной стимуляции одного возбуждающего синаптического входа, при активации дополнительных входов или деполяризации клеточной мембраны.

Таким образом, NMDA-рецептор служит своего рода молекулярным детектором, обнаруживающим совпадение слабого возбуждающего сигнала с постсинаптической деполяризацией, и пропускает внутрь клетки ионы  $Ca^{2+}$ , обеспечивает активацию тех внутриклеточных процессов, которые в конечном итоге приводят к изменению эффективности синаптической передачи.

В исследованиях с применением внутриклеточной регистрации от дендритов пирамидных нейронов гиппокампа и использованием специфических кальциевых красителей было показано, что существует критический для модификации синаптической эффективности уровень накопления  $Ca^{2+}$  в отдельном шипике, который достигается при совпадении пресинаптической активации с генерацией в клетке потенциала действия, распространяющегося по дендриту в виде кальциевого спайка [15]. Важная роль совпадения во времени генерации возбуждающего постсинаптического потенциала и потенциала действия для облегчения синаптической передачи в связи между двумя нейронами была подтверждена и опытами с одновременной регистрацией активности пар корковых нейронов [16].

Известно, что эффективность синапса определяется, с одной стороны, количеством выделяющегося передатчика и с другой – возможностью открывания большего или меньшего числа ионных каналов, что зависит от количества и конформационных свойств рецепторных молекул. Одно из последствий входа  $Ca^{2+}$  внутрь клетки состоит в активации  $Ca^{2+}$ -зависимых ферментов – киназ, фосфатаз и протеаз, которые фосфорилируют и дефосфорилируют мембранные и цитоскелетные белки, изменяя тем самым их функциональные свойства. С этими событиями связан начальный период развития ДП (до 3 ч), в течение которого наблюдается как увеличение высвобождения медиатора [17], так и усиление его связывания [18]. Более поздняя фаза ДП (более 3 ч) связана с активацией белкового синтеза [19]. Эта фаза развивается при достаточно интенсивной, перио-

дически повторяющейся стимуляции, когда входящий  $Ca^{2+}$  способен стимулировать аденилатциклазу с последующей активацией цАМФ-зависимой протеинкиназы А (ПКА) [20]. ПКА фосфорилирует один из факторов транскрипции генов (CREB – cAMP response element-binding protein, т.е. белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент) и тем самым активирует синтез нового белка [21]. Считается, что эти молекулярные события обеспечивают структурные перестройки в синаптической области и закрепляют модифицированное состояние синапса.

Таким образом, в соответствии с временным ходом формирования (консолидации) поведенческой памяти от кратковременной к долговременной при выработке УР, ДП проходит в своем развитии две фазы: раннюю, не зависящую от белкового синтеза и связанную с конформационными изменениями предсуществующих белков, и позднюю, обусловленную синтезом новых белков.

Необходимо подчеркнуть, что NMDA-зависимая ДП остается наиболее приемлемым кандидатом на роль нейронного механизма обучения, хотя экспериментальные данные в пользу этой концепции пока в основном косвенные и допускают неоднозначную интерпретацию. С одной стороны, это данные фармакологических исследований, которые показывают, что факторы, угнетающие развитие ДП, в первую очередь антагонисты NMDA-рецепторов, нарушают обучение [14, 22], с другой – данные о нарушении обучения у животных с «насыщенной» ДП [23]. Существенную поддержку идее о причинной связи между ДП и обучением обеспечивают данные, показывающие параллельные нарушения ДП и способности к обучению у трансгенных мышей с направленной инактивацией генов, кодирующих необходимые для развития ДП продукты – рецепторы, протеинкиназы и факторы транскрипции [24].

## Растормаживание

В упомянутых выше работах, проведенных на коре головного мозга, увеличение синаптической эффективности чаще удавалось наблюдать в условиях блокирования тормозной системы пенициллином или стрихнином [4–6]. В экспериментах на срезах гиппокампа при изучении ДП в отдельных нейронах для той же цели применяют биккуллин или пикротоксин, т.е. конкурентный или неконкурентный антагонисты основного тормозного медиатора ЦНС – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [25]. Есть основания считать, что в естественных условиях возбуждающая передача и, в частности, NMDA-зависимый механизм ее модификации находится под контролем локальных тормозных сетей [26]. Ослабление или снятие торможения является необходимым условием для проявления различных форм пластичности, лежащей в основе памяти и обучения.

При естественной работе мозга, где нет перечисленных выше антагонистов, растормаживание достигается за счет действия различных физиологических факторов. К ним относится, в частности, определенная временная последовательность прихода импульсов к нервной клетке. Так, известно, что если раздражать пучок волокон парными стимулами с интервалом 120–180 мс, то ответ на второй стимул оказывается большим, чем на первый («парное облегчение»). В основе этого явления лежит растормаживание, которое происходит в данный интервал времени в результате действия тормозного медиатора на собственные

тормозные ауторецепторы [27]. Было показано, что подкрепление поляризацией второго, расторможенного ответа значительно легче приводит к усилению ответа, чем сочетание поляризации с первым ответом [28].

Рассматривая это явление, следует отметить, что интервал 120–180 мс соответствует периоду гиппокампального тета-ритма, важную роль в организации которого наряду с холинергическим и ГАМК-ергическим входами от пергородки играют ГАМК-ергические интернейроны гиппокампа. Тета-ритм сопровождает многие поведенческие реакции, в том числе ориентировочную реакцию и процесс консолидации памяти [29]. Многочисленные данные свидетельствуют о существенной связи этого ритма с развитием ДП в гиппокампе [30].

В коре головного мозга гиппокампальному тета-ритму соответствует десинхронизация, то есть переход от медленной высоковольтной к быстрой низковольтной активности ("arousal"), обусловленный активацией ретикулярной формации среднего мозга и соответствующий нарастаживанию животного. Одним из механизмов десинхронизации является подавление суммарных длительных тормозных постсинаптических потенциалов (ТПСП) – как спонтанных, так и вызванных сенсорными стимулами. Этот феномен был детально описан в экспериментах, проведенных на зрительной коре кролика [31, 32]. Структурную основу системы растормаживания могут составлять обнаруженные в коре и гиппокампе тормозные интернейроны, специальная функция которых – ингибировать другие тормозные нейроны [33].

Физиологический смысл растормаживания состоит в расширении рецептивных полей нейронов различной сенсорной модальности, дающем возможность лучшего восприятия и анализа информации о новом стимуле [34]. Одновременно с этим создаются благоприятные условия для проявления синаптической пластичности, о которой речь шла в предыдущем разделе. В этом контексте следует вспомнить важное наблюдение, сделанное в Павловской лаборатории. Для того чтобы на индифферентный стимул можно было бы выработать УР, этот стимул должен первоначально обладать способностью вызывать ориентировочный рефлекс [35]. С точки зрения современных представлений о синаптической пластичности, это наблюдение можно интерпретировать следующим образом: ретикулярная активация, сопровождающая ориентировочный рефлекс, приводит к растормаживанию локальных корковых нейронных сетей, что способствует проявлению NMDA-зависимых механизмов увеличения синаптической эффективности.

Имеются убедительные данные, указывающие на особую роль норадреналина (НА) в процессах растормаживания. Выделением НА сопровождаются все виды нарастаживания животного, и его роль в селективном внимании и в извлечении следов памяти хорошо документирована [36]. Показано, что прямая стимуляция голубого пятна вызывает подавление ТПСП в коре, сравнимое (если не более сильное) с последствиями ретикулярной активации [37]. Подавление ТПСП, связанное с активацией норадренергических входов, было детально изучено в нейронах гиппокампа. Было показано, что в поле CA1 оно ограничивается ранними, возвратными ТПСП, опосредованными интернейронами, расположенными в stratum oriens/alveus, в то время как поздние, медленные ТПСП, отражающие

прямое торможение и связанные с активацией нейронов stratum lacunosum/moleculare, нечувствительны к НА [38].

Во многих моделях «модифицирующихся» синапсов постулируется активация добавочного подкрепляющего входа как условия, необходимого для возрастания синаптической эффективности наряду с сочетанием «слабого» и «сильного» входов. В качестве возможных источников таких входов рассматриваются моноаминергические и пептидергические структуры мозга [39]. В связи с этим было высказано предположение, что НА является неким «глобальным учителем» (global teacher), создающим условия или поддерживающим изменения в группе активированных синапсов [40]. Нужно отметить, что роль столь же глобального активатора мозга, обеспечивающего необходимый для обучения уровень бодрствования и внимания, приписывают и восходящей холинергической системе мозга [41].

### **Модуляция синаптической пластичности веществами, улучшающими когнитивные процессы**

Растормаживание можно рассматривать лишь как один из механизмов, с помощью которых НА и другие нейромодуляторы, воздействующие на множественные мишени, могут влиять на синаптическую пластичность. К соединениям, улучшающим процессы обучения и памяти, наряду с НА, относятся также препараты, потенцирующие холинергическую передачу (агонисты ацетилхолина и ингибиторы холинэстеразы), некоторые нейропептиды и ряд веществ разной химической природы, обладающих способностью нормализовать нарушенные когнитивные функции и объединяемых под общим названием «ноотропы» (от греч. «ноос» – разум и «тропос» – стремление, средство). В настоящем разделе обзора будет кратко рассмотрено действие некоторых из этих веществ на свойства ДП и синаптические процессы в гиппокампе.

#### *Биогенные амины*

Нейромодуляторы, такие НА, могут облегчать синаптическую пластичность, модулируя эффективность рецепторов медиаторов, воздействуя на специфические сигнальные каскады, гены и эффекторные белки. НА регулирует множественные функции мозга, такие как внимание, восприятие, сон, обучение и память. Норадреналин облегчает индукцию ДП в поле CA1 гиппокампа [42, 43], а также играет роль в облегчении ДП и длительной депрессии (ДД) в зубчатой извилине [44], что связывают с повышенной плотностью норадренергических волокон в этой области мозга [45]. Предполагается несколько механизмов, обеспечивающих облегчение ДП и ДД при активации норадренергических входов, включая усиление активности NMDA-рецепторов в результате угнетения калиевых каналов Kv1.1, Kv4.2 и SK, а также прямое фосфорилирование NMDA-рецепторов протеинкиназой A [43]. Тот факт, что молекулярный механизм длительного потенцирующего эффекта НА связан с усилением синтеза цАМФ и активацией PKA и таким образом затрагивает механизмы, участвующие в развитии ДП, вызываемой синаптической стимуляцией, позволяет предположить, что такая синергичная активация системы вторичных посредников лежит в основе действия подкрепляющих стимулов при ассоциативной форме обучения на нейронном уровне.

Роль адренергической системы в развитии NMDA-зависимой ДП была выявлена также с помощью разрушения

центральной норадренергической системы избирательными нейротоксинами *in vivo* или с применением агонистов и антагонистов НА рецепторов *in vitro* [43]. Эти исследования показали, что норадренергические входы в большей степени влияют на индукцию ДП в зубчатой фасции, где развитие ДП блокируется при устранении норадренергических влияний.

В процессах сохранения ДП участвует также дофаминергическая система мозга. Дофамин осуществляет свои эффекты через G-протеин-связанные дофаминовые рецепторы 5 типов, разделяемые на два семейства – D1-подобные (D1, D5) и D2-подобные (D2, D3, D4). В то время как D1-подобные рецепторы активируют аденилатциклазу, рецепторы семейства D2 её, напротив, ингибируют. Имеются доказательства широкой представленности этих рецепторов в гиппокампе [46]. Поскольку эффекты, связанные с активацией D1- и D2-подобных рецепторов, противоположны, дофамин может как облегчать, так и угнетать синаптическую пластичность, но в целом D1-подобные рецепторы, по-видимому, в большей степени влияют на процессы пластичности, вызывая растормаживание [47] и модуляцию активности NMDA рецепторов, что приводит к облегчению ДП и ДД [48].

Другой биогенный амин – гистамин – также участвует в процессах синаптической пластичности. Показано улучшение воспроизведения выученной реакции при его введении в желудочки мозга и облегчение развития ДП [49]. Гистамин, взаимодействуя с H1- и H2-рецепторами, может активировать как фосфатидил-инозитольную, так и аденилатциклазную системы вторичных посредников и вызывать длительное увеличение возбудимости гиппокампальных нейронов. Однако его действие на ДП может быть также связано и с другим механизмом – непосредственным взаимодействием гистамина с NMDA-рецептором, приводящим к усилению токов через сопряженный с этим рецептором канал [50].

### Нейропептиды

Многие нейропептиды при внешнем введении способны модулировать процессы обучения и памяти. К числу положительных модуляторов относится гипоталамический нейропептид вазопрессин, улучшающий процесс консолидации памяти и замедляющий угашение УР [51].

В опытах на срезах гиппокампа показано облегчение развития ДП в поле СА1 срезов гиппокампа при относительно слабой стимуляции [52] и увеличение ее продолжительности при стандартной тетанизации коллатералей Шаффера [53]. Было обнаружено также, что метаболический фрагмент вазопрессина (вазопрессин 4–8), обладающий в 1000 раз большей активностью в отношении процессов памяти [54], значительно увеличивает амплитуду ДП в поле СА1 [55]. У крыс с генетическим дефектом синтеза вазопрессина выявлена положительная модуляция вазопрессином развития NMDA-зависимой ДП [56]. Таким образом, вазопрессин поддерживает процесс развития ДП, способствуя переходу относительно кратковременной потенциации в долговременную форму.

Важно отметить, что подобно НА и АХ, вазопрессин и его фрагмент способны сами вызывать медленно развивающееся и продолжительное увеличение возбуждающих синаптических ответов как в гиппокампе, так и в септуме [57],

но, в отличие от ДП, это увеличение реактивности не зависит от активации NMDA-рецепторов. В то же время в основе этого облегчения могут лежать те же внутриклеточные механизмы, что обеспечивают развитие ДП. Активация центральных рецепторов вазопрессина стимулирует гидролиз инозитолфосфатов, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации кальция и активации  $Ca^{2+}$ -зависимой протеинкиназы и ранних генов, принимающих участие в развитии ДП.

Другие исследовавшиеся нейропептиды (соматостатин, тиролиберин) не влияли на развитие NMDA-зависимой ДП в поле СА1 гиппокампа, хотя проявили способность увеличивать амплитуду ДП в поле СА3 [58, 59].

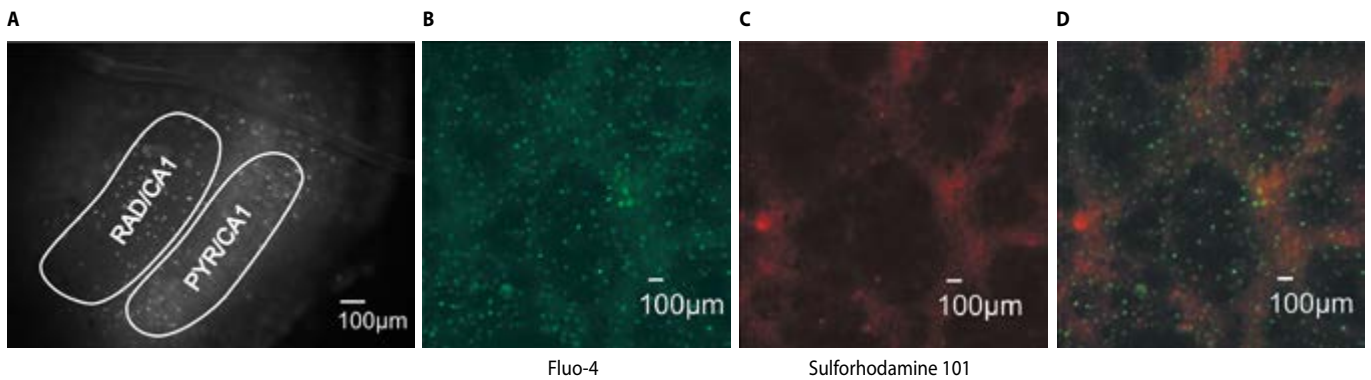
### Ноотропные соединения

Важным аспектом действия нейропептидов, положительно модулирующих процессы памяти, является их способность устранять или ослаблять амнезии, вызываемые скополамином, электросудорожной стимуляцией, ингибиторами белкового синтеза и другими экспериментальными воздействиями [51]. Это свойство служит одним из критериев классификации ноотропных соединений – препаратов разной химической природы, способных восстанавливать нарушенные функции высшей нервной деятельности.

Классическим представителем ноотропных соединений является пирацетам (2-оксо-1-пирролидон-ацетамид), применяемый в неврологической практике при нарушениях памяти разного генеза. На основе пирацетама создан целый ряд производных и аналогов, обладающих более высокой ноотропной активностью [60]. Первые попытки оценить действие ноотропных соединений на ДП показали, что ни пирацетам, ни другие препараты с ноотропной активностью, не влияют на свойства NMDA-зависимой ДП в поле СА1 гиппокампа [61], хотя, подобно упомянутому выше нейропептиду тиролиберину, способны усиливать NMDA-независимую потенциацию в синаптической системе «мшистые волокна–пирамиды поля СА3» [62]. Известно, однако, что ноотропы проявляют активность в условиях дефицита или нарушения функции памяти и малоэффективны в нормальных условиях. Та же закономерность выявилась и в отношении ДП. Исследование действия пептидных аналогов пирацетама, синтезированных на основе пироглутамата и обладающих высокой ноотропной активностью в поведенческих тестах, показало, что амид L-пироглутамил-D-аланина эффективно восстанавливает способность к развитию ДП в срезах гиппокампа, утрачивающих ее вследствие длительного переживания *in vitro* [63] или в условиях преинкубации срезов с этанолом [64], но не влияет на развитие ДП в стандартных условиях.

Другим структурным аналогом пирацетама, привлекающим в последние годы пристальное внимание клиницистов, фармакологов и физиологов является пролинсодержащий дипептид ноопепт [65]. Подобно пирацетаму, ноопепт демонстрирует широкий спектр активности, стимулируя процессы обучения и памяти, повышая устойчивость нейронов к повреждающим факторам в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. Отличие состоит в том, что значимый эффект ноопепта достигается при использовании гораздо более низких доз [65]. Эффективность ноопепта была подтверждена на экспериментальных моделях ишемического инсульта, болезни Альцгеймера и Паркинсона на животных [66, 67], а также в клинических испытаниях с участием



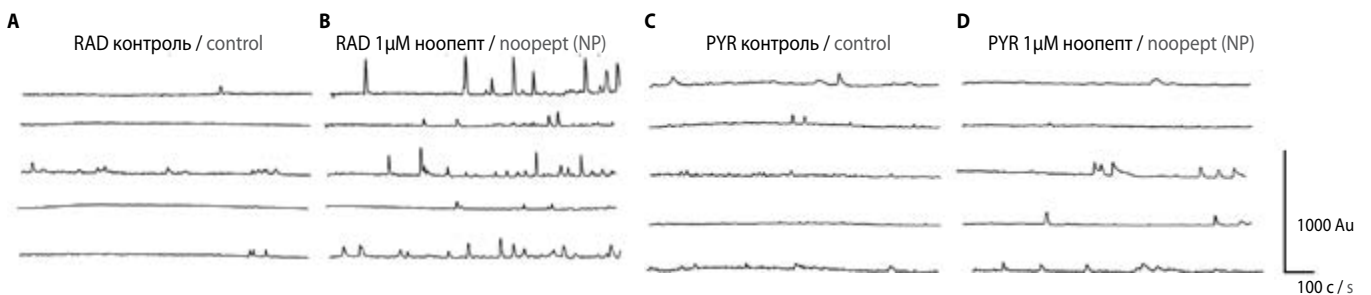


**Рис. 3. Источники  $[Ca^{2+}]$  сигнала в культивируемых срезах гиппокампа.**

A – области пирамидного (PYR) и радиального (RAD) слоев в культивируемом срезе гиппокампа крысы. B – окраска диссоциированных клеток гиппокампа с помощью Fluo-4. C – окраска клеток с помощью сульфородамина 101. D – суперпозиция изображений на B и C. Объектив  $\times 10$  (A),  $\times 40$  (B–D). Сульфородамин-позитивный сигнал имеет диффузное пространственное распределение, в то время как четко локализованные в пространстве окрашенные тела клеток сульфородамин-негативны, что указывает на избирательное окрашивание нейронов с помощью Fluo 4. (Из: Колбаев и др., 2017 [71])

**Fig. 3. Sources of  $[Ca^{2+}]$  signal in cultured hippocampal cells.**

A – areas of the pyramidal (PYR) and radial (RAD) layers of the rat hippocampus. B – staining of dissociated cultured cells with Fluo-4. C – staining of cells with sulforhodamine 101. D – superposition of images on B and C. Objective  $\times 10$  (A),  $\times 40$  (B–D). The sulforhodamine-positive signal has a diffuse spatial distribution, while the stained bodies of the sulforhodamine-negative cells are clearly localized, indicating selective staining of neurons with Fluo 4. (From: Kolbayev et al., 2017, [71])



**Рис. 4. Ноопепт существенно увеличивает частоту спонтанных кальциевых сигналов в радиальном (SR), но не в пирамидном (SP) слое поля CA1 гиппокампа.**

Характерные примеры временного хода интенсивности флуоресцентного излучения, зарегистрированного от SR в контроле (A) и в присутствии 1 мкМ ноопепта (B). Спонтанные кальциевые сигналы в SP в контроле (C) и в присутствии ноопепта (D) не меняются заметным образом под действием препарата. (Из: Колбаев и др., 2017 [71], с изменениями)

**Fig. 4. Noopept significantly increased frequency of spontaneous Ca transients in SR but not in SP.**

Typical result of measurement of spontaneous Ca transients in SR: in control conditions (A) and in the presence of 1  $\mu M$  of NP (B). The frequency of transients significantly increased upon NP application. Spontaneous Ca transients recorded in SP: in control conditions (C) and in the presence of 1  $\mu M$  of NP (D). The frequency of transients did not change significantly during NP application. (From: Kolbayev et al., 2017 [71], with changes)

пациентов с умеренными когнитивными расстройствами на фоне ишемического или травматического повреждения мозга [68]. Механизмы действия ноопепта, его клеточные мишени, а также затрагиваемые сигнальные пути до сих пор являются предметом обсуждения и интенсивных исследований [69]. В экспериментах на срезах гиппокампа было показано, что ноопепт усиливает тормозные постсинаптические токи (ТПСТ), регистрируемые методом patch-clamp, в пирамидных нейронах. Было установлено, что это усиление обусловлено увеличением активности тормозных интернейронов в радиальном слое поля CA1 [70]. Данное наблюдение нашло свое подтверждение в исследовании динамики изменений концентрации  $[Ca^{2+}]_i$  в разных слоях этого поля. Срезы гиппокампа, культивированные в течение 14–18 дней, в значительной степени сохраняли анатомические черты, присущие строению гиппокампа. Так, в поле CA1 легко выделялись отдельные слои, соответствующие *stratum radiatum* (SR) и *stratum pyramidale* (SP) [71]

(рис. 3). Регистрация  $Ca^{2+}$  сигнала от одних и тех же нейронов в контрольных условиях и при аппликации 1 мкМ ноопепта позволяет сделать вывод о влиянии ноопепта как на базовый уровень, так и на динамику  $[Ca^{2+}]_i$  в зависимости от расположения нейрона в том или ином слое (SR или SP) поля CA1. Так, аппликация 1 мкМ ноопепта значительно увеличивала частоту Ca-транзиентов, регистрируемых в SR, и практически не влияла на нее в SP (рис. 4).

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что модуляция синаптической пластичности в гиппокампе может быть тем механизмом, с помощью которого аналоги пиррацетама и другие ноотропные соединения оказывают свое действие. Конкретные рецепторные и пострецепторные механизмы этой модуляции во многом остаются нераскрытыми, и выяснение их, имеющее столь очевидное значение как для фундаментальной нейронауки, так и для клинической практики, является задачей будущих исследований.

## Список литературы

1. Hebb O.D. *The Organization of Behavior*. NY: Wiley, 1949. 335 p.
2. Brindley G.S. The classification of modifiable synapses and their use in models for conditioning. *Proc. Royal Soc Lond B Biol Sci* 1967; 168: 361-367. DOI: 10.1098/rspb.1967.0070.
3. Gerbrandt L.K., Skrebitsky V.G., Burešová O., Bureš J. Plastic changes of unit activity induced by tactile stimuli followed by electrical stimulation of single hippocampal and reticular neurons. *Neuropsychologia* 1968; 6: 3-10. DOI: 10.1016/0028-3932(68)90034-1. DOI: 10.1016/0028-3932(68)90034-1.
4. Русинова Е.В., Скребитский В.Г. Влияние разряда нейрона на эффективность его синаптических входов. *Журнал высшей нервной деятельности. им. И.П. Павлова* 1975; 25(6): 1312-1315. PMID: 1210783.
5. Baranyi A., Szenté M.B. Long-lasting potentiation of synaptic transmission requires postsynaptic modifications in the neocortex. *Brain Res* 1987; 423(1-2): 378-384. DOI: 10.1016/0006-8993(87)90867-5. PMID: 2823992.
6. Skrebitsky V.G., Chepkova A.N. Hebbian synapses in cortical and hippocampal pathways. *Rev Neurosci* 1998; 9(4): 243-264. DOI: 10.1515/REVNEURO.1998.9.4.243. PMID: 9886140.
7. Bliss T.V., Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232(2): 331-356. DOI: 10.1113/jphysiol.1973.sp010273. PMID: 4727084.
8. Bliss T.V., Collingridge G.L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361(6407): 31-39. DOI: 10.1038/361031a0. PMID: 8421494.
9. Bliss T.V., Collingridge G.L., Morris R.G. Synaptic plasticity in health and disease: introduction and overview. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013; 369(1633): 20130129. DOI: 10.1098/rstb.2013.0129. PMID: 24298133.
10. Voronin L.L. Long-term potentiation in the hippocampus. *Neuroscience* 1983; 10(4): 1051-1069. DOI: 10.1016/0306-4522(83)90099-4. PMID: 6141538.
11. Sastry B.R., Goh J.W., Auyeung A. Associative induction of posttetanic and long-term potentiation in CA1 neurons of rat hippocampus. *Science* 1986; 232(4753): 988-990. DOI: 10.1126/science.3010459. PMID: 3010459.
12. Kelso S.R., Ganong A.H., Brown T.H. Hebbian synapses in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83(14): 5326-5330. DOI: 10.1073/pnas.83.14.5326. PMID: 3460096.
13. Lodge D., Watkins J.C., Bortolotto Z.A., Jane D.E., Volianskis A. The 1980s: D-AP5, LTP and a decade of NMDA receptor discoveries. *Neurochem Res* 2018. DOI: 10.1007/s11064-018-2640-6. PMID: 30284673.
14. Morris R.G. NMDA receptors and memory encoding. *Neuropharmacology* 2013; 74: 32-40. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.014. PMID: 23628345.
15. Magee J.C., Johnston D. A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science* 1997; 275(5297): 209-213. DOI: 10.1126/science.275.5297.209. PMID: 8985013.
16. Markram H., Lübke J., Frotscher M., Sakmann B. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 1997; 275(5297): 213-215. DOI: 10.1126/science.275.5297.213. PMID: 8985014.
17. Bliss T.V., Douglas R.M., Errington M.L., Lynch M.A. Correlation between long-term potentiation and release of endogenous amino acids from dentate gyrus of anaesthetized rats. *J Physiol* 1986; 377: 391-408. DOI: 10.1113/jphysiol.1986.sp016193. PMID: 2879038.
18. Maren S., Tocco G., Standley S., Baudry M., Thompson R.F. Postsynaptic factors in the expression of long-term potentiation (LTP): increased glutamate receptor binding following LTP induction in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(20): 9654-9658. DOI: 10.1073/pnas.90.20.9654. PMID: 8415757.
19. Frey U., Krug M., Reymann K.G., Matthies H. Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. *Brain Res* 1988; 452(1-2): 57-65. DOI: 10.1016/0006-8993(88)90008-X. PMID: 3401749.
20. Frey U., Huang Y.Y., Kandel E.R. Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science* 1993; 260(5114): 1661-1664. DOI: 10.1126/science.8389057. PMID: 8389057.
21. Mayford M., Siegelbaum S.A., Kandel E.R. Synapses and memory storage. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4(6). DOI: 10.1101/cshperspect.a005751. PMID: 2249638.
22. Danysz W., Zajaczkowski W., Parsons C.G. Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands. *Behav Pharmacol* 1995; 6(5-6): 455-474. PMID: 11224354.
23. Barnes C.A. Involvement of LTP in memory: are we "searching under the street light"? *Neuron* 1995; 15(4): 751-754. DOI: 10.1016/0896-6273(95)90166-3. PMID: 7576624.
24. Mayford M., Abel T., Kandel E.R. Transgenic approaches to cognition. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5(2): 141-148. DOI: 10.1016/0959-4388(95)80019-0. PMID: 7620300.
25. Wigström H., Gustafsson B. Large long-lasting potentiation in the dentate gyrus in vitro during blockade of inhibition. *Brain Res* 1983; 275(1): 153-158. DOI: 10.1016/0006-8993(83)90428-6. PMID: 6313124.
26. Ormond J., Woodin M.A. Disinhibition mediates a form of hippocampal long-term potentiation in area CA1. *PLoS One* 2009; 4(9): e7224. DOI: 10.1371/journal.pone.0007224. PMID: 19787049.

## References

1. Hebb O.D. *The Organization of Behavior*. NY: Wiley, 1949. 335 p.
2. Brindley G.S. The classification of modifiable synapses and their use in models for conditioning. *Proc. Royal Soc Lond B Biol Sci* 1967; 168: 361-367. DOI: 10.1098/rspb.1967.0070.
3. Gerbrandt L.K., Skrebitsky V.G., Burešová O., Bureš J. Plastic changes of unit activity induced by tactile stimuli followed by electrical stimulation of single hippocampal and reticular neurons. *Neuropsychologia* 1968; 6: 3-10. DOI: 10.1016/0028-3932(68)90034-1. DOI: 10.1016/0028-3932(68)90034-1.
4. Rusinova E.V., Skrebitskii V.G. Vliyaniye razryada nejrona na ehffektivnost' ego sinapticheskikh vkhodov. [The influence of neuronal discharge on the effectiveness of its synaptic inputs]. *Zhurnal Vysshey Nervnoy Deiatel'nosti Im I.P. Pavlova* 1975; 25(6): 1312-1315. PMID: 1210783. (In Russ.)
5. Baranyi A., Szenté M.B. Long-lasting potentiation of synaptic transmission requires postsynaptic modifications in the neocortex. *Brain Res* 1987; 423(1-2): 378-384. DOI: 10.1016/0006-8993(87)90867-5. PMID: 2823992.
6. Skrebitsky V.G., Chepkova A.N. Hebbian synapses in cortical and hippocampal pathways. *Rev Neurosci* 1998; 9(4): 243-264. DOI: 10.1515/REVNEURO.1998.9.4.243. PMID: 9886140.
7. Bliss T.V., Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232(2): 331-356. DOI: 10.1113/jphysiol.1973.sp010273. PMID: 4727084.
8. Bliss T.V., Collingridge G.L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361(6407): 31-39. DOI: 10.1038/361031a0. PMID: 8421494.
9. Bliss T.V., Collingridge G.L., Morris R.G. Synaptic plasticity in health and disease: introduction and overview. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013; 369(1633): 20130129. DOI: 10.1098/rstb.2013.0129. PMID: 24298133.
10. Voronin L.L. Long-term potentiation in the hippocampus. *Neuroscience* 1983; 10(4): 1051-1069. DOI: 10.1016/0306-4522(83)90099-4. PMID: 6141538.
11. Sastry B.R., Goh J.W., Auyeung A. Associative induction of posttetanic and long-term potentiation in CA1 neurons of rat hippocampus. *Science* 1986; 232(4753): 988-990. DOI: 10.1126/science.3010459. PMID: 3010459.
12. Kelso S.R., Ganong A.H., Brown T.H. Hebbian synapses in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83(14): 5326-5330. DOI: 10.1073/pnas.83.14.5326. PMID: 3460096.
13. Lodge D., Watkins J.C., Bortolotto Z.A., Jane D.E., Volianskis A. The 1980s: D-AP5, LTP and a decade of NMDA receptor discoveries. *Neurochem Res* 2018. DOI: 10.1007/s11064-018-2640-6. PMID: 30284673.
14. Morris R.G. NMDA receptors and memory encoding. *Neuropharmacology* 2013; 74: 32-40. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.014. PMID: 23628345.
15. Magee J.C., Johnston D. A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science* 1997; 275(5297): 209-213. DOI: 10.1126/science.275.5297.209. PMID: 8985013.
16. Markram H., Lübke J., Frotscher M., Sakmann B. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 1997; 275(5297): 213-215. DOI: 10.1126/science.275.5297.213. PMID: 8985014.
17. Bliss T.V., Douglas R.M., Errington M.L., Lynch M.A. Correlation between long-term potentiation and release of endogenous amino acids from dentate gyrus of anaesthetized rats. *J Physiol* 1986; 377: 391-408. DOI: 10.1113/jphysiol.1986.sp016193. PMID: 2879038.
18. Maren S., Tocco G., Standley S., Baudry M., Thompson R.F. Postsynaptic factors in the expression of long-term potentiation (LTP): increased glutamate receptor binding following LTP induction in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(20): 9654-9658. DOI: 10.1073/pnas.90.20.9654. PMID: 8415757.
19. Frey U., Krug M., Reymann K.G., Matthies H. Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA1 region in vitro. *Brain Res* 1988; 452(1-2): 57-65. DOI: 10.1016/0006-8993(88)90008-X. PMID: 3401749.
20. Frey U., Huang Y.Y., Kandel E.R. Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science* 1993; 260(5114): 1661-1664. DOI: 10.1126/science.8389057. PMID: 8389057.
21. Mayford M., Siegelbaum S.A., Kandel E.R. Synapses and memory storage. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4(6). DOI: 10.1101/cshperspect.a005751. PMID: 2249638.
22. Danysz W., Zajaczkowski W., Parsons C.G. Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands. *Behav Pharmacol* 1995; 6(5-6): 455-474. PMID: 11224354.
23. Barnes C.A. Involvement of LTP in memory: are we "searching under the street light"? *Neuron* 1995; 15(4): 751-754. DOI: 10.1016/0896-6273(95)90166-3. PMID: 7576624.
24. Mayford M., Abel T., Kandel E.R. Transgenic approaches to cognition. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5(2): 141-148. DOI: 10.1016/0959-4388(95)80019-0. PMID: 7620300.
25. Wigström H., Gustafsson B. Large long-lasting potentiation in the dentate gyrus in vitro during blockade of inhibition. *Brain Res* 1983; 275(1): 153-158. DOI: 10.1016/0006-8993(83)90428-6. PMID: 6313124.
26. Ormond J., Woodin M.A. Disinhibition mediates a form of hippocampal long-term potentiation in area CA1. *PLoS One* 2009; 4(9): e7224. DOI: 10.1371/journal.pone.0007224. PMID: 19787049.

27. Davies C.H., Collingridge G.L. The physiological regulation of synaptic inhibition by GABAB autoreceptors in rat hippocampus. *J Physiol* 1993; 472: 245-265. DOI: 10.1113/jphysiol.1993.sp019945. PMID: 8145143.
28. Fedorov N.B., Sergeeva O.A., Skrebitsky V.G. Priming stimulation facilitates Hebb-type plasticity in the Schaffer collateral-commissural pathways of the mouse hippocampus. *Exp Brain Res* 1993; 94(2): 270-272. DOI: 10.1007/BF00230295. PMID: 8359243.
29. Виноградова О.С. *Гиппокамп и память*. М.: Наука, 1975. 333 с.
30. Larson J., Munkácsy E. Theta-burst LTP. *Brain Res* 2015; 1621: 38-50. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.034. PMID: 25452022.
31. Skrebitsky V.G. Nonspecific influences on neuronal firing in the central visual pathway. *Exp Brain Res* 1969; 9(4): 269-283. DOI: 10.1007/BF00235239. PMID: 5364413.
32. Skrebitsky V.G., Sharonova I.N. Reticular suppression of flash-evoked IPSPs in visual cortex neurons. *Brain Res* 1976; 111(1): 67-78. DOI: 10.1016/0006-8993(76)91049-0. PMID: 953705.
33. Klausberger T., Magill P.J., Márton L.F., Roberts J.D., Cobden P.M., Buzsáki G., Somogyi P. Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. *Nature* 2003; 421(6925): 844-848. DOI: 10.1038/nature01374. PMID: 12594513.
34. Dykes R.W. Mechanisms controlling neuronal plasticity in somatosensory cortex. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75(5): 535-545. DOI: 10.1139/y97-089. PMID: 9250389.
35. Павлов И.П. *Лекции о работе больших полушарий головного мозга*. Полное собр. соч. Т.4. М.: АН СССР, 1951. 452 с.
36. Sara S.J. Noradrenergic modulation of selective attention: its role in memory retrieval. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 444: 178-193. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1985.tb37588.x. PMID: 2990290.
37. Skrebitsky V.G., Chepkova A.N., Sharonova I.N. Reticular suppression of cortical inhibitory postsynaptic potentials. In: Hobson J.A., Brzier M.A. (Eds) *Reticular Formation Revisited*. NY: Raven Press, 1980: 67-78.
38. Doze V.A., Cohen G.A., Madison D.V. Synaptic localization of adrenergic disinhibition in the rat hippocampus. *Neuron* 1991; 6(6): 889-900. DOI: 10.1016/0896-6273(91)90229-S. PMID: 1675862.
39. Griffith J.S. A theory of the nature of memory. *Nature* 1966; 211(5054): 1160-1163. DOI: 10.1038/2111160a0. PMID: 5970018.
40. Brown T.H., Chapman P.F., Kairiss E.W., Keenan C.L. Long-term synaptic potentiation. *Science* 1988; 242 (4879): 724-728. DOI: 10.1126/science.2903551. PMID: 2903551.
41. Solari N., Hangya B. Cholinergic modulation of spatial learning, memory and navigation. *Eur J Neurosci* 2018; 48(5): 2199-2230. DOI: 10.1111/ejn.14089. PMID: 30055067.
42. Lin Y.W., Min M.Y., Chiu T.H., Yang H.W. Enhancement of associative long-term potentiation by activation of beta-adrenergic receptors at CA1 synapses in rat hippocampal slices. *J Neurosci*. 2003, 23(10): 4173-4181. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-10-04173.2003. PMID: 12764105.
43. O'Dell T.J., Connor S.A., Guglietta R., Nguyen P.V.  $\beta$ -Adrenergic receptor signaling and modulation of long-term potentiation in the mammalian hippocampus. *Learn Mem* 2015; 22(9): 461-471. DOI: 10.1101/lm.031088.113. PMID: 26286656.
44. Hansen N., Manahan-Vaughan D. Hippocampal long-term potentiation that is elicited by perforant path stimulation or that occurs in conjunction with spatial learning is tightly controlled by beta-adrenoreceptors and the locus coeruleus. *Hippocampus* 2015; 25(11): 1285-1298. DOI: 10.1002/hipo.22436. PMID: 25727388.
45. Takeuchi T., Duzskiewicz A.J., Sonneborn A. et al. Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. *Nature* 2016; 537: 357-362. DOI: 10.1038/nature19325. PMID: 27602521.
46. Wei X., Ma T., Cheng Y. et al. Dopamine D1 or D2 receptor-expressing neurons in the central nervous system. *Addict Biol* 2018; 23(2): 569-584. DOI: 10.1111/adb.12512. PMID: 28436559.
47. Hammad H., Wagner J.J. Dopamine-mediated disinhibition in the CA1 region of rat hippocampus via D3 receptor activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316(1):113-120. DOI: 10.1124/jpet.105.091579. PMID: 16162819.
48. Lemon N., Manahan-Vaughan D. Dopamine D1/D5 receptors gate the acquisition of novel information through hippocampal long-term potentiation and long-term depression. *J Neurosci* 2006; 26(29): 7723-7729. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1454-06.2006. PMID: 16855100.
49. Lin J.S., Anacleit C., Sergeeva O.A., Haas H.L. The waking brain: an update. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68(15): 2499-2512. DOI: 10.1007/s00018-011-0631-8. Review. PMID: 21318261.
50. Vorobjev V.S., Sharonova I.N., Walsh I.B., Haas H.L. Histamine potentiates N-methyl-D-aspartate responses in acutely isolated hippocampal neurons. *Neuron* 1993; 11(5): 837-844. DOI: 10.1016/0896-6273(93)90113-6. PMID: 8240807.
51. Kovacs G.L., De Wied D. Peptidergic modulation of learning and memory processes. *Pharmacol Rev* 1994; 46(3): 269-291. PMID: 7831381.
52. Чепкова А.Н. Влияние вазопрессина на свойства длительной посттетанической потенциации в срезах гиппокампа. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова* 1981; 32(2): 427-429.
53. Chepkova A.N., Skrebitsky V.G. Effects of some adrenergic drugs and neuropeptides on long-term potentiation in hippocampal slices. In: Ajmone Marsan C., Matthies H.(eds) *Neuronal Plasticity and Memory Formation*. NY: Raven Press, 1982: 255-263.
27. Davies C.H., Collingridge G.L. The physiological regulation of synaptic inhibition by GABAB autoreceptors in rat hippocampus. *J Physiol* 1993; 472: 245-265. DOI: 10.1113/jphysiol.1993.sp019945. PMID: 8145143.
28. Fedorov N.B., Sergeeva O.A., Skrebitsky V.G. Priming stimulation facilitates Hebb-type plasticity in the Schaffer collateral-commissural pathways of the mouse hippocampus. *Exp Brain Res* 1993; 94(2): 270-272. DOI: 10.1007/BF00230295. PMID: 8359243.
29. Vinogradova O.S. *Гиппокамп и память* [Hippocampus and memory]. М.: Наука, 1975. 333 p. (In Russ.)
30. Larson J., Munkácsy E. Theta-burst LTP. *Brain Res* 2015; 1621: 38-50. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.034. PMID: 25452022.
31. Skrebitsky V.G. Nonspecific influences on neuronal firing in the central visual pathway. *Exp Brain Res* 1969; 9(4): 269-283. DOI: 10.1007/BF00235239. PMID: 5364413.
32. Skrebitsky V.G., Sharonova I.N. Reticular suppression of flash-evoked IPSPs in visual cortex neurons. *Brain Res* 1976; 111(1): 67-78. DOI: 10.1016/0006-8993(76)91049-0. PMID: 953705.
33. Klausberger T., Magill P.J., Márton L.F., Roberts J.D., Cobden P.M., Buzsáki G., Somogyi P. Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. *Nature* 2003; 421(6925): 844-848. DOI: 10.1038/nature01374. PMID: 12594513.
34. Dykes R.W. Mechanisms controlling neuronal plasticity in somatosensory cortex. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75(5): 535-545. DOI: 10.1139/y97-089. PMID: 9250389.
35. Pavlov I.P. *Lektsii o rabote bol'shikh polushariy mozga* [Lectures on functions of cerebral hemispheres]. Complete collected works. V.4. Moscow: AN SSSR, 1951. 452 p.
36. Sara S.J. Noradrenergic modulation of selective attention: its role in memory retrieval. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 444: 178-193. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1985.tb37588.x. PMID: 2990290.
37. Skrebitsky V.G., Chepkova A.N., Sharonova I.N. Reticular suppression of cortical inhibitory postsynaptic potentials. In: Hobson J.A., Brzier M.A. (Eds) *Reticular Formation Revisited*. NY: Raven Press, 1980: 67-78.
38. Doze V.A., Cohen G.A., Madison D.V. Synaptic localization of adrenergic disinhibition in the rat hippocampus. *Neuron* 1991; 6(6): 889-900. DOI: 10.1016/0896-6273(91)90229-S. PMID: 1675862.
39. Griffith J.S. A theory of the nature of memory. *Nature* 1966; 211(5054): 1160-1163. DOI: 10.1038/2111160a0. PMID: 5970018.
40. Brown T.H., Chapman P.F., Kairiss E.W., Keenan C.L. Long-term synaptic potentiation. *Science* 1988; 242 (4879): 724-728. DOI: 10.1126/science.2903551. PMID: 2903551.
41. Solari N., Hangya B. Cholinergic modulation of spatial learning, memory and navigation. *Eur J Neurosci* 2018; 48(5): 2199-2230. DOI: 10.1111/ejn.14089. PMID: 30055067.
42. Lin Y.W., Min M.Y., Chiu T.H., Yang H.W. Enhancement of associative long-term potentiation by activation of beta-adrenergic receptors at CA1 synapses in rat hippocampal slices. *J Neurosci*. 2003, 23(10): 4173-4181. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-10-04173.2003. PMID: 12764105.
43. O'Dell T.J., Connor S.A., Guglietta R., Nguyen P.V.  $\beta$ -Adrenergic receptor signaling and modulation of long-term potentiation in the mammalian hippocampus. *Learn Mem* 2015; 22(9): 461-471. DOI: 10.1101/lm.031088.113. PMID: 26286656.
44. Hansen N., Manahan-Vaughan D. Hippocampal long-term potentiation that is elicited by perforant path stimulation or that occurs in conjunction with spatial learning is tightly controlled by beta-adrenoreceptors and the locus coeruleus. *Hippocampus* 2015; 25(11): 1285-1298. DOI: 10.1002/hipo.22436. PMID: 25727388.
45. Takeuchi T., Duzskiewicz A.J., Sonneborn A. et al. Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. *Nature* 2016; 537: 357-362. DOI: 10.1038/nature19325. PMID: 27602521.
46. Wei X., Ma T., Cheng Y. et al. Dopamine D1 or D2 receptor-expressing neurons in the central nervous system. *Addict Biol* 2018; 23(2): 569-584. DOI: 10.1111/adb.12512. PMID: 28436559.
47. Hammad H., Wagner J.J. Dopamine-mediated disinhibition in the CA1 region of rat hippocampus via D3 receptor activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316(1):113-120. DOI: 10.1124/jpet.105.091579. PMID: 16162819.
48. Lemon N., Manahan-Vaughan D. Dopamine D1/D5 receptors gate the acquisition of novel information through hippocampal long-term potentiation and long-term depression. *J Neurosci* 2006; 26(29): 7723-7729. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1454-06.2006. PMID: 16855100.
49. Lin J.S., Anacleit C., Sergeeva O.A., Haas H.L. The waking brain: an update. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68(15): 2499-2512. DOI: 10.1007/s00018-011-0631-8. Review. PMID: 21318261.
50. Vorobjev V.S., Sharonova I.N., Walsh I.B., Haas H.L. Histamine potentiates N-methyl-D-aspartate responses in acutely isolated hippocampal neurons. *Neuron* 1993; 11(5): 837-844. DOI: 10.1016/0896-6273(93)90113-6. PMID: 8240807.
51. Kovacs G.L., De Wied D. Peptidergic modulation of learning and memory processes. *Pharmacol Rev* 1994; 46(3): 269-291. PMID: 7831381.
52. Чепкова А.Н. Влияние вазопрессина на свойства длительной посттетанической потенциации в срезах гиппокампа [Effect of vasopressin on the characteristics of prolonged posttetanic potentiation in hippocampal slices]. *Zhurnal Vyshey Nervnoy Deiatel'nosti Im I.P. Pavlova* 1981; 31(2): 427-430. PMID: 7269796. (In Russ.).

54. Reijmers L.G., van Ree J.M., Spruijt B.M. et al. Vasopressin metabolites: a link between vasopressin and memory? *Prog Brain Res* 1998; 119: 523-535. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)61591-5. PMID: 10074810.
55. Rong X.W., Chen X.F., Du Y.C. Potentiation of synaptic transmission by neuropeptide AVP4-8 (ZNC(C)PR) in rat hippocampal slices. *Neuroreport* 1993; 4(9): 1135-1138. PMID: 8219041.
56. van den Hooff P., Urban I.J., de Wied D. Vasopressin maintains long-term potentiation in rat lateral septum slices. *Brain Res* 1989; 505(2): 181-186. DOI: 10.1016/0006-8993(89)91440-6. PMID: 2532055.
57. Chepkova A.N., French P., De Wied D. et al. Long-lasting enhancement of synaptic excitability of CA1/subiculum neurons of the rat ventral hippocampus by vasopressin and vasopressin(4-8). *Brain Res* 1995; 701(1-2): 255-566. DOI: 10.1016/0006-8993(95)01006-7. PMID: 8925289.
58. Ishihara K., Katsuki H., Kawabata A. et al. Effects of thyrotropin-releasing hormone and a related analog, CNK-602A, on long-term potentiation in the mossy fiber-CA3 pathway of guinea pig hippocampal slices. *Brain Res* 1991; 554(1-2): 203-208. DOI: 10.1016/0006-8993(91)90190-7. PMID: 1933301.
59. Matsuoka N., Kaneko S., Satoh M. Somatostatin augments long-term potentiation of the mossy fiber-CA3 system in guinea-pig hippocampal slices. *Brain Res* 1991; 553(2): 188-194. DOI: 10.1016/0006-8993(91)90823-E. PMID: 1681981.
60. Гудашева Т.А. Теоретические основы и технологии создания дипептидных лекарств *Известия Академии наук. Серия химическая* 2015; 9: 2012-2021.
61. Olpe H.R., Lynch G.S. The action of piracetam on the electrical activity of the hippocampal slice preparation: a field potential analysis. *Eur J Pharmacol* 1982; 80(4): 415-419. DOI: 10.1016/0014-2999(82)90088-7. PMID: 7106192.
62. Satoh M., Ishihara K., Katsuki H. Different susceptibilities of long-term potentiations in CA3 and CA1 regions of guinea pig hippocampal slices to nootropic drugs. *Neurosci Lett* 1988; 93(2-3): 236-241. DOI: 10.1016/0304-3940(88)90088-2. PMID: 2853846.
63. Чепкова А.Н., Дореули Н.В., Островская Р.У. и др. Сохранение пластических свойств синаптической передачи в долгоживущих срезах гиппокампа под действием пептидного аналога пирacetama, L-pGlu-D-Ala-NH2. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1990; 115: 602-604. PMID: 1964611.
64. Chepkova A.N., Doreulee N.V., Trofimov S.S. et al. Nootropic compound L-pyroglyutamyl-D-alanine-amide restores hippocampal long-term potentiation impaired by exposure to ethanol in rats. *Neurosci Lett* 1995; 188(3): 163-166. DOI: 10.1016/0304-3940(95)11421-R. PMID: 7609900.
65. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Серединин С. Б. Оригинальный ноотропный и нейропротективный дипептид ноопепт (ГВС-111). *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2002; 65(5): 66-72.
66. Островская Р.У., Бельник А.П., Сторожова З.И. Эффективность препарата «Ноопепт» при экспериментальной модели болезни Альцгеймера (когнитивный дефицит, вызванный введением β-амилоида 25-35 в базальные ядра Мейнерта крыс *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2011; 146(1): 84-88. PMID: 19145356.
67. Jia X., Gharibyan A.L., Ohman A. et al. Neuroprotective and nootropic drug noopept rescues α-synuclein amyloid cytotoxicity. *J Mol Biol* 2011; 414(5): 699-712. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.09.044. PMID: 21986202.
68. Бочкарев В.К., Телешова Е.С., Сюняков С.А. и др. Клинико-электроэнцефалографическая характеристика действия ноопепта у больных с легкими когнитивными расстройствами посттравматического и сосудистого генеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2008; 108(11): 47-55. PMID: 19008801.
69. Vakhitova Y.V., Sadovnikov S.V., Borisevich S.S. et al. Molecular mechanism underlying the action of substituted Pro-Gly Dipeptide Noopept. *Acta Naturae* 2016; 8(1): 82-89. PMID: 27099787.
70. Kondratenko R.V., Derevyagin V.I., Skrebitsky V.G. Novel nootropic dipeptide Noopept increases inhibitory synaptic transmission in CA1 pyramidal cells. *Neurosci Lett* 2010; 476(2): 70-73. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.04.005. PMID: 20382202.
71. Колбаев С.Н., Александрова О.П., Шаронова И.Н., Скребицкий В.Г. Влияние ноопепта на динамику [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> в нейронах культивируемых срезов гиппокампа крысы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2017; 164(9): 309-313. DOI 10.1007/s10517-018-3983-3. PMID: 29313229.
53. Chepkova A.N., Skrebitskii V.G. Effects of some adrenergic drugs and neuropeptides on long-term potentiation in hippocampal slices. In: Ajmone Marsan C., Matthies H.(eds). *Neuronal Plasticity and Memory Formation*. NY: Raven Press, 1982: 255-263.
54. Reijmers L.G., van Ree J.M., Spruijt B.M. et al. Vasopressin metabolites: a link between vasopressin and memory? *Prog Brain Res* 1998; 119: 523-535. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)61591-5. PMID: 10074810.
55. Rong X.W., Chen X.F., Du Y.C. Potentiation of synaptic transmission by neuropeptide AVP4-8 (ZNC(C)PR) in rat hippocampal slices. *Neuroreport* 1993; 4(9): 1135-1138. PMID: 8219041.
56. van den Hooff P., Urban I.J., de Wied D. Vasopressin maintains long-term potentiation in rat lateral septum slices. *Brain Res* 1989; 505(2): 181-186. DOI: 10.1016/0006-8993(89)91440-6. PMID: 2532055.
57. Chepkova A.N., French P., De Wied D. et al. Long-lasting enhancement of synaptic excitability of CA1/subiculum neurons of the rat ventral hippocampus by vasopressin and vasopressin(4-8). *Brain Res* 1995; 701(1-2): 255-566. DOI: 10.1016/0006-8993(95)01006-7. PMID: 8925289.
58. Ishihara K., Katsuki H., Kawabata A. et al. Effects of thyrotropin-releasing hormone and a related analog, CNK-602A, on long-term potentiation in the mossy fiber-CA3 pathway of guinea pig hippocampal slices. *Brain Res* 1991; 554(1-2): 203-208. DOI: 10.1016/0006-8993(91)90190-7. PMID: 1933301.
59. Matsuoka N., Kaneko S., Satoh M. Somatostatin augments long-term potentiation of the mossy fiber-CA3 system in guinea-pig hippocampal slices. *Brain Res* 1991; 553(2): 188-194. DOI: 10.1016/0006-8993(91)90823-E. PMID: 1681981.
60. Гудашева Т.А. Теоретические основы и технологии создания дипептидных лекарств [Theoretic basis and technologies of creating dipeptide drugs]. *Izvestiya akademii nauk. Seriya khimicheskaya* 2015; 9: 2012-2021. (In Russ.)
61. Olpe H.R., Lynch G.S. The action of piracetam on the electrical activity of the hippocampal slice preparation: a field potential analysis. *Eur J Pharmacol* 1982; 80(4): 415-419. DOI: 10.1016/0014-2999(82)90088-7. PMID: 7106192.
62. Satoh M., Ishihara K., Katsuki H. Different susceptibilities of long-term potentiations in CA3 and CA1 regions of guinea pig hippocampal slices to nootropic drugs. *Neurosci Lett* 1988; 93(2-3): 236-241. DOI: 10.1016/0304-3940(88)90088-2. PMID: 2853846.
63. Chepkova A.N., Doreuli N.V., Ostrovskaja R.U. et al. *Sokhraneniye plasticheskikh svoystv sinapticheskoy peredachi v dolgozhivyshechikh srezakh gippokampa pod deystviyem peptidnogo analoga piracetama* [Preservation of plastic properties of synaptic transmission in long-lasting hippocampal slices under the effects of a peptide analog of piracetam, L-pGlu-D-Ala-NH2]. *Biull Eksp Biol Med* 1990; 110(12): 602-604. PMID: 1964611. (In Russ.)
64. Chepkova A.N., Doreulee N.V., Trofimov S.S. et al. Nootropic compound L-pyroglyutamyl-D-alanine-amide restores hippocampal long-term potentiation impaired by exposure to ethanol in rats. *Neurosci Lett* 1995; 188(3): 163-166. DOI: 10.1016/0304-3940(95)11421-R. PMID: 7609900.
65. Ostrovskaja R.U., Gudashева T.A., Voronina T.A., Seredenin S.B. *Original'nyy nootropnyy i neuroprotektivnyy dipeptide noopept (GVS-111)* [The original novel nootropic and neuroprotective agent noopept]. *Eksp Klin Farmakol* 2002; 65(5): 66-72. PMID: 12596521. (In Russ.)
66. Ostrovskaya R.U., Belnik A.P., Storozheva Z.I. [Noopept efficiency in experimental Alzheimer disease (cognitive deficiency caused by beta-amyloid25-35 injection into Meynert basal nuclei of rats)]. *Bull Exp Biol Med* 2008; 146(1): 77-80. PMID: 19145356. (In Russ.)
67. Jia X., Gharibyan A.L., Ohman A. et al. Neuroprotective and nootropic drug noopept rescues α-synuclein amyloid cytotoxicity. *J Mol Biol* 2011; 414(5): 699-712. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.09.044. PMID: 21986202.
68. Bochkarev V.K., Teleshova E.S., Sinyukov S.A. et al. *Kliniko-elektroentsefalograficheskaya kharakteristika deystviya noopepta u bol'nykh s legkimi kognitivnymi rassroystvami posttravmaticheskogo i sosudistogo genеза* [Clinical and electroencephalographic characteristic of noopept in patients with mild cognitive impairment of posttraumatic and vascular origin]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2008; 108(11): 47-54. PMID: 19008801. (In Russ.)
69. Vakhitova Y.V., Sadovnikov S.V., Borisevich S.S. et al. Molecular mechanism underlying the action of substituted Pro-Gly Dipeptide Noopept. *Acta Naturae* 2016; 8(1): 82-89. PMID: 27099787.
70. Kondratenko R.V., Derevyagin V.I., Skrebitsky V.G. Novel nootropic dipeptide Noopept increases inhibitory synaptic transmission in CA1 pyramidal cells. *Neurosci Lett* 2010; 476(2): 70-73. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.04.005. PMID: 20382202.
71. Колбаев С.Н., Александрова О.П., Шаронова И.Н., Скребицкий В.Г. Влияние ноопепта на динамику [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> в нейронах культивируемых срезов гиппокампа крысы [Effect of Noopept on dynamics of intracellular calcium in neurons of cultured rat hippocampal slices]. *Bull Exp Biol Med* 2018; 164(3): 330-333. DOI: 10.1007/s10517-018-3983-3. PMID: 29313229.

**Информация об авторах:** Скребицкий Владимир Гергиевич – член-корреспондент РАН, д.б.н., проф., зав. лаб. функциональной синаптологии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Шаронова Ирина Николаевна – д.б.н., в.н.с., зав. лаб. функциональной синаптологии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Skrebitsky V.G., Corresponding Member of RAS, D.Sci. (Biol.), Prof., Head of Laboratory of functional sinaptology, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Irina N. Sharonova, D.Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of functional sinaptology, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

# Клеточные модели заболеваний нервной системы

Л.Г. Хаспеков

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*Клеточные модели являются важнейшим исследовательским инструментом в современной нейробиологии. Представленный обзор отечественной и зарубежной литературы обобщает основные данные экспериментальных исследований последних 15 лет, направленных на моделирование *in vitro* острых и хронических форм церебральной патологии с целью выяснения механизмов их патогенеза и поиска способов их фармакологической коррекции. Представлены результаты моделирования ишемических нейродеструктивных процессов, эпилепсии, болезней Паркинсона, Альцгеймера, Гентингтона, полученные с использованием современных клеточных методов исследования, таких как культивирование клеток в мультиэлектродной системе и технология индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Ряд ключевых положений по данной проблеме проиллюстрирован собственными приоритетными результатами автора и его лаборатории. Сформулированы ближайшие цели и перспективы исследований *in vitro* патогенетических механизмов заболеваний нервной системы и поиска новых нейропротекторов.*

**Ключевые слова:** культура клеток нервной системы; моделирование неврологических заболеваний; нейропротекция; современные клеточные технологии.

**Адрес для корреспонденции:** 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5, Отдел исследований мозга ФГБНУ НЦН. E-mail: khaspekleon@mail.ru. Хаспеков Л.Г.

**Для цитирования:** Хаспеков Л.Г. Клеточные модели заболеваний нервной системы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 70–78.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.9

## Cellular models of the nervous system diseases

Leonid G. Khaspekov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*Cellular models are a very important research tool in modern neurobiology. The presented review of Russian and international literature summarizes the main data of experimental studies, conducted over the past 15 years, aimed at modeling *in vitro* acute and chronic forms of cerebral pathology in order to reveal the mechanisms of their pathogenesis and to develop approaches to their pharmacological correction. The results of modeling of ischemic neurodestructive processes, epilepsy, Parkinson's disease, Alzheimer's disease and Huntington's disease, obtained using modern cellular research methods, such as cell cultivation in a multielectrode system and technology of induced pluripotent stem cells, are presented. A number of key concepts related to this problem are illustrated with the data obtained by the author and his laboratory. In conclusion, the short-term goals and prospects of *in vitro* studies of pathogenic mechanisms of neurological diseases and of the search for new neuroprotectors are formulated.*

**Keywords:** nerve cell culture; modeling of neurological diseases; neuroprotectors; modern cellular technologies.

**For correspondence:** 105064, Russia, Moscow, per. Obukha, 5, Department for Brain Research, Research Center of Neurology. E-mail: khaspekleon@mail.ru. Khaspekov L.G.

**For citation:** Khaspekov L.G. [Cellular models of the nervous system diseases]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 70–78 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.9

### Введение

Со времени первых экспериментальных нейробиологических исследований (R.G. Harrison, 1907, 1910), основным объектом которых стала культура клеток и ткани нервной системы, в мировой и отечественной литературе по данной проблеме опубликованы тысячи статей, сотни монографий и сборников трудов многочисленных научных мероприятий. Постоянное совершенствование методов культивирования привело к тому, что нервные клетки *in vitro* оказались способными к специфической дифференцировке, формированию миелиновых оболочек, синаптогенезу, генерации спонтанной и вызванной биоэлектрической активности.

Если для культивирования используются фрагменты ткани (эксплантаты) различных структур нервной системы, то получают *органотипические культуры*. При культивировании изолированных клеток, получаемых путем механической и/или ферментативной диссоциации ткани, речь идет о *диссоциированных культурах*.

Эксперименты на органотипических культурах спинальных ганглиев, спинного мозга, мозжечка, гиппокампа, гипоталамуса, новой коры, гипофиза, ствола мозга и других структур показали, что при культивировании эмбриональных и ранних постнатальных тканей ЦНС происходят взаимосвязанные и последовательные процессы организации эксплантата. Конечным результатом этих процес-

сов является формирование органотипической структуры, которой свойственны основные цитоархитектонические черты ткани, взятой для культивирования, т.е., реализация тех цитотипических признаков, которые обусловлены генотипом клеток данной популяции. Именно это позволяет рассматривать органотипическую культуру тканей ЦНС в качестве полноценного с морфофункциональной и нейрорхимической точек зрения аналога нервной ткани *in situ*. Исследование процессов дифференцировки нейронов в диссоциированных культурах клеток различных структур головного мозга также выявило формирование ряда специфических фенотипических признаков, присущих этим нейронам *in vivo*. Например, в культивируемых нейронах неостриатума показана высокая активность ацетилхолинэстеразы и моноаминоксидазы [1], а в нейронах культур клеток черной субстанции обнаружен высокий уровень синтеза дофамина [2].

В решение ряда проблем гистогенеза нервной ткани значительный вклад внесли исследования *реагрегированных культур клеток* мозга, позволившие проанализировать роль клеточной мембраны в межклеточном узнавании, подборе клеточной популяции, рассортировке отдельных клеток по признаку сродства (аффинитета) и, в конечном итоге, в формировании гистотипических клеточных ассоциаций при агрегации клеток. Внутри агрегатов, сформировавшихся в клеточной суспензии, приготовленной из различных структур мозга (гиппокампа, новой коры и других), происходят процессы миграции и рассортировки клеток, которые завершаются формированием гистотипической структуры, сходной со структурой мозговой формации, взятой для диссоциации.

В нашей стране наиболее значимые результаты исследований на культурах нервных клеток и ткани различных структур нервной системы были получены в работах выдающегося отечественного нейроморфолога, доктора биологических наук, профессора И.В. Викторова (1932–2013) с сотрудниками организованной им лаборатории экспериментальной нейроцитологии в Институте мозга (ныне – Отдел исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии»). Оригинальные результаты, полученные И.В. Викторовым [3] с использованием светомикроскопических, ультраструктурных и биохимических методов исследования *in vitro* клеток и ткани различных структур нервной системы, установили зависимость динамики дифференцировки нейронов и формирования органотипической организации и системных синаптических связей от стадии онтогенетического развития структур мозга, взятых для культивирования. Были выявлены ведущие факторы развития и регенерации нервных клеток, а именно – специфичность, как проявление детерминированности нейроонтогенеза, и морфогенетическая пластичность, как способность развивающихся и зрелых нейронов к адаптивным перестройкам пространственной организации дендритов и аксонов в ответ на изменение межклеточных взаимодействий. Установлено, что при нарушении межклеточных взаимодействий морфогенетическая пластичность нейронов проявляется в изменении размеров, формы и ориентации дендритов, коллатеральном и терминальном росте аксонов, что ведет к образованию атипических систем межнейронных синаптических связей. Сформулирована гипотеза, раскрывающая один из возможных механизмов гетерохронного формирования синаптически взаимосвязанных нервных центров. На разработанной И.В. Викторовым модели глиомезодермального рубца показано, что одной из причин abortивной

регенерации нервной системы является искажение направленного роста аксонов глиальными клетками и фибробластами, а также нарушение специфичности афферентных межнейронных взаимодействий и формирование атипических систем синаптических связей, обусловленных пластичностью нервных клеток.

Таким образом, данные по цито- и гистогенезу в тканевых и клеточных культурах, полученные в работах второй половины прошлого столетия, позволили заключить, что клетки различных структур развивающейся нервной системы способны к дифференцировке в условиях длительного культивирования. При этом *in vitro* происходит рост отростков (дендритов и аксонов), характерных для нейронов определенных морфологических типов, формируются миелиновые оболочки нервных волокон и функционирующие синаптические связи, которые по своей структуре и медиаторной специфичности не отличаются от дефинитивных, существующих *in vivo*. В результате этих процессов нейроны, развивающиеся *in vitro*, достигают морфофункциональной зрелости, характерной для нейронов интактного мозга.

Помимо важной роли в решении фундаментальных задач экспериментальной нейроцитологии, культура нервной ткани и клеток играет важную роль в моделировании патологических процессов в нервной системе и поиске способов их фармакологической коррекции. Большим преимуществом таких исследований является доступность культивируемых нервных клеток непосредственному контролируемому экспериментальному воздействию, что позволяет, с одной стороны, наблюдать динамику и последствия прямого влияния патогенетических факторов на живую нервную клетку, а с другой – управлять ходом патологического процесса на клеточном и молекулярном уровнях. Моделирование этого процесса *in vitro* важно для экспериментального обоснования путей направленного влияния на процессы развития нервной системы при их нарушениях в онтогенезе и при повреждениях нейронных структур зрелого мозга.

### **Использование культуры клеток и ткани ЦНС в исследованиях механизмов патогенеза неврологических заболеваний и поиске нейропротекторных соединений**

Одно из ведущих мест в нейроцитологических исследованиях в условиях патологии *in vitro*, начатых в 80-е годы прошлого столетия, занимает моделирование **ишемического повреждения** нейронов головного мозга. Очевидно, что сложный патогенетический процесс при ишемическом инсульте невозможно полностью смоделировать в системе *in vitro*, т.е. на отдельных клетках или фрагментах ткани мозга, в отсутствие кровотока и лейкоцитарной инфильтрации [4]. Тем не менее, модель *in vitro* позволяет исследовать специфические базисные биохимические и молекулярные механизмы, реализующиеся в условиях энергетического дефицита, характерного для ишемии. Для ее моделирования культивируемые клетки и ткани подвергаются цитотоксическому воздействию возбуждающих аминокислот, кислородно-глюкозной депривации и химической или ферментативной блокаде клеточного метаболизма. Еще одно преимущество этой модели заключается в возможности быстрого тестирования большого числа новых нейропротекторных фармацевтических препаратов [5].

В настоящее время общепринято считать, что важным патогенетическим фактором ишемического инсульта является цитотоксическое действие возбуждающих амино-

кислот (ВАК) и, прежде всего, основного нейромедиатора головного мозга глутамата [6]. Способность глутамата вовлекаться в процессы, приводящие к гибели нейронов, в сопоставлении с данными экспериментальных исследований механизмов их повреждения при гипоксии/ишемии *in vivo* и *in vitro*, послужила основанием для широко распространенной в настоящее время гипотезы о его активном участии в патогенезе ишемического инсульта [7]. В основу этой гипотезы были положены результаты экспериментов, проведенных на культурах нервных клеток и ткани, которые позволили сформулировать важные положения, касающиеся рецепторных и ионных механизмов нейротоксичности (или «эксайтотоксичности») ВАК при ишемии головного мозга [8, 9]. В частности, было показано, что эндогенные ВАК могут вызывать деструкцию нервных клеток, часто сопутствующую судорожному эффекту этих соединений.

В условиях гиперактивации рецепторов глутамата происходит ускоренное накопление в нейронах ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ), опосредуемое, в первую очередь, NMDA-подтипом глутаматного рецептора, управляющим кальциевым каналом. Перегрузка нейронов  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к усилению протекающих при его участии внутриклеточных протео- и липолитических реакций, а также вызывает гиперпродукцию свободных радикалов и инициируемое ими перекисное окисление в мембранах и внутриклеточных органеллах. Степень развития эксайтотоксичности глутамата, приводящей к отсроченной гибели нейронов, которая наступает в постглутаматный период через несколько часов после окончания его воздействия, находится в прямой зависимости от концентрации внеклеточного кальция: ее снижение заметно ослабляет отсроченную гибель нейронов, а повышение усиливает нейродеструктивный эффект субтоксических концентраций глутамата [10].

На основе моделирования повреждающих факторов ишемии *in vitro* (ацидоз, окислительный стресс, глюкозная депривация и др.) исследована роль митохондрий, глутамина, ионов кальция в ишемических нейродеструктивных процессах [11–14] и получены фундаментальные данные, свидетельствующие о тесной взаимосвязи этих процессов с дисфункцией митохондрий и нарушением ионного баланса нейронов. Изучен механизм нейротоксического действия цинка ( $\text{Zn}^{2+}$ ) на культивируемые нейроны, подвергнутые глюкозной депривации, в условиях которой ионы цинка вызывают дополнительную перегрузку нейронов ионами кальция, транспортируемыми через активированные NMDA-каналы, и накапливаются вместе с ними в митохондриях, что инициирует повреждение митохондрий и оказывает нейродеструктивный эффект [15, 16]. В исследовании молекулярных механизмов ишемических нейродеструктивных процессов, вызываемых дисбалансом внутри- и внеклеточного pH и нарушением гомеостаза  $\text{Zn}^{2+}$  культивированных нейронов, обнаружено, что внеклеточный ацидоз или блокада  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмена при цитотоксическом действии  $\text{Zn}^{2+}$  и каината оказывают нейротекторный эффект [17]. При этом повышение уровня внеклеточного  $\text{Zn}^{2+}$  приводит к возрастанию его концентрации в цитоплазме клеток, что сопровождается накоплением свободного внутриклеточного кальция и инициирует повреждение митохондрий, оказывая нейродеструктивный эффект. Показано нейротекторное действие низких концентраций ионов кадмия ( $\text{Cd}^{2+}$ ) в культуре зернистых нейронов, подвергнутой воздействию ионов марганца ( $\text{Mn}^{2+}$ ) и параквата, цитотоксичность которых приводит

к развитию у человека симптомокомплекса болезни Паркинсона [18].

Защитное действие церебролизина при нейротоксическом воздействии глутамата потенцировалось в присутствии ионов лития ( $\text{Li}^{2+}$ ), что указывает на синергизм между  $\text{Li}^{2+}$  и нейропептидами в составе церебролизина в реализации его нейротекторного эффекта [19]. Выявлен нейротекторный эффект фракции водорастворимых пептидов, выделенной из широко используемого в клинике инсульта препарата кортексина; эта фракция обладает всеми свойствами исходного препарата и ингибирующей протеазы (в частности, каспазы-8), но значительно более проста по составу [20]. Указанная фракция, так же, как и кортексин, предотвращала индуцированную глутаматом гибель нейронов. Таким образом, нейротекторное действие кортексина при цитотоксическом действии глутамата может быть опосредовано прямым ингибированием активности протеаз.

Обнаружено, что в защитные механизмы, опосредуемые эндоканнабиноидной системой (ЭКС), вовлечен нейротрофический фактор головного мозга BDNF [21]. При моделировании апоптотического повреждения и цитотоксическом действии глутамата в культуре клеток различных структур головного мозга показаны нейротекторные свойства каннабимиметиков из семейства N-ацилдофаминов: они оказывают дозозависимый защитный эффект, опосредуемый каннабиноидными рецепторами 1-го и 2-го типов, при этом повышение их защитного потенциала достигается благодаря использованию агонистов каннабиноидных рецепторов в комплексе с ингибиторами их гидролиза [22]. Разработан оригинальный метод органного культивирования свободноплавающих фрагментов головного мозга и сетчатки, использованный для изучения гистогенеза и экспериментального воздействия патогенетических факторов гипоксии/ишемии [23].

При моделировании ишемии в мультиэлектродной системе (МЭС) [24] исследовалась нейротоксичность агонистов глутаматных рецепторов и защитный эффект их антагонистов в органотипической культуре ткани гиппокампа [25]. Хроническое воздействие низких концентраций агонистов глутаматных рецепторов типов NMDA и AMPA вызывало быстрое снижение амплитуды синаптических ответов нейронов, которое не сопровождалось их необратимым повреждением и поэтому могло быть следствием длительной деполаризации. Устранение агонистов почти полностью восстанавливало исходный уровень синаптической активности после их 40-минутного воздействия, а после 24-часового степень уменьшения амплитуды ответов нейронов прямо коррелировала со снижением их выживаемости. Таким образом установлено, что низкие концентрации агонистов глутаматных рецепторов, не оказывающие быстрого нейротоксического эффекта, вызывают длительную деполаризацию, которая может быть важным фактором последующей гибели нейронов. Неконкурентные антагонисты NMDA-рецепторов, МК801 и мемантин, препятствовали как изменениям синаптических ответов под влиянием NMDA и AMPA, так и их нейротоксичности.

Использование нейронной сети, образованной в МЭС диссоциированными клетками гиппокампа, позволило исследовать влияние длительной кислородно-глюкозной депривации (КГД) на синаптическую активность. КГД в течение 3 мин вызывала значительное возрастание часто-



ты спайков, которая через 30 с возвращалась к исходному уровню. Тетродотоксин полностью блокировал генерацию спайков. Эти данные указывают на то, что самым ранним проявлением КГД является быстрое и преходящее усиление импульсной активности, которое может быть обусловлено ускоренной спонтанной реализацией глутамата [26].

Исследовано влияние альдолазы С (АльдС) – специфического фермента, накапливающегося в спцереброспинальной жидкости больных после инсульта, на нейронную сеть, сформированную в МЭС клетками новой коры крысиных эмбрионов [27]. При кратковременном воздействии низких концентраций АльдС (1 мкМ) происходило быстрое и обратимое снижение частоты спонтанных ритмических разрядов, а при воздействии 10 мкМ в течение 20 мин их генерация почти полностью и также обратимо прекращалась. Ингибирующее влияние АльдС на формирование потенциалов действия нейронной сети *in vitro* указывает на вероятность участия этого белка в патофизиологических механизмах инсульта; он может высвобождаться из ишемического очага ткани мозга, достигая высоких концентраций во внеклеточном пространстве и отрицательно влияя на функциональное состояние нейронов, сохранившихся в зоне вокруг ишемического очага (пенумбры).

В последние годы накапливаются данные экспериментов, открывающие перспективу использования индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) для клеточной терапии инсульта. Так, ИПСК, репрограммированные из фибробластов кожи человека и дифференцированные в нейрональном направлении, при трансплантации в мозг крыс и мышей с ишемическим повреждением новой коры длительно переживали в мозге реципиента, развивались в функционирующие нейроны коркового фенотипа и улучшали неврологический статус [28].

Моделирование эпилепсии *in vitro* осуществляли с помощью субтоксического воздействия глутамата на культивируемые нейроны, часть которых при этом погибала, что позволило имитировать эпилептогенез в сохранившихся нейронах как следствие ишемического инсульта [29]. Нейроны в сохранившейся популяции клеток по своим морфологическим и функциональным признакам идентичны нейронам пенумбры и для них характерны спонтанные повторяющиеся эпилептиформные разряды в синхронизованных нейрональных сетях. Данная модель эпилепсии *in vitro*, индуцированной цитотоксичностью глутамата, представляет собой один из способов изучения молекулярных механизмов, опосредующих ишемический эпилептогенез. Ее использование показало роль кальциевого гомеостаза нейронов в развитии эпилептиформной активности после их ишемического повреждения и прямую зависимость продолжительности эпилептиформных разрядов от уровня внутриклеточной концентрации кальция.

В экспериментах с использованием МЭС органотипическая культура ткани мозга позволяет воспроизвести синхронизованные эпилептиформные разряды нейронов путем разбалансировки активности нейронной сети блокадой тормозных GABA<sub>A</sub> рецепторов [30]. При моделировании эпилепсии в различных участках эксплантата гиппокампа регистрируется пространственно-временная синхронизация активности нейронов. Этот переход между сбалансированной десинхронизованной спайковой и синхронизованной распространяющейся популяционной активностью представляет особенный интерес в связи с тем, что отража-

ет начальную фазу развития эпилептических судорог, на которые можно оказывать терапевтическое воздействие до их генерализации.

Эпилептиформная пачечная активность в нейронной сети *in vitro*, аналогичная status epilepticus головного мозга *in situ*, индуцируется 4-аминопиридином или удалением из инкубационной среды ионов магния. С увеличением срока культивирования частота следования пачек возрастает. Антиконвульсанты фелбамат и фенобарбитал уменьшают длительность пачек в поле CA1 гиппокампа и не изменяют ее в поле CA3, что позволяет обнаруживать регионально-специфический эффект этих соединений. Таким образом, мультиэлектродная регистрация одновременно с различных участков эксплантата дает возможность достоверно выявить области гиппокампа, преимущественно вовлеченные в эпилептиформную активность, и идентифицировать пачки импульсов для их последующего количественного анализа, а также тестировать новые антиконвульсанты. К числу последних можно отнести и некоторые фитоканнабиноиды. Один из них, каннабидиол, в той же модели эпилепсии регионально-специфически снижал амплитуду пачек синхронной локальной активности сети (local field potential, LFP), а также длительность пачек и их частоту, а *in vivo* облегчал тяжесть судорог, вызванных пентилентетразолом [31].

Хотя некоторые формы эпилепсии являются врожденными, значительное число случаев этого заболевания имеют известную причину и обозначаются как «приобретенная эпилепсия», одной из причин которой может быть инсульт. Локальное повреждение вследствие инсульта вызывает повышение концентрации внеклеточного глутамата, приводящее к гибели нейронов. Культивируемые в МЭС нейроны гиппокампа, подвергнутые кратковременному воздействию глутамата, претерпевают повреждения, сходные с их повреждением при инсульте, при этом в сети переживающих нейронов генерируются спонтанные повторяющиеся разряды эпилептиформного типа. По мере изменения ионной проницаемости мембран нейронов изменения в функциональной организации свойств нейронной сети в этой модели *in vitro*, так же, как и в других экспериментальных моделях эпилепсии, приобретают характер, подобный генерации гиперсинхронизованной активности [32].

Для заместительной терапии эпилепсии особый интерес представляет возможность получения из ИПСК клеточной популяции тормозных интернейронов. Из ИПСК удалось дифференцировать нейрональные клетки, сходные по своим морфофункциональным признакам предшественникам корковых интернейронов, которые мигрировали к коре в срезах переднего мозга мышиных эмбрионов. Интернейроны, дифференцированные из ИПСК и трансплантированные в мозг «эпилептических» мышей, препятствовали развитию судорог и нарушению поведения [33].

Нейродегенеративные процессы при болезни Паркинсона (БП), вызываемые 6-гидроксидоамином (6-OHDA) и 1-метил-4-фенилпиридином (MPP+), моделировались в культурах дофаминергических нейронов стриатума. Эти нейротоксины оказывают *in vitro* нейродеструктивный эффект, опосредуемый внутри- и внутриклеточным переоксислением, формированием перекисных соединений, прямым ингибированием дыхательной цепи митохондрий. С другой стороны, данная модель позволяет исследовать механизмы защитного действия нейропротекторов. Так, ингибирован-

ние Rho-киназы фасудилом препятствует вызываемому  $MPP^+$  повреждению дофаминергических нейронов *in vitro* с вовлечением Akt-сигнального пути, а непосредственное воздействие  $MPP^+$  на нейриты культивируемых дофаминергических нейронов вызывает их ретракцию [34]. Внеклеточный  $\alpha$ -синуклеин, продуцируемый нейронами, модулирует активность микроглиальных клеток и астроцитов, которые усиливают секрецию медиаторов воспаления, что способствует прогрессированию БП [35].

ИПСК, полученные от пациентов со спорадической формой БП, способны дифференцироваться в дофаминергические нейроны. При пересадке таких клеток крысам с экспериментальным паркинсонизмом амфетамин-индуцированное ротационное поведение приближалось к нормальному. Трансплантированные в стриатум нейроны давали аксональные проекции в другие отделы мозга [36]. Можно предположить, что производные ИПСК от пациентов со спорадической формой болезни не способны проявлять патологический фенотип в культуре, т.к. не имеют для этого генетических предпосылок.

У пациентов с наследственными формами БП одним из генов, ассоциированных с этой патологией, является ген митохондриальной киназы *PINK1*, которая локализуется на внешней мембране митохондрий и участвует в защите клетки от окислительного стресса в результате его взаимодействия с паркином. Мутация *PINK1* не влияет на репрограммирование клеток пациента и на дифференцировку полученных ИПСК в дофаминергические нейроны. В зрелых нейронах, несущих мутацию, в условиях стресса нарушается мобилизация паркина к поврежденным митохондриям, тогда как в нейронах, полученных из генетически нормальных ИПСК, подобных нарушений не происходит. В мутантных нейронах патологические процессы подавляются при повышенной экспрессии нормального белка *PINK1* [37].

Нами получены ИПСК, репрограммированные из фибробластов биоптатов кожи трех пациентов с генетическими формами БП (мутации в генах *LRRK2* и *PARK2*). ИПСК пациентов дифференцированы в дофаминергические нейроны, экспрессирующие тирозин-гидроксилазу [38]. Для исследования функциональных свойств ИПСК, дифференцированных в нейроны, был использован метод культивирования в МЭС. Усложнение регистрируемой в процессе культивирования спонтанной биоэлектрической активности нейронов, дифференцированных из ИПСК, свидетельствует об их способности к формированию функциональных межнейронных связей. У крыс с токсической 6-ОНДА-моделью паркинсонизма трансплантация полученных нейронов в полосатое тело приводила к отчетливому улучшению двигательных функций и редукции симптоматики паркинсонизма, а также улучшению морфохимических показателей этой структуры [39].

Из биоптатов кожи двух пациентов с генетическими формами БП, являющихся носителями мутаций в генах *LRRK2* и *PARK2*, а также от здоровых доноров, получены фибробласты, которые были репрограммированы при помощи лентивирусных векторов в ИПСК, с их последующей дифференцировкой по нейрональному пути с использованием коктейля из факторов дифференцировки (N2, B27, Noggin) [40]. Показано, что линии ИПСК от пациентов с различными мутациями и от здоровых лиц при одинаковых условиях культивирования имеют разное соотношение нейрональ-

ных предшественников и дифференцированных нейронов. Контрольная линия содержала 56% клеток-предшественников, тогда как линия B16 с мутацией *LRRK2* (G2019S) содержала 35% предшественников. Сходные закономерности были характерны и для культуры Tr5, несущей компаунд-гетерозиготные мутации в гене *PARK2* (del202-203AG и IVS1+1G/A) и содержащей 4% нейрональных предшественников.

Нами дана оценка различий в уровне про- и антиапоптотических факторов семейства Bcl-2 в дофаминергических нейронах, дифференцированных из ИПСК здорового донора и больного БП с мутациями в гене *PARK2* [41]. Методом Вестерн-блоттинга проанализированы соотношения белков Bax, Bak, Bcl-2, Bcl-XL и Bcl-W. Показано, что уровень проапоптотического белка Bax в клетках с мутацией *PARK2* практически в два раза ниже по сравнению со здоровыми клетками. Напротив, экспрессия антиапоптотических факторов Bcl-XL, Bcl-W и Bcl-2 достоверно повышена в мутантных клетках по сравнению со здоровыми дофаминергическими нейронами. Полученные результаты позволяют предположить, что мутации *PARK2* сопровождаются сложной разбалансировкой систем программируемой клеточной гибели, в рамках которой ведущая роль принадлежит неапоптозным молекулярным механизмам.

В исследованиях механизмов, опосредующих повреждение нейронов при **болезни Альгеймера (БА)**, широко используются нейрональные клеточные линии, такие как PC12, HEK293, SH-SY5Y. Эти клетки можно трансфицировать нормальным геном белка-предшественника  $\beta$ -амилоида или его мутантными формами. В первичных культурах клеток новой коры и гиппокампа  $\beta$ -амилоид при его добавлении в питательную среду вызывает апоптоз. Первичные культуры глиальных клеток использовались в исследованиях воспалительных процессов и в поиске противовоспалительных препаратов при БА. Показано, что формированию  $\beta$ -амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков при БА способствуют культивируемые астроциты, в которых под влиянием  $\beta$ -амилоида активируется протеинкиназа C, индуцирующая усиление формирования циклооксигеназы-2 и высвобождение простагландина E2 [42].

Длительное культивирование сети нейронов новой коры и гиппокампа в МЭС позволило в хроническом эксперименте провести мультипараметрическое исследование влияния амилоидного  $\beta$ -пептида  $A\beta_{1-42}$  на спонтанную синхронизованную синаптическую активность функциональной нейронной сети. Действие сублетальных концентраций  $A\beta_{1-42}$  вызывало быстрое преходящее ингибирование спонтанных осцилляций нейронной активности. Подавление спайков происходило на фоне снижения пачечной активности и увеличения межспайковых интервалов, причем эффект имел прямую концентрационную зависимость. Преинкубация культур с антителами к  $A\beta_{1-42}$  полностью устраняло эффект пептида [43].

Другим типом культур, позволившим в МЭС длительно моделировать воздействие патогенетических факторов БА на центральные нейроны, явились органотипические эксплантаты гиппокампа [44]. Возможность вводить исследуемые соединения в течение длительного времени и вести одновременную регистрацию ответов с различных участков одного и того же эксплантата гиппокампа позволила осуществлять всесторонний анализ изменений синаптической активности с высоким пространственным разрешением.

На этой модели была получена устойчивая и воспроизводимая длительная посттетаническая потенциация (ДПТП), индуцированная в поле CA1 высокочастотной стимуляцией коллатералей Шаффера и продолжавшаяся до 48 ч, а также исследована синаптическая функция в течение кратковременного (30 мин) и длительного (24 ч) воздействия АВП<sub>1-42</sub>. Использование МЭС позволило провести пространственный анализ изменения пластичности нейронов по всему эксплантату, получая информацию от множества его участков и одновременно оценивая степень индукции в них ДПТП при стимуляции на всем протяжении коллатералей Шаффера. Таким образом, эта система предоставляет уникальную возможность длительно исследовать интенсивность и область индукции ДПТП в эксплантате гиппокампа и ее изменения под влиянием АВП<sub>1-42</sub>. Отсутствие ДПТП после воздействия АВП<sub>1-42</sub> в каждом из нескольких участков поля CA1, контактирующих с электродами, позволяет судить о степени и распространенности вызванных этим пептидом изменений. Приведенные выше данные, полученные с использованием МЭС, свидетельствуют о важной роли нарушения пластических свойств центральных нейронов в патогенезе БА и расширяют перспективу поиска и практического использования нейропротекторных соединений, препятствующих этим нарушениям.

Одним из наиболее перспективных подходов к разработке новых методов лечения БА является поиск веществ, модулирующих активность  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретаз. Недавно получена модель для скрининга подобных соединений на основе ИПСК человека, дифференцированных в нейроны переднего мозга, в которых экспрессировались белки с активностью  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазы и две формы  $\beta$ -амилоида (Ab40 и Ab42), что позволило считать данные клетки адекватной моделью для изучения действия ингибиторов секретаз [45]. Исследовали ингибитор  $\beta$ -секретазы IV, ингибитор  $\gamma$ -секретазы XXI и нестероидный противовоспалительный препарат сулиндак сульфид, для которого показана способность напрямую ингибировать  $\gamma$ -секретазу. Ингибитор  $\beta$ -секретазы IV и сулиндак сульфид снижали уровень экспрессии Ab40 и Ab42, причем сулиндак сульфид преимущественно ингибировал продукцию Ab42. Ингибитор  $\gamma$ -секретазы XXI в низких концентрациях повышал продукцию Ab40 и Ab42, а в более высоких ингибировал ее.

Культуры клеток на основе ИПСК-технологии успешно применяются в моделировании нейродеструктивных процессов, исследовании их механизмов и поиске способов фармакологической коррекции при **болезни Гентингтона (БГ)** [46]. Так, к настоящему времени создано несколько клеточных моделей БГ на основе ИПСК-технологии. В одной из них ИПСК были получены из фибробластов кожи трансгенной обезьяны, экспрессирующей гентингтин с 72 копиями CAG-повторов. При этом было показано, что мутация не влияет на репрограммирование и нейрональную дифференцировку клеток. Агрегаты мутантного гентингина в плюрипотентных клетках не наблюдались и появились лишь в ходе дифференцировки на уровне нейрональных предшественников (нестин-позитивных клеток). По данным Вестерн-блоттинга, количество агрегатов увеличивалось при дальнейшей дифференцировке. При иммуноцитохимическом окрашивании нейронов были выявлены агрегаты мутантного гентингина в ядрах клеток и отростках, что является одним из характерных цитологических признаков БГ. В другой модели ИПСК с мутантным гентингином (72 копии CAG-повторов) успешно дифференцировались в ГАМК-ергические нейроны. Дифферен-

цированные мутантные клетки отличались от нормальных нейронов каспазной активностью, а также паттернами фосфорилирования киназ ERK1 и ERK2 в ответ на добавление фактора роста.

Проводятся также исследования закономерностей патологического процесса и тестирование биологически активных соединений на ИПСК-моделях некоторых других наследственных нейродегенеративных заболеваний – спинальной амиотрофии, семейной дизавтономии Райли–Дея, SOD1-ассоциированной форме бокового амиотрофического склероза. Такие работы ведутся в настоящее время во многих ведущих лабораториях мира – речь идет о создании банков ИПСК и нейрональных культур от больных с охарактеризованными моногенными заболеваниями ЦНС.

### Перспективы фундаментальных и прикладных исследований в области экспериментальной нейробиологии

Задачи будущих исследований в области экспериментальной нейробиологии *in vitro* во многом определяются нерешенными вопросами, стоящими перед нейробиологической наукой. В частности, до сих пор окончательно не выяснено, как процессы самоорганизации в период раннего нейронального морфогенеза скоординированы с внешними сигналами, какие механизмы и внеклеточные факторы управляют асимметричной модуляцией избирательной трансляции белков и их деградацией в процессе нейрональной поляризации, как возникновение нейрональной поляриности регулирует развитие дендритов, какие молекулярные механизмы регулируют внутриклеточные сигналы и взаимодействие между дендритами и ядром, модулируя экспрессию генов и избирательно влияя на функции дендритов, как внутриклеточные процессы регулируют рост и ветвление дендритов и участие формирующихся дендритных филоподий в формировании синапсов, как координируется синаптогенез между различными типами нейронов.

Выяснение этих вопросов, возможное в экспериментальных исследованиях *in vitro* и необходимое для решения не только фундаментальных, но и прикладных неврологических проблем, требует постоянного совершенствования методических подходов к культивированию нервных клеток и тканей.

Одним из таких подходов является использование микрофлюидных чипов (МФЧ), которые в сочетании с методами микроскопии высокого разрешения и имиджинговыми методиками позволяют создавать новые аналитические системы для исследований биологических объектов в нормальном и патологическом состоянии, при обеспечении контролируемого микроокружения [47]. Техника МФЧ позволяет создать микроокружение нейрональных структур и субдоменов с беспрецедентными возможностями доступа к ним и их контроля. Таким образом, культивирование клеток нервной системы в МФЧ обладает значительными методическими преимуществами в решении на молекулярном уровне указанных выше фундаментальных задач экспериментальной нейробиологии и открывает новые подходы к исследованию механизмов сохранения нейрональных функций, нарушенных при моделировании *in vitro* острых и хронических форм церебральной патологии.

В числе новых перспективных подходов к ИПСК-технологиям следует отметить создание новых моделей *in vitro*, представляющих собой сложную гетерогенную систему.

К таким моделям следует отнести органотипические культуры нервной ткани из специализированных областей головного мозга, способные переживать недели после введения в них стволовых клеток, что позволяет проследить и оценивать поведение последних и их взаимодействие с окружающей тканью. Кроме того, поскольку культивируемые эксплантаты адекватны для моделирования патологических состояний ЦНС, их можно использовать для пре-клинических исследований взаимодействия введенных в культуры ИПСК с клетками эксплантатов, подвергнутых воздействию различных патогенетических факторов, а также для тестирования терапевтического потенциала ИПСК, в том числе в комбинации с фармацевтическими препаратами [48].

В ближайшие годы объем клинического применения стволовых клеток для лечения инсульта, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, амиотрофического бокового склероза, рассеянного склероза и многих других форм острой и хронической церебральной патологии будет увеличиваться. Несмотря на необходимость соблюдения осторожности при продвижении потенциальных терапевтических подходов, перед применением стволовых клеток открываются широкие перспективы [49]. Безусловно, основанные

на технологии клеточного репрограммирования ИПСК-модели обладают огромным потенциалом в исследовании и раскрытии биологических основ неврологических заболеваний, но до того, как эти технологии станут надежными, безотказными и воспроизводимыми, необходимо решить ряд ключевых вопросов. Ближайшие усилия должны быть нацелены на получение высококачественных ИПСК с минимальными геномно-эпигеномными aberrациями и стойкой потенцией к развитию, разработку методов генерации высокоспецифических нейрональных подтипов с достаточной заместительной эффективностью, устранение риска онкотрансформации трансплантата, адресную доставку и повышение жизнеспособности имплантированных клеток, установление ими правильных контактов и повышение их функциональной активности, трехмерное восстановление поврежденных областей мозга, использование генного редактирования для коррекции патологических мутаций в исследованиях механизмов моно- и полигенных заболеваний. Несмотря на сложность проблем, заметный прогресс в этой области позволяет надеяться, что методы, основанные на технологии клеточного репрограммирования, будут играть возрастающую роль в развитии новых подходов к лечению как редких, так и широко распространенных форм церебральной патологии.

## Список литературы

1. Panula P., Rechart L. The development of histochemically demonstrable cholinesterases in the rat neostriatum in vivo and in vitro. *Histochemistry* 1979; 64: 35–50. PMID: 521314.
2. Berger B., Di Porzio U., Dagnet M.C. Long-term development of mesencephalic dopaminergic neurons of mouse embryos in dissociated primary cultures: morphological and histochemical characteristics. *Neuroscience* 1982; 7: 193–205. PMID: 6123092.
3. Викторов И.В. Развитие и пластичность нейронов в тканевых и клеточных культурах. Дис. ... докт. биол. наук. Москва. 1987.
4. Sommer S.J. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathol* 2017; 133: 245–261. DOI: 10.1007/s00401-017-1667-0. PMID: 28064357.
5. Holloway P.M., Gavins F.N. Modeling ischemic stroke in vitro: status quo and future perspectives. *Stroke* 2016; 47: 561–569. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011932
6. Choi D.W., Maulucci-Gedde M., Kriegstein A.R. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture. *J Neurosci* 1987; 7: 357–368. PMID: 2880937
7. Huang R., Sochoka E., Hertz L. Cell culture studies of the role of elevated extracellular glutamate and K<sup>+</sup> in neuronal cell death during and after anoxia/ischemia. *Neurosci Behav Rev* 1997; 21: 129–134. PMID: 9062935
8. Khodorov B. Glutamate induced deregulation of calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in mammalian central neurones. *Prog Biophys Mol Biol* 2004; 2: 279–351. PMID: 15288761
9. Сурин А.М. Механизмы дисфункции митохондрий и нарушений ионного гомеостаза при глутаматной нейротоксичности: Дис. ... докт. биол. наук. Москва. 2014.
10. Woodruff T.M., Thundyil J., Tang S.-C. et al. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. *Mol Neurodegener* 2011; 6: 11. DOI: 10.1186/1750-1326-6-11. PMID: 21266064.
11. Stelmashook E.V., Isaev N.K., Lozier E.R. et al. Role of glutamine in neuronal survival and death during brain ischemia and hypoglycemia. *Int J Neurosci* 2011; 121: 415–422. DOI: 10.3109/00207454.2011.570464. PMID: 21574892.
12. Stelmashook E.V., Isaev N.K., Plotnikov E.Y. et al. Effect of transitory glucose deprivation on mitochondrial structure and functions in cultured cerebellar granule neurons. *Neurosci Lett* 2009; 461: 140–144. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.05.073. PMID: 19500653.
13. Stelmashook E.V., Isaev N.K., Zorov D.B. Paraquat potentiates glutamate toxicity in immature cultures of cerebellar granule neurons. *Toxicol Lett* 2007; 174: 82–88. DOI: 10.1016/j.toxlet.2007.08.012. PMID: 17919854.
14. Капай Н.А., Popova O.V., Isaev N.K. et al. Mitochondria-targeted plastoquinone antioxidant SkQ1 prevents amyloid- $\beta$ -induced impairment of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *J Alzheim Dis* 2013; 36: 377–383. DOI: 10.3233/JAD-122428. PMID: 23735258.
15. Isaev N.K., Lozier E.R., Novikova S.V. et al. Glucose starvation stimulates Zn<sup>2+</sup> toxicity in cultures of cerebellar granule neurons. *Brain Res Bull* 2012; 87: 80–84. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2011.10.017. PMID: 22079503

## References

1. Panula P., Rechart L. The development of histochemically demonstrable cholinesterases in the rat neostriatum in vivo and in vitro. *Histochemistry* 1979; 64: 35–50. PMID: 521314.
2. Berger B., Di Porzio U., Dagnet M.C. Long-term development of mesencephalic dopaminergic neurons of mouse embryos in dissociated primary cultures: morphological and histochemical characteristics. *Neuroscience* 1982; 7: 193–205. PMID: 6123092.
3. Victorov I.V. Razvitiye i plastichnost' neuronov v tkaneykh i kletochnykh kul'turakh. Dis. ... dokt. biol. nauk. [The development and plasticity of neurons in tissue and cell cultures. D.Sci.(Biol.) diss.]. Moscow. 1987. (In Russ.)
4. Sommer S.J. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathol* 2017; 133: 245–261. DOI: 10.1007/s00401-017-1667-0. PMID: 28064357.
5. Holloway P.M., Gavins F.N. Modeling ischemic stroke in vitro: status quo and future perspectives. *Stroke* 2016; 47: 561–569. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011932.
6. Choi D.W., Maulucci-Gedde M., Kriegstein A.R. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture. *J Neurosci* 1987; 7: 357–368. PMID: 2880937.
7. Huang R., Sochoka E., Hertz L. Cell culture studies of the role of elevated extracellular glutamate and K<sup>+</sup> in neuronal cell death during and after anoxia/ischemia. *Neurosci Behav Rev* 1997; 21: 129–134. PMID: 9062935.
8. Khodorov B. Glutamate induced deregulation of calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in mammalian central neurones. *Prog Biophys Mol Biol* 2004; 2: 279–351. PMID: 15288761.
9. Surin A.M. Mekhanizmy disfunktsii mitokhondriy i narusheniy ionnogo gomeostaza pri glutamatnoy neyrotoksichnosti: Dis. ... dokt. biol. nauk. [Mechanisms of mitochondrial dysfunction and ion homeostasis disturbances as consequences of glutamate neurotoxicity. D.Sci.(Biol.) diss.]. Moscow. 2014. (In Russ.)
10. Woodruff T.M., Thundyil J., Tang S.-C. et al. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke. *Mol Neurodegener* 2011; 6: 11. DOI: 10.1186/1750-1326-6-11. PMID: 21266064.
11. Stelmashook E.V., Isaev N.K., Lozier E.R. et al. Role of glutamine in neuronal survival and death during brain ischemia and hypoglycemia. *Int J Neurosci* 2011; 121: 415–422. DOI: 10.3109/00207454.2011.570464. PMID: 21574892.
12. Stelmashook E.V., Isaev N.K., Plotnikov E.Y. et al. Effect of transitory glucose deprivation on mitochondrial structure and functions in cultured cerebellar granule neurons. *Neurosci Lett* 2009; 461: 140–144. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.05.073. PMID: 19500653.
13. Stelmashook E.V., Isaev N.K., Zorov D.B. Paraquat potentiates glutamate toxicity in immature cultures of cerebellar granule neurons. *Toxicol Lett* 2007; 174: 82–88. DOI: 10.1016/j.toxlet.2007.08.012. PMID: 17919854.
14. Kapay N.A., Popova O.V., Isaev N.K. et al. Mitochondria-targeted plastoquinone antioxidant SkQ1 prevents amyloid- $\beta$ -induced impairment of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *J Alzheim Dis* 2013; 36: 377–383. DOI: 10.3233/JAD-122428. PMID: 23735258.
15. Isaev N.K., Lozier E.R., Novikova S.V. et al. Glucose starvation stimulates Zn<sup>2+</sup> toxicity in cultures of cerebellar granule neurons. *Brain Res Bull* 2012; 87: 80–84. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2011.10.017. PMID: 22079503

16. Losier E.R., Stelmashook E.V., Uzbekov R.E. et al. Stimulation of kainate toxicity by zinc in cultured cerebellar granule neurons and the role of mitochondria in this process. *Toxicol Lett* 2012; 208: 36-40. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.10.003. PMID: 22008730.
17. Стельмашук Е.В., Новикова С.В., Амелкина Г.А. и др. Ацидоз и 5-(N-этил-N-изопропил)амилорид (EIPA) снижают цинк/каинатную токсичность в культурах зернистых нейронов мозжечка крыс. *Биохимия* 2015; 80: 1282-1288.
18. Isaev N.K., Golyshev S.A., Avilkina S. et al. N-acetyl-L-cysteine and Mn<sup>2+</sup> attenuate Cd<sup>2+</sup>-induced disturbance of the intracellular free calcium homeostasis in cultured cerebellar granule neurons. *Toxicology* 2018; 393: 1-8. DOI: 10.1016/j.tox.2017.10.017. PMID: 29100878.
19. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. и др. Фармакокинетический и фармакодинамический синергизм между нейропептидами и литием в реализации нейротрофического и нейропротективного действия церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015; 15: 65-72.
20. Яковлев А.А., Лыжин А.А., Хаспеков Л.Г. и др. Пептидный препарат кортексин ингибирует каспазу-8 мозга. *Биомедицинская химия* 2017; 63(1): 27-31.
21. Khaspekov L.G., Brenz Verca M.S., Frumkina L.E. et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in cannabinoid receptor-dependent protection against excitotoxicity. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 1691-1698. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03285.x. PMID: 15078543.
22. Генрихс Е.Е., Бобров М.Ю., Андрианова Е.Л. и др. Модуляторы эндогенной каннабиноидной системы как нейропротекторы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2010; 4: 37-42.
23. Rzezczinski S., Victorov I.V., Lyjin A.A. et al. Roller culture of free-floating retinal slices: a new system of organotypic cultures of adult rat retina. *Ophthalmic Res* 2006; 38: 263-269. DOI: 10.1159/000095768. PMID: 16974126.
24. Мухина И.В., Хаспеков Л.Г. Новые технологии в экспериментальной нейробиологии: нейронные сети на мультэлектродной матрице. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2010; 2: 44-51.
25. Shimono K., Baudry M., Panchenko V., Taketani M. Chronic multichannel recordings from organotypic hippocampal slice cultures: protection from excitotoxic effects of NMDA by noncompetitive NMDA antagonists. *J Neurosci Meth* 2002; 120: 193-202. PMID: 12385769.
26. Wahl A.-S., Buchthal B., Rode F. Hypoxic/ischemic conditions induce expression of the putative pro-death gene *Cleai* via activation of extrasynaptic N-methyl-D-aspartate receptors. *Neuroscience* 2009; 158: 344-352. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.06.018. PMID: 18616968.
27. Linke S., Goertz P., Baader S.L. et al. Aldolase C/Zebirin II is released to the extracellular space after stroke and inhibits the network activity of cortical neurons. *Neurochem Res* 2006; 31: 1297-1303. DOI: 10.1007/s11064-006-9169-9. PMID: 17053973.
28. Vishwakarma S.K., Bardia A., Tiwari S.K. et al. Current concept in neural regeneration research: NSCs isolation, characterization and transplantation in various neurodegenerative diseases and stroke: a review. *J Adv Res* 2014; 5: 277-294. DOI: 10.1016/j.jare.2013.04.005. PMID: 25685495.
29. DeLorenzo R.J., Sun D.A., Blair R.E., Sombati S. An in vitro model of stroke-induced epilepsy: elucidation of the roles of glutamate and calcium in the induction and maintenance of stroke-induced epileptogenesis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 81: 59-84. DOI: 10.1016/S0074-7742(06)81005-6. PMID: 17433918.
30. Norberg J., Poulsen F.R., Blaabjerg M. et al. Organotypic hippocampal slice cultures for studies of brain damage, neuroprotection and neurorepair. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005; 4: 435-452. PMID: 16101559.
31. Jones N.A., Hill A.J., Smith I. et al. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *J Pharm Exp Ther* 2010; 332: 569-577. DOI: 10.1124/jpet.109.159145. PMID: 19906779.
32. Sun D.A., Sombati S., Blair R.E., DeLorenzo R.J. Long-lasting alterations in neuronal calcium homeostasis in an in vitro model of stroke induced epilepsy. *Cell Calcium* 2004; 35: 155-163. PMID: 14706289.
33. Corti S., Faravelli I., Cardano M., Conti L. Human pluripotent stem cells as tools for neurodegenerative and neurodevelopmental disease modeling and drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 2015; 10: 615-629. DOI: 10.1517/17460441.2015.1037737. PMID: 25891144.
34. Tonges L., Frank T., Tatenhorst L. et al. Inhibition of rho kinase enhances survival of dopaminergic neurons and attenuates axonal loss in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain* 2012; 135: 3355-3370. DOI: 10.1093/brain/awt254. PMID: 23087045.
35. Desplats P., Lee H.J., Bae E.J. et al. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 13010-13015. DOI: 10.1073/pnas.0903691106. PMID: 19651612.
36. Hargus G., Cooper O., Deleidi M. et al. Differentiated parkinson patient-derived induced pluripotent stem cells grow in the adult rodent brain and reduce motor asymmetry in parkinsonian rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 15921-15926. DOI: 10.1073/pnas.1010209107. PMID: 20798034.
37. Hargus G., Ehrlich M., Hallmann A.-L., Kuhlmann T. Human stem cell models of neurodegeneration: a novel approach to study mechanisms of disease development. *Acta Neuropathol* 2014; 127: 151-173. DOI: 10.1007/s00401-013-1222-6. PMID: 24306942.
38. Лебедева О.С., Лагарькова М.А., Киселев С.Л. и др. Морфофункциональные свойства индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, полученных из фибробластов кожи человека и дифференцированных в дофаминергические нейроны. *Нейрохимия* 2013; 30: 233-241.
16. Losier E.R., Stelmashook E.V., Uzbekov R.E. et al. Stimulation of kainate toxicity by zinc in cultured cerebellar granule neurons and the role of mitochondria in this process. *Toxicol Lett* 2012; 208: 36-40. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.10.003. PMID: 22008730.
17. Stelmashook E.V., Novikova S.V., Amelkina G.A. et al. [Acidosis and 5-(N-ethyl-N-isopropyl)amiloride (EIPA) attenuate zinc/kainate toxicity in cultured cerebellar granule neurons]. *Biokhimiya* 2015; 80: 1282-1288. (In Russ.)
18. Isaev N.K., Golyshev S.A., Avilkina S. et al. N-acetyl-L-cysteine and Mn<sup>2+</sup> attenuate Cd<sup>2+</sup>-induced disturbance of the intracellular free calcium homeostasis in cultured cerebellar granule neurons. *Toxicology* 2018; 393: 1-8. DOI: 10.1016/j.tox.2017.10.017. PMID: 29100878.
19. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gogoleva I.V. et al. [Pharmacokinetic and pharmacodynamic synergy between neuropeptides and lithium in realization of neurotrophic and neuroprotective effects of cerebrolysinum]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2015; 15: 65-72. (In Russ.)
20. Yakovlev A.A., Lyzhin A.A., Khaspekov L.G. et al. [Peptide drug cortexin inhibits brain caspase-8]. *Biomeditsinskaya Khimiya* 2017; 63(1): 27-31. (In Russ.)
21. Khaspekov L.G., Brenz Verca M.S., Frumkina L.E. et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in cannabinoid receptor-dependent protection against excitotoxicity. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 1691-1698. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03285.x. PMID: 15078543.
22. Genrikhs E.E., Bobrov M.Yu., Andrianova E.L. et al. [Modulators of endogenous cannabinoid system as neuroprotectants]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2010; 4: 37-42. (In Russ.)
23. Rzezczinski S., Victorov I.V., Lyjin A.A. et al. Roller culture of free-floating retinal slices: a new system of organotypic cultures of adult rat retina. *Ophthalmic Res* 2006; 38: 263-269. DOI: 10.1159/000095768. PMID: 16974126
24. Mukhina I.V., Khaspekov L.G. [New technologies in experimental neurology: neuronal networks on multielectrode array]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2010; 2: 44-51. (In Russ.)
25. Shimono K., Baudry M., Panchenko V., Taketani M. Chronic multichannel recordings from organotypic hippocampal slice cultures: protection from excitotoxic effects of NMDA by noncompetitive NMDA antagonists. *J Neurosci Meth* 2002; 120: 193-202. PMID: 12385769.
26. Wahl A.-S., Buchthal B., Rode F. Hypoxic/ischemic conditions induce expression of the putative pro-death gene *Cleai* via activation of extrasynaptic N-methyl-D-aspartate receptors. *Neuroscience* 2009; 158: 344-352. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.06.018. PMID: 18616968.
27. Linke S., Goertz P., Baader S.L. et al. Aldolase C/Zebirin II is released to the extracellular space after stroke and inhibits the network activity of cortical neurons. *Neurochem Res* 2006; 31: 1297-1303. DOI: 10.1007/s11064-006-9169-9. PMID: 17053973.
28. Vishwakarma S.K., Bardia A., Tiwari S.K. et al. Current concept in neural regeneration research: NSCs isolation, characterization and transplantation in various neurodegenerative diseases and stroke: a review. *J Adv Res* 2014; 5: 277-294. DOI: 10.1016/j.jare.2013.04.005. PMID: 25685495.
29. DeLorenzo R.J., Sun D.A., Blair R.E., Sombati S. An in vitro model of stroke-induced epilepsy: elucidation of the roles of glutamate and calcium in the induction and maintenance of stroke-induced epileptogenesis. *Int Rev Neurobiol* 2007; 81: 59-84. DOI: 10.1016/S0074-7742(06)81005-6. PMID: 17433918.
30. Norberg J., Poulsen F.R., Blaabjerg M. et al. Organotypic hippocampal slice cultures for studies of brain damage, neuroprotection and neurorepair. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005; 4: 435-452. PMID: 16101559.
31. Jones N.A., Hill A.J., Smith I. et al. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *J Pharm Exp Ther* 2010; 332: 569-577. DOI: 10.1124/jpet.109.159145. PMID: 19906779.
32. Sun D.A., Sombati S., Blair R.E., DeLorenzo R.J. Long-lasting alterations in neuronal calcium homeostasis in an in vitro model of stroke induced epilepsy. *Cell Calcium* 2004; 35: 155-163. PMID: 14706289.
33. Corti S., Faravelli I., Cardano M., Conti L. Human pluripotent stem cells as tools for neurodegenerative and neurodevelopmental disease modeling and drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 2015; 10: 615-629. DOI: 10.1517/17460441.2015.1037737. PMID: 25891144.
34. Tonges L., Frank T., Tatenhorst L. et al. Inhibition of rho kinase enhances survival of dopaminergic neurons and attenuates axonal loss in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain* 2012; 135: 3355-3370. DOI: 10.1093/brain/awt254. PMID: 23087045.
35. Desplats P., Lee H.J., Bae E.J. et al. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 13010-13015. DOI: 10.1073/pnas.0903691106. PMID: 19651612.
36. Hargus G., Cooper O., Deleidi M. et al. Differentiated parkinson patient-derived induced pluripotent stem cells grow in the adult rodent brain and reduce motor asymmetry in parkinsonian rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 15921-15926. DOI: 10.1073/pnas.1010209107. PMID: 20798034.
37. Hargus G., Ehrlich M., Hallmann A.-L., Kuhlmann T. Human stem cell models of neurodegeneration: a novel approach to study mechanisms of disease development. *Acta Neuropathol* 2014; 127: 151-173. DOI: 10.1007/s00401-013-1222-6. PMID: 24306942.
38. Lebedeva O.S., Lagarkova M.A., Kiselev S.L. et al. [The morphofunctional properties of induced pluripotent stem cells derived from human skin fibroblasts and differentiated to dopaminergic neurons]. *Neurokhimiya* 2013; 30: 233-241. (In Russ.)

39. Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Ямщикова Н.Г. и др. Морфохимическая оценка результатов нейротрансплантации при экспериментальном паркинсонизме. *Анналы клинической экспериментальной неврологии* 2015; 2: 28–32.
40. Konovalova E.V., Lopacheva O.M., Grivennikov I.A. et al. Mutations in the Parkinson's disease-associated PARK2 gene are accompanied by imbalance in programmed cell death systems. *Acta Naturae* 2015; 7: 146–149. PMID: 26798503.
41. Коновалова Е.В., Новосадова Е.В., Гривенников И.А., Иллариошкин С.Н. Фенотипические различия культур нейронов, получаемых путем репрограммирования фибробластов пациентов с мутациями в генах паркинсонизма *LRRK2* и *PARK2*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2015; 159: 749–753.
42. Stansley B., Post J., Hensley K. A comparative review of cell culture systems for the study of microglial biology in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 115. DOI: 10.1186/1742-2094-9-115. PMID: 22651808.
43. Varghese K., Molnar P., Das M. et al. A new target for amyloid beta toxicity validated by standard and high-throughput electrophysiology. *PLoS One* 2010; 5: e8643. DOI: 10.1371/journal.pone.0008643. PMID: 20062810.
44. Ahuja T.K., Mielke J.G., Comas T. et al. Hippocampal slice cultures integrated with multielectrode arrays: a model for study of long-term drug effects on synaptic activity. *Drug Devel Res* 2007; 68: 84–93. DOI: org/10.1002/ddr.20170.
45. Choi S.H., Kim Y.H., Hebisch M. et al. A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease. *Nature* 2014; 515: 274–278. DOI: 10.1038/nature13800. PMID: 25307057.
46. Xie Y. Z., Zhang R. X. Neurodegenerative diseases in a dish: the promise of iPSC technology in disease modeling and therapeutic discovery. *Neurol Sci* 2015; 36: 21–27. doi: 10.1007/s10072-014-1989-9. PMID: 25354658.
47. Millet L.J., Gillette M.U. New perspectives on neuronal development via microfluidic environments. *Trends Neurosci* 2012; 32: 752–761. DOI: 10.1016/j.tins.2012.09.001. PMID: 23031246.
48. Daviaud N., Garbayo E., Schiller P.C. et al. Organotypic cultures as tools for optimizing central nervous system cell therapies. *Exp Neurol* 2013; 248: 429–440. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.07.012. PMID: 23899655.
49. Corti S., Faravelli I., Cardano M., Conti L. Human pluripotent stem cells as tools for neurodegenerative and neurodevelopmental disease modeling and drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 2015; 10: 615–629. DOI: 10.1517/17460441.2015.1037737. PMID: 25891144.
39. Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Yamschikova N.G. et al. [Morphochemical evaluation of the results of neurotransplantation in experimental parkinsonism]. *Annals of Clinical and Experim Neurol* 2015; 2: 28–32. (In Russ.)
40. Konovalova E.V., Lopacheva O.M., Grivennikov I.A. et al. Mutations in the Parkinson's disease-associated PARK2 gene are accompanied by imbalance in programmed cell death Systems. *Acta Naturae* 2015; 7: 146–149. PMID: 26798503.
41. Konovalova E.V., Illarioshkin S.N., Novosadova E.V., Grivennikov I.A. [Phenotypical differences in neuronal cultures derived via reprogramming the fibroblasts from patients carrying mutations in parkinsonian genes *LRRK2* and *PARK2*]. *Bull Exp Biol Med* 2015; 159: 749–753. (In Russ.)
42. Stansley B., Post J., Hensley K. A comparative review of cell c ulture systems for the study of microglial biology in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 115. DOI: 10.1186/1742-2094-9-115. PMID: 22651808.
43. Varghese K., Molnar P., Das M. et al. A new target for amyloid beta toxicity validated by standard and high-throughput electrophysiology. *PLoS One* 2010; 5: e8643. DOI: 10.1371/journal.pone.0008643. PMID: 20062810.
44. Ahuja T.K., Mielke J.G., Comas T. et al. Hippocampal slice cultures integrated with multielectrode arrays: a model for study of long-term drug effects on synaptic activity. *Drug Devel Res* 2007; 68: 84–93. DOI: org/10.1002/ddr.20170.
45. Choi S.H., Kim Y.H., Hebisch M. et al. A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease. *Nature* 2014; 515: 274–278. DOI: 10.1038/nature13800. PMID: 25307057.
46. Xie Y. Z., Zhang R. X. Neurodegenerative diseases in a dish: the promise of iPSC technology in disease modeling and therapeutic discovery. *Neurol Sci* 2015; 36: 21–27. DOI: 10.1007/s10072-014-1989-9. PMID: 25354658.
47. Millet L.J., Gillette M.U. New perspectives on neuronal development via microfluidic environments. *Trends Neurosci* 2012; 32: 752–761. DOI: 10.1016/j.tins.2012.09.001. PMID: 23031246.
48. Daviaud N., Garbayo E., Schiller P.C. et al. Organotypic cultures as tools for optimizing central nervous system cell therapies. *Exp Neurol* 2013; 248: 429–440. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.07.012. PMID: 23899655.
49. Corti S., Faravelli I., Cardano M., Conti L. Human pluripotent stem cells as tools for neurodegenerative and neurodevelopmental disease modeling and drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 2015; 10: 615–629. DOI: 10.1517/17460441.2015.1037737. PMID: 25891144.

**Информация об авторах:** Хаспеков Леонид Георгиевич – д.б.н., зав. лабораторией экспериментальной нейрцитологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

**Information about the authors:** Leonid G. Khaspekov, D. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Experimental Neurocytology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

# Моделирование возраст-зависимых заболеваний: связь нервной и эндокринной систем

А.В. Ставровская<sup>1</sup>, Д.Н. Воронков<sup>1</sup>, Е.А. Шестакова<sup>2</sup>, А.С. Ольшанский<sup>1</sup>, Н.Г. Ямщикова<sup>1</sup>, А.С. Гущина<sup>1</sup>, С.Н. Иллариошкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

*Возраст-зависимые заболевания – острейшая проблема современного общества. К числу наиболее значимых возраст-зависимых заболеваний относятся болезнь Альцгеймера (БА), сахарный диабет, метаболический синдром и др., причем эти состояния могут сочетаться и иметь, по крайней мере частично, взаимообусловленный характер. Экспериментальная модель БА, индуцированная внутрижелудочковым введением стрептозоцина, воспроизводит ряд ключевых характеристик спорадической формы БА, нарушая метаболизм инсулина. Целью работы явилось изучение углеводного обмена у крыс на разных сроках после внутрижелудочкового введения стрептозоцина. Для получения модели БА крысам билатерально во время стереотаксических операций вводили стрептозоцин в 0,9% растворе NaCl в дозе 3 мг/кг в 10 мкл в боковые желудочки мозга. Через 2 и 7 недель после введения определяли вес животных, а также уровни глюкозы в цельной крови в хвостовой вене крыс после внутривенного введения глюкозы в дозе 1,5 г/кг. Выполнялся стандартный глюкозотолерантный тест, а также рассчитывались гипергликемический и постгликемический коэффициенты. В результате впервые было обнаружено нарушение углеводного обмена у крыс через 7 недель после внутрижелудочкового введения STZ. Выявленная на данной модели тесная связь между нейродегенеративными изменениями альцгеймеровского типа и углеводным обменом позволяет использовать ее для более глубокой оценки взаимоотношений нервной и эндокринной системы, в том числе в трансляционных исследованиях новых терапевтических стратегий.*

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, стрептозоцин, нейродегенерация, углеводный обмен, глюкозотолерантный тест.

**Адрес для корреспонденции:** 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5, Отдел исследований мозга ФГБНУ НЦН. E-mail: stavrovskaya@neurology.ru. Ставровская А.В.

**Для цитирования:** Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Шестакова Е.А., Ольшанский А.С., Ямщикова Н.Г., Гущина А.С., Иллариошкин С.Н. Моделирование возраст-зависимых заболеваний: связь нервной и эндокринной систем. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 79–86.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.10

## Modeling of age-dependent disorders: relationship between the nervous and endocrine systems

A.V. Stavrovskaya<sup>1</sup>, D.N. Voronkov<sup>1</sup>, E.A. Shestakova<sup>2</sup>, A.S. Ol'shansky<sup>1</sup>, N.G. Yamshchikova<sup>1</sup>, A.S. Gushchina<sup>1</sup>, S.N. Illarioshkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

*Age-dependent disorders are a challenging problem of modern society. Among the most significant age-dependent disorders are Alzheimer's disease (AD), diabetes, metabolic syndrome, etc.; these conditions may be associated to each other and have, at least in part, an interconnecting character. An experimental model of AD induced by intracerebroventricular administration of streptozocin (STZ) mimics some key characteristics of sporadic AD, altering insulin metabolism. The aim of this work was to study glucose metabolism in rats at different periods after intracerebroventricular injection of STZ. To obtain an AD model, STZ in a 0.9% NaCl solution at a dose of 3 mg/kg in 10 µl was administered bilaterally in the brain lateral ventricles on stereotaxic operations. Two and seven weeks after the administration, the weight of the animals was determined, and the glucose levels in tail vein whole blood after intraperitoneal glucose administration at a dose of 1.5 g/kg was measured. A standard glucose tolerance test was performed, and hyperglycemic and postglycemic ratios were calculated. As a result, an impairment of glucose metabolism in rats 7 weeks after intracerebroventricular application of STZ was detected for the first time. Close connection of Alzheimer-type neurodegenerative changes and glucose metabolism revealed on this model allows using it for deeper assessment of relationships between the nervous and endocrine systems, including translational studies of novel therapeutic strategies.*

**Keywords:** Alzheimer's disease, streptozocin, neurodegeneration, glucose metabolism, glucose tolerance test.

**For correspondence:** 105064, Russia, Moscow, per. Obukha, 5, Department for Brain Research, Research Center of Neurology. E-mail: stavrovskaya@neurology.ru. Stavrovskaya A.V.

**For citation:** Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Shestakova E.A., Ol'shansky A.S., Yamshchikova N.G., Gushchina A.S., Illarioshkin S.N. [Modeling of age-dependent disorders: relationship between the nervous and endocrine systems]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 79–86 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.10

## Введение

Возраст-зависимые заболевания — острейшая проблема современного общества. К числу наиболее значимых возраст-зависимых заболеваний относятся болезнь Альцгеймера (БА) [1], сахарный диабет, метаболический синдром и др., причем эти состояния могут сочетаться и иметь, по крайней мере частично, взаимообусловленный характер. БА является нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся прогрессирующим снижением когнитивных функций, накоплением в мозге бета-амилоида и тау-протеина, утратой синапсов [1]. Как стало известно на рубеже 200-х годов, в мозге при БА может выявляться нарушение метаболизма инсулина, включая нарушение его сигнальной регуляции, снижение утилизации глюкозы и чувствительности к инсулину [2]. Ряд клинико-морфологических характеристик БА может быть воспроизведен с помощью фармакологических методов или методов генной инженерии на лабораторных животных, в основном на грызунах [3]. Учитывая острейший запрос на эффективный экспериментальный «инструментарий» для изучения фундаментальных механизмов БА, продолжается поиск новых, альтернативных моделей, которые могут оказаться более полезными в трансляционных исследованиях [4, 5].

В последнее время набирает популярность модель с использованием интрацеребровентрикулярного введения диabetогенного токсина стрептозоцина (icv-STZ). Ранее этот токсин широко использовался для моделирования диабета у животных. Так, системное введение STZ в дозе 40–60 мг/кг или выше моделирует диабета 1-го типа [6, 7], а сочетание меньшей периферической дозы STZ ( $\leq 35$  мг/кг) и диеты с высоким содержанием жиров моделирует диабет 2-го типа, который характеризуется нарушенной глюкозостимулированной секрецией инсулина и резистентностью к инсулину [8]. Инсулинорезистентность, как и ожирение, артериальная гипертензия, тканевая инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия, объединены понятием «метаболический синдром» (МС) [9, 10]. При этом, инсулинорезистентность является ключевым моментом формирования МС, поскольку она запускает порочный круг симптомов, приводящих в итоге к появлению тяжелых сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта миокарда, инсульта и т.д. [11].

Введение STZ в боковые желудочки мозга крыс «имитирует» спорадическую форму БА, нарушая метаболизм инсулина. Основное различие между трансгенными моделями и моделью icv-STZ касается роли гипометаболизма глюкозы мозга в цепи факторов, приводящих к БА-нейропатологии. Обзор последних исследований с использованием модели icv-STZ показал наличие множества других биохимических мишеней, включая воспалительные интерлейкины, киназу-3 гликогенсинтазы (GSK3), каспазу-3, TNF-альфа и митохондриальное окислительное повреждение [12–14]. Кроме того, патология, инициированная icv-STZ, эволюционирует во времени и имеет разные стадии, что, по-видимому, воспроизводит ситуацию в реальной жизни у пациентов с БА, чего нет в трансгенных моделях БА на мышах [15, 16].

**Целью** исследования являлось изучение изменения толерантности к глюкозе по мере развития стрептозоцин-индуцированной патологии альцгеймеровского типа у экспериментальных крыс при нормокалорийной диете.

## Материалы и методы

Работа была проведена на крысах-самцах линии Wistar ( $n=16$ ) в возрасте 3,5 месяца. Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Для получения модели БА анестезированных крыс помещали на раму лабораторного стереотаксиса (Stoelting, USA) и через небольшие трепанационные отверстия вводили раствор STZ (Abcam, UK) с помощью микрошприца Гамильтон, закрепленного в стереотаксическом манипуляторе. STZ растворяли в физиологическом растворе и вводили в дозе 3 мг/кг в 10 мкл, распределенных по 5 мкл в каждый боковой желудочек мозга [17]. Для стереотаксического введения были использованы следующие координаты [18]: AP= -0,8; L=1,5; V=3,5. Ложно оперированным крысам вводили физиологический раствор в том же объеме. Для анестезии применяли золетил 100 в дозе 3 мг/100 г и ксиланит в дозе 3 мг/кг внутримышечно, для премедикации — атропин 0,04 мг/кг подкожно за 10–15 мин до введения ксиланита.

В течение всего эксперимента (9 недель) крысы получали полнорационный комбикорм для содержания лабораторных животных производства ООО «Лабораторкорм». Измерение веса животных проводили перед операцией по введению STZ и перед проведением глюкозотолерантных тестов, т.е. спустя 15 дней и 50 дней (7 недель) после введения STZ.

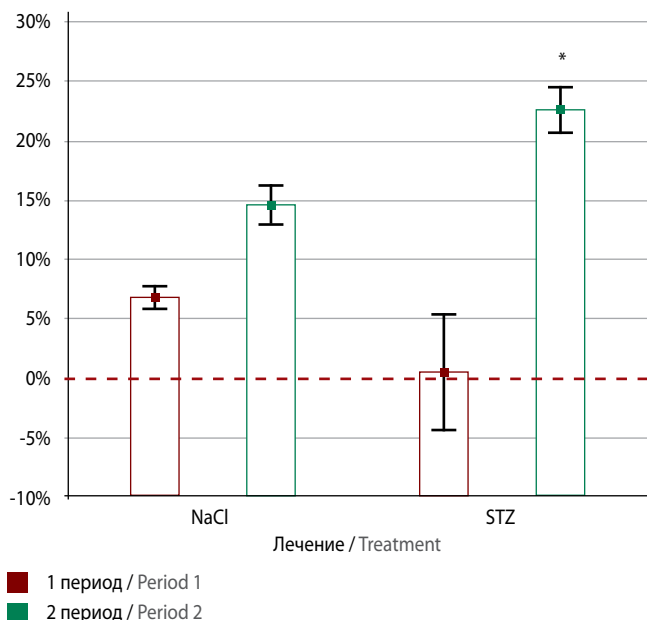
Для проведения глюкозотолерантного теста (ГТТ) раствор глюкозы вводили внутривентрикулярно в дозе 1,5 мг/кг после 8–10-часовой пищевой депривации [19]. Концентрацию глюкозы измеряли до углеводной нагрузки (фон) и спустя 10, 30, 60 и 120 мин. Показатель определяли в цельной крови с помощью портативного глюкометра ПКГ-3 «Сателлит экспресс» («Компания «ЭЛТА», Россия), используя капиллярные электрохимические полоски «Сателлит экспресс» для маленькой капли крови («ЭЛТА», Россия). В основе электрохимического метода лежит биосенсорный глюкозо-оксидантный метод определения глюкозы. По ходу хвостовой вены животного медицинской иглой делали прокол, подносили прибор с вставленной тест-полоской, прибор автоматически отбирал 1,5 мкл крови. Проводили расчет и оценку двух ведущих показателей ГТТ: гипергликемического коэффициента Бодуэна (отношение содержания глюкозы крови через 1 ч после нагрузки к ее уровню натощак) и гипогликемического (постгликемического) коэффициента Рафальского (отношение содержания глюкозы в крови через 2 ч после нагрузки к ее уровню натощак). Полученные в результате ГТТ данные обрабатывали в программе Statistica 12.0, используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с внутригрупповыми апостериорными сравнениями по критерию Тьюки, а также критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок.

Для морфологического контроля были взяты животные через 2 месяца после введения STZ. Фронтальные срезы окрашивали крезоловым фиолетовым, а также, для оценки накопления бета-амилоида — тиофлавином S; дополнительно проводили иммуноцитохимическую реакцию с моноклональными антителами (Sigma) к бета-амилоидному пептиду (A $\beta$ 1-42), связывание которых выявляли авидинпероксидазным методом (EXTRA3 KIT, Sigma). Результаты представлены в виде среднего и стандартной ошибки ( $M \pm SEM$ ) с указанием достоверности различий между сравниваемыми точками по изучаемым показателям (при  $p \leq 0,05$ ).



## Результаты

Перед каждым из двух ГТТ проводили взвешивание экспериментальных животных, контрольное (фоновое) взвешивание проводили перед началом стереотаксической операции. Было показано, что через 2 нед после введения NaCl или STZ вес животных контрольной группы (NaCl) увеличился в среднем на 7%, тогда у крыс опытной группы (STZ) вес практически не изменился (рис. 1). При повторном взвешивании было обнаружено, что вес контрольных животных в период между ГТТ-1 и ГТТ-2 (5 недель) увеличился в среднем на 14%, а крыс группы «STZ» – более, чем на 20% ( $p=0,0484$ ) (рис. 1). При этом, по данным ГТТ-1, у животных контрольной группы через 10 мин после начала теста концентрация глюкозы в крови увеличилась примерно в 3 раза по сравнению с исходным уровнем. Через 30 мин наблюдалось уменьшение концентрации глюкозы, превышение исходного уровня стало двукратным ( $p=0,0001$  в обоих случаях), через 1 ч значимого превышения по сравнению с точкой «0» не выявлено, а через 2 ч концентрация глюкозы в хвостовой вене крыс практически не отличалась от этого показателя натощак (рис. 2). Похожие изменения наблюдались у животных группы «STZ». Значимо отличались от исходного уровни концентрации глюкозы через 10 и 30 мин после нагрузки, через 1 и 2 ч различий не было выявлено. Однако, у таких животных была высокая концентрация глюкозы в крови натощак, значимо превышающая это значение у крыс контрольной группы. Также значимо различались величины концентрации глюкозы между группами через 1 и 2 ч после нагрузки.



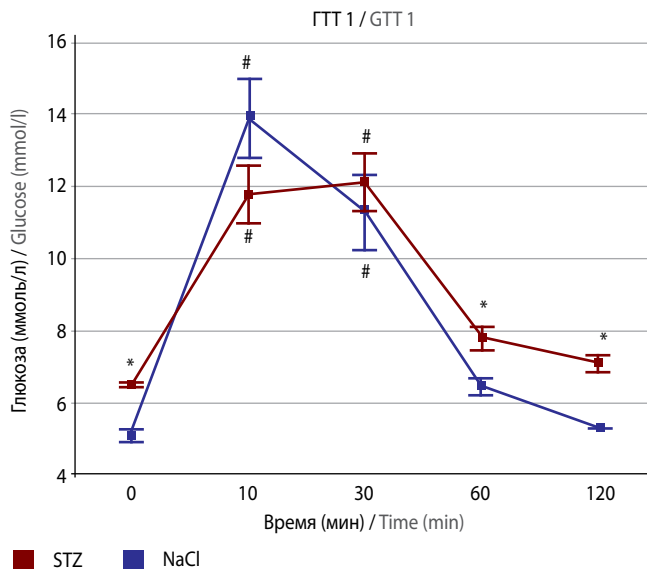
**Рис. 1. Изменения веса животных за время эксперимента.**

NaCl – крысы контрольной группы, STZ – крысы с введением стрептозоцина. 1 период – изменения веса за время между измерением фонового веса и веса при ГТТ1, 2 период – изменения веса за время между ГТТ1 и ГТТ2. \* – различия статистически значимы между группами при  $p \leq 0,05$  (здесь и на других рисунках)

**Fig. 1. Changes of the animals' weight during the experiment.**

NaCl – rats of the control group, STZ – rats on STZ application. Period 1 – weight changes during the period between background assessment and glucose tolerance test (GTT) 1, Period 2 – weight changes during the period between GTT1 and GTT2. \* – statistically significant changes at  $\leq 0,05$

Результаты ГТТ-2 показали, что у группы контрольных крыс характер гликемической кривой не изменился, различия по сравнению с исходной концентрацией выявлены только через 10 и 30 мин после введения глюкозы. Другая картина наблюдалась у группы «STZ». Значимые различия по сравнению с точкой «0» были обнаружены во всех точ-

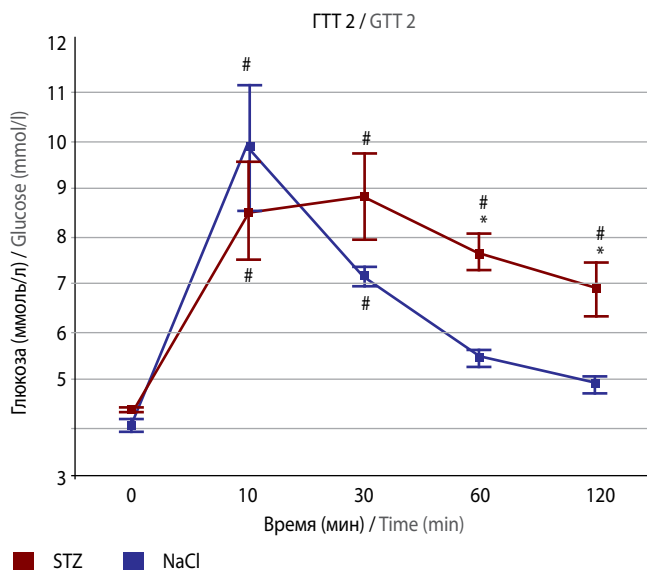


**Рис. 2. Изменения концентрации глюкозы в крови экспериментальных крыс через 2 недели после введения STZ.**

0 – до введения глюкозы; #, \* – статистически значимые различия по сравнению с точкой «0» и при сравнении групп

**Fig. 2. Changes of glucose concentration in the blood of experimental rats 2 weeks after STZ application.**

0 – before glucose application; #, \* – statistically significant differences as compared with point “0” and in comparison between groups



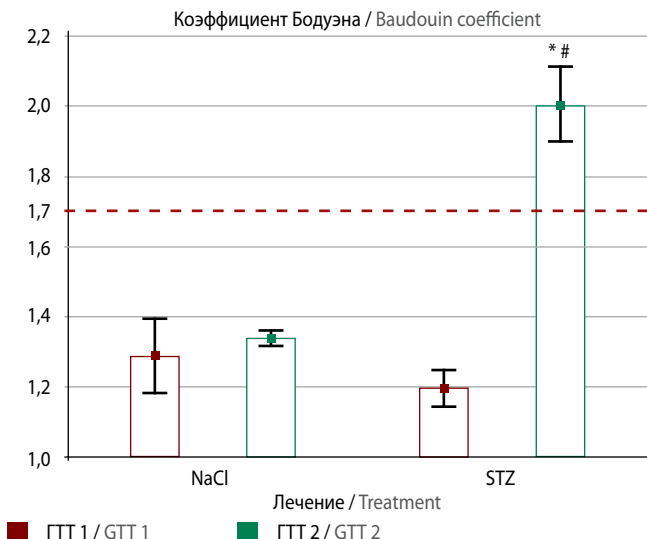
**Рис. 3. Изменения концентрации глюкозы в крови экспериментальных крыс через 7 недель после введения STZ.**

0 – до введения глюкозы; #, \* – статистически значимые различия по сравнению с точкой «0» и при сравнении групп

**Fig. 3. Changes of glucose concentration in the blood of experimental rats 7 weeks after STZ application.**

0 – before glucose application; #, \* – statistically significant differences as compared with point “0” and in comparison between groups

ках теста. Кроме этого, различия были обнаружены и между группами животных в точках «60» и «120», но исходные концентрации глюкозы в крови крыс этих групп, в отличие от ГТТ-1, не различались (рис. 3).

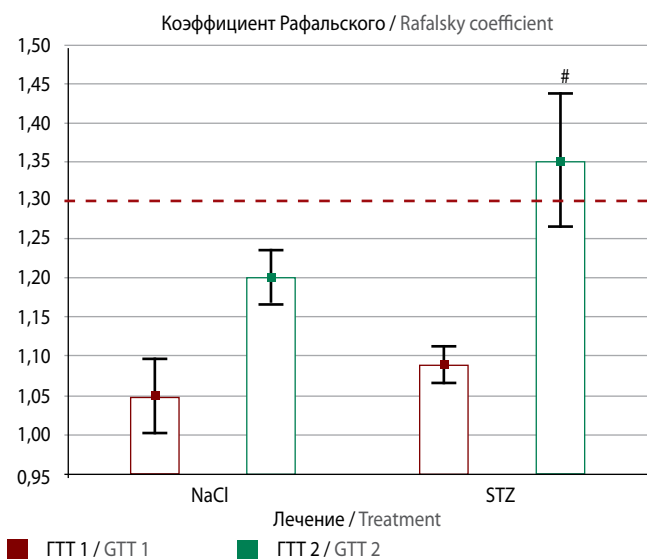


**Рис. 4.** Величина гипергликемического коэффициента у экспериментальных крыс при тестировании через 2 (ГТТ-1) и 7 (ГТТ-2) недели после введения STZ.

Красным пунктиром обозначена граница значений гипергликемического коэффициента в норме; #, \* – статистически значимые различия по сравнению с ГТТ-1 и при сравнении групп

**Fig. 2.** Values of hyperglycemic coefficient in experimental rats on testing 2 (GTT-1) and 7 weeks (GTT-2) after STZ application.

Red line indicates the border of the normal values of hyperglycemic coefficient; #, \* – statistically significant differences as compared with GTT1 and in comparison between groups

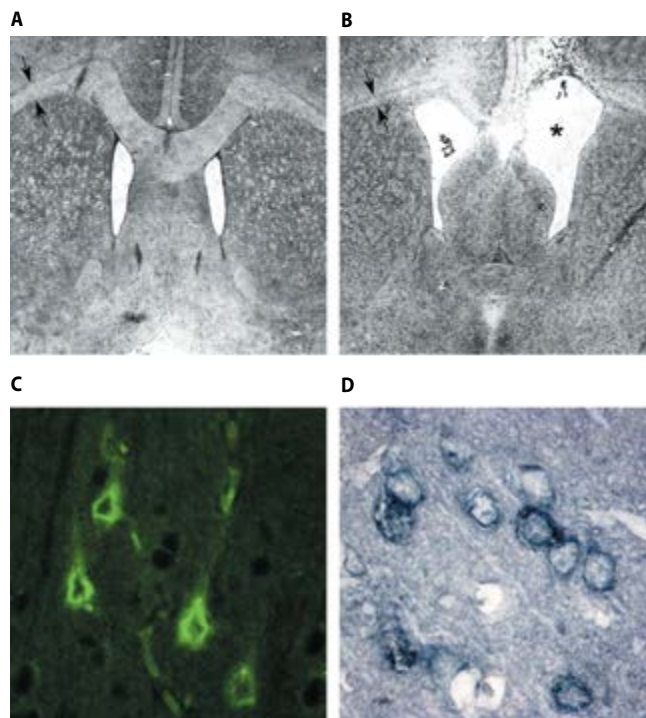


**Рис. 5.** Величина постгликемического коэффициента у экспериментальных крыс при тестировании через 2 (ГТТ-1) и 7 (ГТТ-2) недели после введения STZ.

Красным пунктиром обозначена граница значений постгликемического коэффициента в норме; #, \* – статистически значимые различия по сравнению с ГТТ-1 и при сравнении групп

**Fig. 5.** Values of postglycemic coefficient in experimental rats on testing 2 (GTT-1) and 7 weeks (GTT-2) after STZ application.

Red line indicates the border of the normal values of postglycemic coefficient; #, \* – statistically significant differences as compared with GTT1 and in comparison between groups



**Рис. 6.** Патоморфологические изменения в головном мозге животных после внутрижелудочкового введения STZ.

А, В – окрашивание крезилевым фиолетовым. Увеличение объема желудочков (\*) и снижение толщины мозолистого тела (стрелки) у животных группы STZ (В) по сравнению с контролем (А). ×10. С – окрашивание тиофлавином пирамидных нейронов коры у животных группы STZ. ×40. D – иммуногистохимическое выявление накопления Аβ1-42 в пирамидных нейронах коры у животных группы STZ. ×40.

**Fig. 6.** Pathomorphological changes in the brain of animals after intraventricular application of STZ.

А, В – cresyle violet staining. An increase of ventricular volume (\*) and decrease of the thickness of corpus callosum (arrows) in animals of STZ group (B) compared to control (A). ×10. C – thioflavin staining of cortical pyramidal neurons in animals of STZ group. ×40. D – immunohistochemical detection of Aβ1-42 aggregation in cortical pyramidal neurons in animals of STZ group. ×40.

При расчете и анализе коэффициентов Бодуэна и Рафальского было показано, что у контрольных крыс гипергликемический коэффициент был практически одинаковым через 2 и через 7 недель после введения STZ. У крыс группы «STZ» в первом тесте ГТТ этот показатель значимо не отличался от соответствующего показателя у крыс контрольной группы, однако во втором ГТТ он резко увеличился (рис. 4). Гипергликемический (постгликемический) коэффициент изменялся похожим образом: у крыс контрольной группы он значимо не различался при тестированиях через 2 и 7 недель после введения токсиканта, тогда как у крыс с моделью БА в первом тесте ГТТ он был сопоставим с показателем в контрольной группе, а во втором ГТТ – значимо увеличился (рис. 5).

Таким образом, при проведении ГТТ-1 у животных контрольной группы и группы с STZ-моделью БА максимальные цифры содержания глюкозы в крови наблюдались через 10 и 30 мин после начала исследования, а через 1 ч и, тем более, через 2 ч концентрация глюкозы резко уменьшалась и достигала значений, близких к исходным (до глюкозной нагрузки). При этом концентрация глюкозы в крови у крыс с моделью БА была значимо выше, чем у контрольных крыс

в точках «0», «60» и «120». Гипер- и постгликемический коэффициенты у крыс обеих групп имели схожие значения и находились в пределах установленных норм [20]. По результатам ГТТ-2 у крыс контрольной группы не было выявлено значимых изменений по сравнению в ГТТ-1, значимые различия с точкой «0» наблюдались только в точках «10» и «30». Однако, у крыс группы «STZ» значимые различия с исходной концентрацией глюкозы наблюдались уже во всех тестируемых точках.

По данным морфологического исследования, у животных получавших STZ, отмечалось значительное увеличение объема боковых желудочков и снижение толщины мозолистого тела (рис. 6А, В). При окрашивании по Нисслю обнаруживали снижение плотности нейронов и дегенерирующие нейроны в сенсомоторной коре, отмечалась также активация глиальных клеток в мозолистом теле и коре. В стриатуме выраженных изменений нейронов не выявляли. При окрашивании тиофлавином через 1–3 мес после введения нейротоксина обнаруживали флуоресценцию тел нейронов пятого слоя коры, что свидетельствует о патологической агрегации белка (рис. 6С). Полученные с помощью окрашивания тиофлавином результаты соответствовали иммуногистохимическому выявлению бета-амилоидного пептида (рис. 6D), накопление которого отмечали в отдельных пирамидных нейронах коры, преимущественно перинуклеарно. Таким образом, внутрижелудочковое введение STZ приводило на длительных сроках к повреждению нейронов неокортекса, что сопровождалось выраженной активацией астроцитов, дегенеративными изменениями мозолистого тела и увеличением объема желудочков экспериментальных животных.

## Обсуждение

Стрептозоцин (STZ), соединение из группы производных нитрозомочевины, получаемое из почвенных бактерий *Streptomyces achromogenes*, запатентован и первоначально разработан как антибиотик, позже – в качестве противоопухолевого агента. В середине 60-х годов было показано, что у крыс линии Вистар однократная внутривенная инъекция STZ приводит к дозозависимому диабетогенному ответу [21]. STZ избирательно проникает в бета-клетки поджелудочной железы, но, в отличие от других нитрозомочевин, он менее липофилен и для пересечения клеточной мембраны требуется участие специфического переносчика глюкозы GLUT2. Панкреатотоксичность соединения в значительной мере связывают с алкилирующей активностью его метильной группы, которая способна вызывать дефицит запасов кофактора NAD<sup>+</sup>, а затем и истощение запасов АТФ, что неминуемо приводит к некрозу бета-клеток. Помимо бета-клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин, STZ токсичен по отношению к другим органам, экспрессирующим транспортер GLUT2, особенно к почкам и печени. Мозг не затрагивается напрямую, потому что STZ не может проникнуть через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), в котором отсутствует транспортер GLUT2. Для того, чтобы обойти ГЭБ и другие механизмы, ограничивающие проникновение вводимого вещества в мозг, используют интрацеребральное введение, в основном в боковые желудочки мозга. Считается, что церебральная чувствительность к глюкозе играет роль в контроле пищевого поведения, периферического гомеостаза глюкозы и терморегуляции. Клеточные механизмы этого далеки от понимания, но, по аналогии с панкреатическими β-клетками, предполагается важная роль транспортера глюкозы GLUT2 [22].

Было показано, что внутрижелудочковое введение STZ приводит также к когнитивному дефициту, который проявляется через 2 нед после инъекции и сохраняется, по крайней мере, до 3 нед после введения [23]. Это позволило предложить icv-STZ в качестве метаболической модели БА [15]. Предполагается, что основное биохимическое нарушение в дебюте патологического процесса при спорадической БА касается нарушения контроля метаболизма глюкозы в мозге в результате повреждения трансдукции сигнала церебрального инсулинового рецептора, в связи с чем спорадическая БА (как и модель icv-STZ) признается инсулинорезистентным состоянием мозга (IRBS) [24]. В последнее время исследователи придерживаются концепции, что БА является диабетом 3-го типа («церебральным», или «мозгоспецифичным») [25–28]. Предполагается, что интравентрикулярно введенный STZ повреждает или десенситизирует мозговые инсулиновые рецепторы, либо иным способом вызывает неадекватную реакцию церебральных инсулиновых рецепторов на этот гормон. С учетом того, что вещества, вводимые в желудочковый ликвор, лишь минимально входят в паренхиму головного мозга и по своему распространению ограничены непосредственно перивентрикулярной областью [29], стрептозоцин при введении в боковые желудочки, по-видимому, не может повреждать рецепторы инсулина во всем мозге (во всяком случае, он не может действовать на них непосредственно).

Проводя аналогию между механизмом действия icv-STZ на мозг и механизмом периферического действия низких доз STZ, ряд исследователей полагает, что множественная парентеральная терапия с низкими и умеренными дозами STZ нарушает передачу сигналов инсулинового рецептора (IR) [12]. Однако, в других работах показано, что STZ, вводимый периферийно, не нарушает непосредственную передачу сигналов рецептора инсулина. Введение STZ у взрослых крыс быстро приводит к развитию инсулинорезистентности *in vivo*, сначала в печени, а затем в периферических тканях [30].

Выше уже говорилось о том, что введение небольших доз STZ с коррекцией диеты дает приемлемый результат в моделировании МС. В некоторых работах используется высококалорийная диета в комбинации с введением STZ в малых дозах [31]. Хорошо известны также методики моделирования МС только с помощью высококалорийного питания. В последние годы всё большее распространение приобретает комбинированная диета с обогащением как по жирам, так и по углеводам. В качестве углеводов чаще всего используют сахарозу или чистую фруктозу, в качестве жиров — свиной жир, оливковое или кокосовое масло [32]. Такая диета наиболее приближена к питанию современного человека и считается максимально адекватной для моделирования МС у животных. В нашей работе моделирование МС проводили на 32 крысах Sprague-Dawley, возрастом 3,5 мес. Перед началом предъявления обогащенного питания крысы были разделены на 2 равные группы: первая группа получала комбикорм из расчета 5 г корма на 100 г веса в сутки — нормокалорийная диета (НКД); вторая группа кроме этого получала и обогащение кормосмесью, содержащей 5 г белков, 30 г жиров, 67 г углеводов на 100 г смеси, а в качестве питья — 10% раствор фруктозы (высококалорийная диета — ВКД). Через месяц после начала применения диеты привес массы тела у крыс опытной группы был в 2,28 раза больше, чем у контрольных. Результаты ГТТ, проведенного на этих же сроках, показали, что после 8-часовой голодной паузы концентрация

глюкозы в крови крыс обеих групп не отличалась и равнялась  $5,05 \pm 0,09$  (НКД) и  $4,92 \pm 0,10$  (ВКД). Однако, через 2 ч после углеводной нагрузки концентрация глюкозы в крови у животных равнялась  $6,12 \pm 0,28$  и  $11,89 \pm 0,92$ , соответственно. Такие данные свидетельствуют о развитии некоторых характерных для МС метаболических нарушений: нарушении толерантности к глюкозе и наличии избыточной массы тела.

В ряде работ приведены данные об отсутствии влияния icv-STZ на вес животных и концентрацию глюкозы в крови у крыс в течение 1 мес после введения [33]. Однако, известно, что когнитивные и нейрохимические изменения, вызванные инъекциями icv-STZ, отражают модель, развивающуюся во времени и состоящую из трех фаз. В течение 1 мес развивается острый ответ, через 1–3 мес наблюдается тенденция к компенсации и через 6–9 мес происходит фаза декомпенсации с медленным и прогрессирующим обострением.

Настоящее исследование проводилось на сроке до 8 недель после воздействия icv-STZ у крыс. Изучение динамики веса показало, что за 2 нед, начиная со дня введения, у крыс опытной группы вес не увеличился, что согласуется с данными других работ, однако за следующие 5 нед их вес вырос на 20%, что было значимо больше, чем у контрольных животных. При этом, по имеющимся наблюдениям, тела некоторых животных могут приобретать форму капли с выраженным абдоминальным распределением жировой ткани – это характерно, например, для крыс линии Zucker с рецессивной мутацией *fa* (от англ. *fatty*) в гене *Lepr*, являющихся моделью для исследования ожирения, гипертонии, сахарного диабета 2-го типа и нарушений функции сердца.

Выявление нарушений углеводного обмена мы проводили с помощью ГТТ, с экспресс-оценкой на микроколичествах крови концентрации глюкозы, что позволяет визуализировать данные в реальном времени и уменьшать влияние стресса. Известно, что у мышей длительная фиксация животного при взятии крови приводит к искажению реальной концентрации глюкозы в крови, что связано с развитием стресса, выбросом катехоламинов и, следовательно, быстрым увеличением концентрации глюкозы в крови [34]. В нашем случае забор крови для каждой пробы длился не более 7 с, при этом крысы не извлекались из домашней клетки, что позволило свести влияние стрессирующих факторов до возможного минимума. При проведении ГТТ у мелких лабораторных животных (мышей и крыс) существует стандартный подход к выбору дозы углеводной нагрузки, которая составляет 1,5–2 г/кг [35]. Нарастание уровня глюкозы после углеводной нагрузки (гипергликемическая фаза) отражает особенности всасывания глюкозы и обусловлено развитием алиментарной гипергликемии. Снижение уровня глюкозы (гипогликемическая фаза) косвенно отражает скорость выработки инсулина и чувствительность тканей к данному гормону. Последняя фаза нарушена у пациентов с преддиабетом (нарушением толерантности

к глюкозе) и сахарным диабетом 2-го типа. Оценка гипогликемической фазы имеет ведущее значение в диагностике диабета в случае бессимптомного течения заболевания. В данном исследовании было показано, что через 2 нед icv-STZ нет изменений характера гликемической кривой у крыс опытной группы, однако есть значимые различия тощачковой концентрации глюкозы и ее значений через 1 и 2 ч после нагрузки по сравнению с контрольной группой крыс. Проведение ГТТ-2, через 7 нед после icv-STZ показало, что уровни тощачковой глюкозы в крови у крыс обеих групп сравнялись и соответствовали нормальным показателям для зрелых животных [36], однако различия концентраций глюкозы через 1 и 2 ч после нагрузки сохранились. Кроме этого, у крыс с моделью БА в этих точках обнаружены значимые различия с уровнем тощачковой глюкозы.

Помимо изучения динамики изменения концентрации глюкозы крови, проводили расчет гипер- и гипогликемического коэффициентов (коэффициенты Бодуэна и Рафальского) для интегральной оценки состояния углеводного обмена крыс на фоне действия STZ. Полученные результаты продемонстрировали, что при ГТТ-1 оба коэффициента были в пределах нормы как у контрольных, так и у опытных крыс, тогда как при ГТТ-2 выявлено значительное отклонение от нормы и коэффициента Бодуэна, и коэффициента Рафальского у крыс опытной группы, что свидетельствует о нарушении углеводного обмена у животных на фоне icv-STZ.

Морфологическое исследование показало, что внутрижелудочковое введение STZ приводит на длительных сроках к повреждению нейронов неокортекса, что сопровождается выраженной активацией астроцитов, дегенеративными изменениями мозолистого тела и увеличением объема желудочков экспериментальных животных. Наши наблюдения согласуются с описанными в литературе патоморфологическими изменениями при моделировании БА [37, 38]. Таким образом, очевидно, что однократная или двукратная инъекция STZ в боковые желудочки крысы вызывает хронические метаболические, невропатологические и поведенческие нарушения, сходные с БА у человека. Раскрытие молекулярных механизмов такого эффекта имеет большое значение для более глубокой оценки взаимоотношений нервной и эндокринной системы, в том числе в трансляционных исследованиях новых терапевтических стратегий.

**Благодарность.** Работа подготовлена при поддержке программы Президиума РАН №44 «Фундаментальные механизмы возрастной нейропластичности и разработка новых подходов к диагностике и лечению возраст-зависимых заболеваний мозга».

**Acknowledgements.** This work was supported by the program of the Presidium of RAS No 44 “Fundamental mechanisms of age neuroplasticity and elaboration of new approaches to the diagnostics and treatment of age-dependent disorders of the brain”.

## Список литературы

1. Chen Y., Liang Z., Blanchard J. et al. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse). *Mol Neurobiol* 2013; 47(2): 711-725. DOI: 10.1007/s12035-012-8375-5. PMID: 23150171.

## References

1. Chen Y., Liang Z., Blanchard J. et al. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse). *Mol Neurobiol* 2013; 47(2): 711-725. DOI: 10.1007/s12035-012-8375-5. PMID: 23150171.

2. Hoyer S., Lee S.K., Löffler T., Schliebs R. Inhibition of the neuronal insulin receptor. An in vivo model for sporadic Alzheimer disease? *Ann N Y Acad Sci* 2000; 920: 256–258. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06932.x. PMID: 11193160.
3. Hau J. Animal models of human diseases. In: Conn PM (ed) An overview. (in:) Sourcebook of Models for Biomedical Research, Humana Press, Totowa, 2008; 1: 15–20. DOI: org/10.1007/978-1-59745-285-4\_1.
4. Iqbal K., Bolognin S., Wang X. et al. Animal models of the sporadic form of Alzheimer's disease: Focus on the disease and not just the lesions. *J Alzheimers Dis* 2013; 37: 469–474. DOI: 10.3233/JAD-130827. PMID: 23948903.
5. Shineman D.W., Basi G.S., Bizon J.L. et al. Accelerating drug discovery for Alzheimer's disease: best practices for preclinical animal studies. *Alzheimers Res Ther* 2011; 3: 28. DOI: 10.1186/alzrt90. PMID: 21943025.
6. Ganda O.P., Rossini A.A., Like A.A. Studies on streptozotocin diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 595–603. DOI: 10.2337/diab.25.7.595. PMID: 132382.
7. Degenhardt T.P., Alderson N.L., Arrington D.D. et al. Pyridoxamine inhibits early renal disease and dyslipidemia in the streptozotocin-diabetic rat. *Kidney Int* 2002; 61: 939–950. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00207.x. PMID: 11849448.
8. Srinivasan K., Viswanad B., Asrat L. et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res* 2005; 52: 313–320. DOI: 10.1016/j.phrs.2005.05.004. PMID: 15979893.
9. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595–1607. DOI: 10.1016/0899-9007(97)90878-9. PMID: 3056758.
10. Grundy S.M. Metabolic Syndrome update. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26: 364–373. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.10.004. PMID: 26654259.
11. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012; 112(11): 21–26.
12. Du L.L., Chai D.M., Zhao L.N. et al. AMPK activation ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and spatial memory impairment in a streptozotocin induced Alzheimer's disease model in rats. *J Alzheimers Dis* 2015; 43(3): 775–784. DOI: 10.3233/JAD-140564. PMID: 25114075.
13. Yang W., Ma J., Liu Z. et al. Effect of naringenin on brain insulin signaling and cognitive functions in ICV-STZ induced dementia model of rats. *Neurol Sci* 2014; 35(5): 741–751. DOI: 10.1007/s10072-013-1594-3. PMID: 24337945.
14. Prakash A., Kalra J.K., Kumar A. Neuroprotective effect of N-acetyl cysteine against streptozotocin-induced memory dysfunction and oxidative damage in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2015; 26(1): 13–23. DOI: 10.1515/jbcp-2013-0150. PMID: 24756058.
15. Salkovic-Petrisic M., Knezovic A., Hoyer S. et al. What have we learned from the streptozotocin-induced animal model of sporadic Alzheimer's disease, about the therapeutic strategies in Alzheimer's research. *J Neural Transm* 2013; 120: 233–252. DOI: 10.1007/s00702-012-0877-9. PMID: 22886150.
16. Correia S.C., Santos R.X., Santos M.S. et al. Mitochondrial abnormalities in a streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2013; 10: 406–419. PMID: 23061885.
17. Ishrat T., Hoda M.N., Khan M.B. et al. Amelioration of cognitive deficits and neurodegeneration by curcumin in rat model of sporadic dementia of Alzheimer's type (SDAT). *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 636–647. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.02.002. PMID: 19329286.
18. Paxinos G., Watson Ch. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 4th edition. Academic Press, 1998.
19. Горячева М.А., Макарова М.Н. Особенности проведения глюкозотолерантного теста у мелких лабораторных грызунов (мыши и крысы). *Международный вестник ветеринарии* 2016; 3: 155–159.
20. Назаренко Г.И., Кижкун А.А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований*. М.: Медицина, 2000. 544 с.
21. Junod A., Lambert A.E., Stauffacher W. et al. Diabetogenic action of streptozotocin: relationship of dose to metabolic response. *J Clin Invest* 1969; 48: 2129–2139. DOI: 10.1172/JCI106180. PMID: 4241908.
22. Lanfray D., Arthaud S., Ouellet J. et al. Gliotransmission and brain glucose sensing: critical role of endozepines. *Diabetes* 2013; 62: 801–810. DOI: 10.2337/db11-0785. PMID: 23160530.
23. Grünblatt E., Salkovic-Petrisic M., Osmanovic J. et al. Brain insulin system dysfunction in streptozotocin intracerebroventricularly treated rats generates hyperphosphorylated tau protein. *J Neurochem* 2007; 101: 757–770. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04368.x. PMID: 17448147.
24. Knezovic A., Loncar A., Homolak J. et al. Rat brain glucose transporter-2, insulin receptor and glial expression are acute targets of intracerebroventricular streptozotocin: risk factors for sporadic Alzheimer's disease? *J Neural Transm* 2017; 124(6): 695–708. DOI: 10.1007/s00702-017-1727-6. PMID: 28470423.
25. de la Monte S.M. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: Mini-review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1954–1960. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.06.008. PMID: 25088942.
26. de la Monte S.M., Tong M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* 2014; 88: 548–559. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.12.012. PMID: 24380887.
27. Lester-Coll N., Rivera E.J., Soscia S.J. et al. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 13–33. DOI: 10.3233/JAD-2006-9102. PMID: 16627931.
2. Hoyer S., Lee S.K., Löffler T., Schliebs R. Inhibition of the neuronal insulin receptor. An in vivo model for sporadic Alzheimer disease? *Ann N Y Acad Sci* 2000; 920: 256–258. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06932.x. PMID: 11193160.
3. Hau J. Animal models of human diseases. In: Conn PM (ed) An overview. (in:) Sourcebook of Models for Biomedical Research, Humana Press, Totowa, 2008; 1: 15–20. DOI: org/10.1007/978-1-59745-285-4\_1.
4. Iqbal K., Bolognin S., Wang X. et al. Animal models of the sporadic form of Alzheimer's disease: Focus on the disease and not just the lesions. *J Alzheimers Dis* 2013; 37: 469–474. DOI: 10.3233/JAD-130827. PMID: 23948903.
5. Shineman D.W., Basi G.S., Bizon J.L. et al. Accelerating drug discovery for Alzheimer's disease: best practices for preclinical animal studies. *Alzheimers Res Ther* 2011; 3: 28. DOI: 10.1186/alzrt90. PMID: 21943025.
6. Ganda O.P., Rossini A.A., Like A.A. Studies on streptozotocin diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 595–603. DOI: 10.2337/diab.25.7.595. PMID: 132382.
7. Degenhardt T.P., Alderson N.L., Arrington D.D. et al. Pyridoxamine inhibits early renal disease and dyslipidemia in the streptozotocin-diabetic rat. *Kidney Int* 2002; 61: 939–950. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00207.x. PMID: 11849448.
8. Srinivasan K., Viswanad B., Asrat L. et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res* 2005; 52: 313–320. DOI: 10.1016/j.phrs.2005.05.004. PMID: 15979893.
9. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595–1607. DOI: 10.1016/0899-9007(97)90878-9. PMID: 3056758.
10. Grundy S.M. Metabolic Syndrome update. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26: 364–373. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.10.004. PMID: 26654259.
11. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V. [Chronic cerebrovascular diseases in metabolic syndrome: new approaches to the treatment]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2012; 112(11): 21–26 (In Russ.)
12. Du L.L., Chai D.M., Zhao L.N. et al. AMPK activation ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and spatial memory impairment in a streptozotocin induced Alzheimer's disease model in rats. *J Alzheimers Dis* 2015; 43(3): 775–784. DOI: 10.3233/JAD-140564. PMID: 25114075.
13. Yang W., Ma J., Liu Z. et al. Effect of naringenin on brain insulin signaling and cognitive functions in ICV-STZ induced dementia model of rats. *Neurol Sci* 2014; 35(5): 741–751. DOI: 10.1007/s10072-013-1594-3. PMID: 24337945.
14. Prakash A., Kalra J.K., Kumar A. Neuroprotective effect of N-acetyl cysteine against streptozotocin-induced memory dysfunction and oxidative damage in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2015; 26(1): 13–23. DOI: 10.1515/jbcp-2013-0150. PMID: 24756058.
15. Salkovic-Petrisic M., Knezovic A., Hoyer S. et al. What have we learned from the streptozotocin-induced animal model of sporadic Alzheimer's disease, about the therapeutic strategies in Alzheimer's research. *J Neural Transm* 2013; 120: 233–252. DOI: 10.1007/s00702-012-0877-9. PMID: 22886150.
16. Correia S.C., Santos R.X., Santos M.S. et al. Mitochondrial abnormalities in a streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2013; 10: 406–419. PMID: 23061885.
17. Ishrat T., Hoda M.N., Khan M.B. et al. Amelioration of cognitive deficits and neurodegeneration by curcumin in rat model of sporadic dementia of Alzheimer's type (SDAT). *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 636–647. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.02.002. PMID: 19329286.
18. Paxinos G., Watson Ch. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 4th edition. Academic Press, 1998.
19. Горячева М.А., Макарова М.Н. [Features of the glucose tolerance test in small laboratory rodents (mice and rats)]. *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii* 2016; 3: 155–159 (In Russ.)
20. Назаренко Г.И., Кижкун А.А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований* [Clinical evaluation of laboratory results] Moscow: Meditsina 2000. 544p. (In Russ.)
21. Junod A., Lambert A.E., Stauffacher W. et al. Diabetogenic action of streptozotocin: relationship of dose to metabolic response. *J Clin Invest* 1969; 48: 2129–2139. DOI: 10.1172/JCI106180. PMID: 4241908.
22. Lanfray D., Arthaud S., Ouellet J. et al. Gliotransmission and brain glucose sensing: critical role of endozepines. *Diabetes* 2013; 62: 801–810. DOI: 10.2337/db11-0785. PMID: 23160530.
23. Grünblatt E., Salkovic-Petrisic M., Osmanovic J. et al. Brain insulin system dysfunction in streptozotocin intracerebroventricularly treated rats generates hyperphosphorylated tau protein. *J Neurochem* 2007; 101: 757–770. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04368.x. PMID: 17448147.
24. Knezovic A., Loncar A., Homolak J. et al. Rat brain glucose transporter-2, insulin receptor and glial expression are acute targets of intracerebroventricular streptozotocin: risk factors for sporadic Alzheimer's disease? *J Neural Transm* 2017; 124(6): 695–708. DOI: 10.1007/s00702-017-1727-6. PMID: 28470423.
25. de la Monte S.M. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: Mini-review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1954–1960. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.06.008. PMID: 25088942.
26. de la Monte S.M., Tong M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* 2014; 88: 548–559. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.12.012. PMID: 24380887.
27. Lester-Coll N., Rivera E.J., Soscia S.J. et al. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 13–33. DOI: 10.3233/JAD-2006-9102. PMID: 16627931.

28. de la Monte S.M., Tong M., Lester-Coll N. et al. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 10: 89–109. DOI: 10.3233/JAD-2006-10113. PMID: 16988486.
29. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med* 2012; 4: 147. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748. PMID: 22896675.
30. Blondel O., Portha B. Early appearance of in vivo insulin resistance in adult streptozotocin-injected rats. *Diabete Metab* 1989; 15: 382–387. PMID: 2697607.
31. Ju C., Yue W., Yang Z. et al. Antidiabetic effect and mechanism of chitooligosaccharides. *Biol Pharm Bull* 2010; 33(9): 1511–1516. DOI: 10.1248/bpb.33.1511. PMID: 20823566.
32. Panchal S.K., Poudyal H., Iyer A. et al. High-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57(5): 611–624. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181feb90a. PMID: 21572266.
33. Fine J.M., Forsberg A.C., Stroebel B.M. et al. Intranasal deferroxamine affects memory loss, oxidation, and the insulin pathway in the streptozotocin rat model of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2017; 380: 164–171. DOI: 10.1016/j.jns.2017.07.028. PMID: 28870559.
34. Ayala J.E., Bracy D.P., McGuinness O.P. et al. Considerations in the design of hyperinsulinemic-euglycemic clamps in the conscious mouse. *Diabetes* 2006; 55: 390–397. DOI: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0686. PMID: 16443772.
35. Muniyappa R., Lee S., Chen H. et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: 15–26. DOI: 10.1152/ajpendo.00645.2007. PMID: 17957034.
36. Бутакова С.С., Ноздрачёв А.Д. Влияние кальцитонина на характер алиментарной гипергликемии у крыс разного возраста и пола *Ученые геронтологии* 2010; 23(2): 213–220.
37. Knezovic A., Osmanovic-Barilar J., Curlin M. et al. Staging of cognitive deficits and neuropathological and ultrastructural changes in streptozotocin-induced rat model of Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2015; 122(4): 577–592. DOI: 10.1007/s00702-015-1394-4. PMID: 25808906.
38. Morales R., Duran-Aniotz C., Castilla J. et al. De novo induction of amyloid- $\beta$  deposition in vivo. *Mol Psychiatry* 2012; 17(12): 1347–1353. DOI: 10.1038/mp.2011.120. PMID: 21968933.
28. de la Monte S.M., Tong M., Lester-Coll N. et al. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 10: 89–109. DOI: 10.3233/JAD-2006-10113. PMID: 16988486.
29. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med* 2012; 4: 147. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748. PMID: 22896675.
30. Blondel O., Portha B. Early appearance of in vivo insulin resistance in adult streptozotocin-injected rats. *Diabete Metab* 1989; 15: 382–387. PMID: 2697607.
31. Ju C., Yue W., Yang Z. et al. Antidiabetic effect and mechanism of chitooligosaccharides. *Biol Pharm Bull* 2010; 33(9): 1511–1516. DOI: 10.1248/bpb.33.1511. PMID: 20823566.
32. Panchal S.K., Poudyal H., Iyer A. et al. High-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57(5): 611–624. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181feb90a. PMID: 21572266.
33. Fine J.M., Forsberg A.C., Stroebel B.M. et al. Intranasal deferroxamine affects memory loss, oxidation, and the insulin pathway in the streptozotocin rat model of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2017; 380: 164–171. DOI: 10.1016/j.jns.2017.07.028. PMID: 28870559.
34. Ayala J.E., Bracy D.P., McGuinness O.P. et al. Considerations in the design of hyperinsulinemic-euglycemic clamps in the conscious mouse. *Diabetes* 2006; 55: 390–397. DOI: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0686. PMID: 16443772.
35. Muniyappa R., Lee S., Chen H. et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: 15–26. DOI: 10.1152/ajpendo.00645.2007. PMID: 17957034.
36. Butakova S.S., Nozdrachov A.D. [Effect of calcitonin on the nature of nutritional hyperglycemia in rats of different ages and sexes]. *Uspekhi gerontologii* 2010; 23(2): 213–220 (In Russ.)
37. Knezovic A., Osmanovic-Barilar J., Curlin M. et al. Staging of cognitive deficits and neuropathological and ultrastructural changes in streptozotocin-induced rat model of Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2015; 122(4): 577–592. doi: 10.1007/s00702-015-1394-4 PMID: 25808906.
38. Morales R., Duran-Aniotz C., Castilla J. et al. De novo induction of amyloid- $\beta$  deposition in vivo. *Mol Psychiatry* 2012; 17(12): 1347–53. DOI: 10.1038/mp.2011.120. PMID: 21968933.

**Информация об авторах:** Ставровская Алла Вадимовна – к.б.н., зав. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Воронков Дмитрий Николаевич – к.б.н., с.н.с. лаб. функциональной морфохимии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Шестакова Екатерина Алексеевна – к.б.н., в.н.с. консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;  
Ольшанский Артем Сергеевич – к.б.н., с.н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Ямщикова Нина Гавриловна – к.б.н., в.н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Гущина Анастасия Сергеевна – н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Иллариошкин Сергей Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, рук. Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Alla V. Stavrovskaya, PhD., Head of Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Dmitry N. Voronkov, PhD., senior researcher, Laboratory of functional morphochemistry, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Ekaterina A. Shestakova, PhD., leading researcher, Diagnostic and Counseling Center, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia;  
Artyem S. Ol'shansky, PhD., senior researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Nina G. Yamshchikova, PhD., leading researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Anastasiya S. Gushchina, researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Sergey N. Illarionov, Corresponding Member of RAS, D.Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Head of Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

# Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера

Л.А. Добрынина

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*Сохранность нейроваскулярной единицы (НВЕ) и взаимодействия ее элементов является основой функционирования головного мозга. Исключительность НВЕ в обеспечении метаболизма всех церебральных процессов обосновывает обязательность участия в патофизиологии широкого круга неврологических заболеваний. Установленное сходство структурных изменений в НВЕ на ранних стадиях старения и гипертензивной церебральной микроангиопатии (ЦМА) позволяет предполагать единство патогенетических механизмов ее повреждения при разных типах патологических процессов и, с учетом обратимости ранних изменений нейроваскулярного взаимодействия (НВВ), дает возможность рассматривать некоторые формы ЦМА в качестве вариантов раннего ускоренного старения сосудистой стенки. Понимание повреждения мелких сосудов в качестве значимого фактора риска болезни Альцгеймера и смешанных форм деменций положило начало пересмотру представлений о развитии когнитивных расстройств. Показана универсальная роль ранних нарушений НВВ в развитии разных видов деменций. Последующие исследования должны улучшить понимание механизмов нарушений НВВ, роль классических и вновь уточняемых факторов риска в их развитии и возможности превентивных стратегий. Очевидно, что успехи могут быть достигнуты при совместной работе исследователей в области нейронаук, позволяющей адаптировать достижения в области фундаментальных исследований в прикладные разработки, востребованные в клинической практике.*

**Ключевые слова:** нейроваскулярная единица, нейроваскулярное взаимодействие, старение, церебральная микроангиопатия, артериальная гипертензия, болезнь Альцгеймера, церебральная перфузия.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: dobrla@mail.ru. Добрынина Л.А.

**Для цитирования:** Добрынина Л.А. Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 87–94.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.11

## Neurovascular coupling and cerebral perfusion in aging, cerebral microangiopathy and Alzheimer's diseases

L.A. Dobrynina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*Integrity of neurovascular unit (NVU) and interaction of its components is the basis for brain function. Exceptional role of NVU for providing metabolism of all cerebral processes substantiates obligate participation in pathophysiology of wide range of neurological disorders. Established similarity of structural changes in NVU at early stages of aging and hypertensive cerebral microangiopathy (CMA) suggests common pathogenic mechanisms of its damage and, in view of reversibility of early changes in neurovascular coupling (NVC), allows considering several forms of CMA as variants of early accelerated vascular wall aging. Understanding small vessel damage as a significant risk factor for Alzheimer's disease and mixed dementias has encouraged revision of the current concept of the development of cognitive decline. A universal role of early NVC impairments in the development of various dementias has been shown. Further studies should improve our understanding of mechanisms of NVC impairment, role of classical and newly specified risk factors in their development and perspectives for preventive strategies. Apparently, success can be achieved through collaboration of neuroscience researchers, which allows translation of advantages of fundamental studies into clinical practice.*

**Keywords:** neurovascular unit, neurovascular coupling, aging, cerebral microangiopathy, arterial hypertension, Alzheimer's disease, cerebral perfusion.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: dobrla@mail.ru. Dobrynina L.A.

**For citation:** Dobrynina L.A. [Neurovascular coupling and cerebral perfusion in aging, cerebral microangiopathy and Alzheimer's disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 87–94 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.11

## Введение

Концепция нейроваскулярной единицы (НВЕ) лежит в основе феномена гиперемии и отражает ответ на активность нейронов соответствующим увеличением перфузии (кровотока). Мозг использует до 20% кислорода и глюкозы [1] в режиме непрерывной перфузии из-за отсутствия собственных восполняемых источников энергии. Уровень энергопотребления мозга определяется одновременной работой многих нейрональных систем, обеспечивающих когнитивные, двигательные, эмоциональные и иные церебральные процессы в режиме постоянного синаптического взаимодействия нейронов. Это делает НВЕ основной структурно-функциональной единицей мозга, локальной клеточной системой одновременного энергообеспечения (перфузия и метаболизм) и энергопотребления (кодирование и анализ информации). Данные особенности работы НВЕ имеют преимущества в восстановлении утраченных функций при очаговом поражении головного мозга. Сохранность НВЕ вне зоны поражения приводит к формированию новых функциональных связей с перераспределением кровотока. В то же время, при системном поражении входящих в состав НВЕ элементов, будь то мелкие сосуды при развитии возраст-зависимой церебральной микроангиопатии (ЦМА, за рубежом – small vessel disease/cerebral microangiopathy) или дегенерации клеточных элементов при болезни Альцгеймера (БА) и другой церебральной патологии, компенсаторные стратегии мозга ограничены. В связи с этим изучение структуры, клеточных и молекулярных механизмов физиологического и патофизиологического функционирования НВЕ является крайне необходимым для понимания возможностей здорового, стареющего и измененного при заболевании головного мозга. Недавнее признание ВОЗ одной из ведущих мировых проблем стремительное нарастание числа случаев когнитивных расстройств (КР) среди населения планеты [2] подтверждает приоритетность развития данного направления нейронаук.

## Структура НВЕ

Структурные компоненты НВЕ уточнялись по мере развития представлений о ее функционировании на уровне пенетрирующих артерий и артериол, капилляров. Клетки, участвующие в регуляции мозгового кровотока на разных уровнях сосудистого русла, включают нейроны, астроциты, гладкомышечные клетки сосудов (ГМК), перициты и эндотелиальные клетки (ЭК) [3]. На участке пенетрирующих артерий НВЕ состоит из ЭК, плотно прилегающих друг к другу и образующих внутренний слой сосудистой стенки с окружающей его непрерывной базальной мембраной, одним-тремя слоями ГМК и мягкой мозговой оболочкой. Между последней и пограничной глиальной мембраной, образованной ножками астроцитов, располагаются пространства Вирхова–Робена, содержащие цереброспинальную жидкость. ГМК и астроциты иннервируются рядом расположенными нейронами. Следующий участок – пенетрирующие артериолы; они отличаются только тем, что имеют один слой ГМК. Прекапиллярные артериолы могут содержать переходные перициты, имеющие черты как перицитов, так и ГМК. На капиллярном уровне НВЕ состоит из ЭК, лежащих на общей с перицитами базальной мембране. Перициты окутывают капилляры и образуют прямые контакты с ЭК. Перициты и ЭК окружены ножками астроцитов и также иннервируются рядом расположенными нейронами [1, 3, 4].

## Функциональная гиперемия – универсальный механизм нейроваскулярного взаимодействия (НВВ)

В эксперименте показано, что функциональная гиперемия – ауторегуляторный ответ на нейрональную активацию – обеспечивается всеми участками мелких сосудов, но преимущественно артериолами [4–6]; установлено также, что артериолы доставляют большую часть кислорода в состоянии покоя, что рассматривается как безопасный резерв в доставке кислорода в ткани мозга [7, 8]. Механизмы обеспечения функциональной гиперемии окончательно не уточнены и являются предметом значительного числа продолжающихся исследований [4]. Значимая роль в гиперемии отводится астроцитам, являющимся связующим звеном между эндотелием и нейронами. В эксперименте показано, что первично астроциты реагируют на повышенные концентрации внеклеточного глутамата, высвобождаемого из синапсов во время активации нейронов, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации кальция [9, 10]. Кальциевые сигналы в концевых ножках астроцитов запускают множество параллельно активируемых путей, которые ведут к высвобождению медиаторов, изменяющих тонус гладкомышечных клеток сосудов и кровотоков [11, 12]. Среди них наиболее изученным является высвобождение под действием  $Ca^{2+}$ -чувствительной фосфолипазы A2 – арахидоновой кислоты, которая может вызывать как вазоконстрикцию, путем ее конверсии в 20-гидроксизэйкозатетраеновую кислоту (20-НЕТЕ), так и дилатацию за счет продукции простагландина E2 или эпоксизэйкозатриеновой кислоты. Предполагается, что выбор пути регулируется уровнем NO (оксида азота) [12]. Не исключается, что посредством внутриклеточных кальциевых сигналов астроциты могут поддерживать механизм постоянного притока крови [13], что согласуется с установленным для мозга высоким уровнем кровотока в состоянии покоя [8]. Повышение тока кальция в концевой пластинке астроцита приводит к открытию калиевых каналов с высвобождением ионов калия в околососудистую щель, активацией Kir-каналов ГМК, их гиперполяризацией и расширением сосудов [14].

Другим механизмом поддержания гиперемии является высвобождение из астроцитов при стимуляции нейронов АТФ и ее метаболитов, способствующих выработке эндотелиального NO с расширением сосудов [15]. Установлены и механизмы самостоятельного участия нейронов в гиперемии. NO, вырабатываемый нейронами, а также АТФ и аденозин могут прямо воздействовать на ГМК, приводя к их гиперполяризации и расширению сосудов [4]. Наиболее дискутабельной является роль перицитов в гиперемии. Однако установленная *in vivo* способность перицитов к сокращению с изменением интенсивности потока в капиллярах является основанием для утверждения их участия в гиперемии [5]. Среди обсуждаемых механизмов – опосредованные активацией астроцитов выработка 20-НЕТЕ с деполяризацией и сокращением перицитов и активация  $K^+$  каналов с гиперполяризацией и расслаблением перицитов, а также блокирование нейрональным оксидом азота 20-НЕТЕ перицитов [4].

## НВЕ, церебральная патология и церебральная перфузия

Исключительность НВЕ в обеспечении функционирования головного мозга обосновывает обязательность ее участия в патофизиологии всех церебральных заболеваний, начиная от патологии самих мелких сосудов и хроническо-



го дегенеративного процесса с поражением ее клеточных элементов до инфекций, метаболических расстройств и др. Это стало основанием для предложения рассматривать клеточную анатомию НВЕ более широко, с включением циркулирующих воспалительных клеток, взаимодействующих с эндотелием, а также периваскулярных макрофагов и микроглии, участвующих в иммунном ответе в нейроваскулярной «нише» и т.д. [16]. Очевидной становится крайняя важность иных, помимо координирования локального церебрального кровотока, функций НВЕ, таких как регулирование проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), транспортных механизмов, нейроиммунных реакций и нейроваскулярного ремоделирования (ангиогенеза и нейрогенеза), а также контроль синаптического гомеостаза медиаторов и электролитов, по разному представленным при разных церебральных патологиях.

НВЕ и регулируемая ею перфузия головного мозга являются важнейшими мишенями при старении, ЦМА с артериальной гипертензией (АГ) и, как показали исследования последних лет, при развитии дегенеративной патологии головного мозга – болезни Альцгеймера (БА).

Имеются значительные расхождения между исследователями в подходах к оценке роли нарушений НВВ в обеспечении перфузии при старении, ЦМА и БА. В то же время, признается, что, несмотря на патогенетические особенности заболеваний, патофизиология повреждения НВЕ будет иметь общие черты [1, 3, 4]. В абсолютном большинстве исследований проводится оценка общей перфузии и ауторегуляции мозгового кровотока, тогда как одновременная оценка обоих компонентов НВВ – ауторегуляторного ответа на нейрональный запрос и способности к экстракции кислорода и глюкозы – ограничена методическими сложностями использования методов их одновременной оценки. К этим методам относятся функциональная МРТ (фМРТ), МРТ-ASL (arterial spin labelling), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Предлагаются различные подходы стандартизации контрастирования по кислороду, углекислому, глюкозе, дающие значительные расхождения в результатах исследований. Данные исследования являются большой самостоятельной научной проблемой и не рассматриваются далее в рамках данного обзора.

## **НВЕ и старение**

Старение приводит к поражению всех элементов НВЕ. Наиболее изучены возрастные изменения в клетках артериальной стенки и связанные с ними изменения перфузии.

Микроскопические изменения касаются всех клеток стенки артерий. В ЭК происходит изменение их морфологии, контактов, увеличение жесткости с уменьшением текучести и высвобождения NO [17]. Воспалительный стресс, индуцированный ангиотензином II (ANGII) и фактором некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), снижает биодоступность NO [18], запуская активацию каспаз, расщепление ДНК и апоптоз ЭК [19, 20], что ассоциируется со снижением эндотелий-зависимой поток-индуцированной вазодилатации [21]. Сенесцентность ЭК проявляется в укорочении теломер ДНК [22], сопряженной со снижением их способности к репликации, уменьшением количества артериальных ЭК [23], повреждением митохондриальной ДНК [24]. ГМК при старении характеризуются снижением сократительных белков, обогащением промежуточными филаментами, дес-

мином и фетальным белком [25], что проявляется одновременным присутствием субпопуляций пролиферирующих и сенесцентных ГМК. Установлено, что ANGIИ может приводить к прекращению пролиферации ГМК [26]. Преждевременное старение ГМК может быть обусловлено аномальной аккумуляцией внутриклеточного белка преламина А, что вызывает повреждение ДНК и разрушение генома [27]. Для стареющих ГМК характерен возраст-ассоциированный артериальный секреторный фенотип (age-associated arterial secretory phenotype, AAASP) [28]. Старые ГМК секретируют больше интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (IL-6) и TNF- $\alpha$  [18, 28, 29]. Под действием провоспалительных молекул происходит миграция ГМК, что лежит в основе феномена возраст-ассоциированного утолщения интимы [18]. Показана способность ANGIИ увеличивать миграцию ГМК, а его блокатора – снизить [18, 28, 29]. ГМК поддерживают сложную сеть экстраклеточного матрикса через сигнальный путь тканевого фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). При старении происходит активация сигнального пути TGF- $\beta$ 1 II типа, что приводит к увеличению продукции коллагена I, II, III, фибронектина и является причиной увеличения жесткости артерий [30]. Фибробласты с возрастом или в условиях воспаления способны активироваться и синтезировать актин ГМК, превращаясь в миофибробласты. ANGIИ и альдостерон способствуют трансдифференцировке фибробластов в миофибробласты, способствуя утолщению как интимы, так и меди [31].

Изменения в клетках формируют возрастные фенотипы артерий [18], что применительно к артериям, формирующим НВЕ, проявляется повышенной проницаемостью эндотелия, соединительнотканной дезорганизацией, фиброзом и амилоидозом [18]. Данные изменения могут быть оценены при лабораторно-инструментальной диагностике как артериальная жесткость (реактивность, пульсативность) и эндотелиальная дисфункция и составляют основу развития АГ и атеросклероза [18].

Исследования по оценке перфузии и ауторегуляции при нормальном старении показывают противоречивые результаты [32, 33]; это тем более удивительно, что возраст-зависимое сужение и повышение жесткости артерий предполагают снижение перфузии. Наиболее вероятным предположением, объясняющим общее замедление моторики, мышления и когнитивных процессов, нередко наблюдаемое у здоровых лиц старшего и пожилого возраста, может быть именно изменения НВВ [34, 35]. Экспериментальные исследования подтверждают причинную связь нарушения НВВ и ухудшения когнитивных функций. Фармакологически индуцированное нарушение НВВ привело к нарушению пространственной памяти и восприятия, сходным с фенотипом старения [35]. Было показано, что лечение старых мышей естественным пищевым компонентом – полифенолом ресвератролом – улучшает НВВ и когнитивные функции, а действие таргетного митохондриального антиоксидантного пептида SS-31 приводит к улучшению реакций НВВ со значимым увеличением пространственной рабочей памяти и моторного обучения [35]. Проводятся исследования и других препаратов, воздействующих на механизмы антиоксидантного стресса, индукции NO, инсулин-подобного фактора роста 1 (IGF-1) и 20-НЕТЕ, с целью нивелирования или предотвращения связанных с возрастом патофизиологических изменений НВЕ. Результаты проведенных исследований позволяют с оптимизмом смотреть на обратимость ранних изменений в НВЕ, с улучшением НВВ [32].

Другим возможным объяснением связанного с возрастом замедления когнитивных процессов может быть капиллярная дисфункция [36]. Данное направление активно развивается европейской группой исследователей под руководством Leif Østergaard. В настоящее время авторами получены подтверждения роли капиллярной дисфункции при старении, ЦМА и БА. Авторы постулируют, что, поскольку капиллярный кровоток обеспечивает извлечение кислорода, то все причины, приводящие к его нарушению, могут изменять метаболизм даже в отсутствие сосудистой патологии и в тяжелых случаях быть причиной инсультподобного синдрома и нейродегенерации [36].

Основными исходными положениями данной теории являются известные факты о том, что усвоение кислорода неэффективно при высокой скорости потока, и что гетерогенность скорости потока через капиллярное русло (функциональное шунтирование) является физиологичной для мозговой ткани, находящейся в состоянии покоя. В нормальном мозге при увеличении церебрального кровотока в ответ на активацию коры капиллярный поток перестает быть неоднородным (происходит гомогенизация капиллярного кровотока), обеспечивая более эффективное усвоение кислорода. Гомогенизация – пассивное свойство нормальных капиллярных сетей, так как при увеличении церебрального кровотока кровь склонна перераспределяться в более гомогенные пути через «идеальные капиллярные сети». Капиллярная дисфункция – это патологическое состояние, при котором происходит изменение функции капилляров и/или их проходимости, либо реологии крови, нарушающей характер капиллярного потока и его гомогенизацию во время гиперемии [36]. Авторы создали модель прогнозируемого нарушения извлечения кислорода при определенном кровотоке (CBF – cerebral blood flow) на основании соотношения капиллярной дисфункции, определяемой по транзитному времени гетерогенного капиллярного кровотока (СТН – capillary transit-time heterogeneity), и нормального времени транзита. Если капиллярная проходимость или свойства эритроцитов изменены, то во время активации коры снижение функционального шунтирования для обеспечения связи поток–метаболизм может быть достигнуто только за счет снижения CBF. Таким образом, сама капиллярная дисфункция приводит к гипоксии через неэффективное усвоение кислорода на микроциркуляторном уровне, а снижение CBF может становиться причиной общей гипоксии мозга. Данные процессы могут быть абсолютно независимыми от причин, ограничивающих мозговой кровоток. Авторами было показано, что снижение CBF для обеспечения гомогенности кровотока и усвоения кислорода может достигать классического ишемического порога (20 мл/100 мл/мин), уравнивая критическую капиллярную дисфункцию и церебральную ишемию с точки зрения экстракции кислорода [36]. Если же снижение CBF не в состоянии компенсировать капиллярную дисфункцию, гипоксия тканей и их повреждение могут возникнуть при значениях CBF выше ишемического порога и даже выше нормальной перфузии головного мозга [36]. Поскольку гипоксия является признанным триггером каскада патофизиологических изменений в НВЕ [37], возможно, что именно ранняя капиллярная дисфункция может инициировать каскад возрастзависимого повреждения сосудистой стенки, а при повторяемости или устойчивости вызывающих ее причин – способствовать более глубоким изменениям в стенке с развитием ЦМА (в том числе на фоне АГ) и отложением  $\beta$ -амилоида. Очевидно, что вновь

полученные знания о капиллярной дисфункции должны инициировать исследования как по уточнению факторов риска ее развития, так и возможностей ее оценки.

## НВЕ и гипертензивная ЦМА

Сходство структурных изменений в НВЕ на ранних стадиях возрастного старения и АГ в виде повреждения эндотелия и других слоев стенки с развитием фиброза, инициируемых хроническим асептическим воспалением, позволило выдвинуть гипотезу о единстве патогенетических механизмов при старении сосудистой стенки и АГ [18, 38]. Развитием данного положения можно отчасти считать предположение Leif Østergaard (2016) о том, что АГ – это системный ответ, направленный на поддержание оксигенации тканей при измененной церебральной перфузии, связанной с капиллярной дисфункцией [36]. Аргументами правомерности данного положения могут служить экспериментальные данные по моделированию гипертензивной ЦМА на линии спонтанно-гипертензивных крыс (SHRSP) [39]. Установлено, что ранней стадии сосудистой патологии у SHRSP соответствует образование эритроцитарных агрегатов в капиллярах и артериолах без повреждения ткани головного мозга. По мере нарастания скоплений эритроцитарных агрегатов постепенно нарастают нарушения ГЭБ и развиваются микрокровоизлияния, тогда как на конечной стадии формируются микротромбы, снижается мозговой кровоток, формируются церебральные инфаркты [39]. Очевидно, что оценка данного механизма у людей имеет большие перспективы для разработки профилактических и терапевтических стратегий развития ЦМА.

К настоящему времени накоплено большое число подтверждений того, что АГ ассоциирована с разрежением мелких сосудов и уменьшением их просвета, связанного с ремоделированием и гипертрофией стенки [40–42]. Данные изменения являются неотъемлемой чертой АГ, ассоциированной с увеличением периферического сосудистого сопротивления. В одном из самых крупных экспериментальных исследований, проведенных на разных моделях крыс (SHRSP и др.), была показана потеря артериол и капилляров, степень выраженности которых зависела от выбранной модели [40]. Потеря капилляров рассматривается как один из возможных механизмов сосудистых когнитивных нарушений и деменции у больных с АГ [43]. Ремоделирование и гипертрофия артерий являются следствием нескольких повреждающих механизмов. Часть исследователей отводит ведущую роль гемодинамическим нагрузкам и рассматривают их в качестве проявлений адаптации, направленной на снижение нагрузки на стенки артерий. Этим объясняют избыточный ответ стенки на сосудосуживающие агенты, а при недостаточном ремоделировании мозговых артерий при АГ – повреждение ГЭБ и вазогенный отек [44]. Однако ведущим фактором ремоделирования все же признаются нарушения в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), с определяющей ролью ANGII, запускающего молекулярные транскрипционные факторы повреждения стенки сосуда [18, 44]. Ведутся активные исследования и РААС-независимых механизмов ремоделирования при АГ и возможности их блокирования, в том числе с помощью ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (разные группы статинов). Наиболее известным РААС-независимым механизмом ремоделирования является механизм, связанный с активацией хлорных каналов, регулируемых по объему, с запуском  $Ca^{2+}$ -зависимой пролиферации ГМК [44].

Ремоделирование лежит в основе нарушений ауторегуляции. У здоровых она осуществляется при средних цифрах артериального давления между 60 мм рт. ст. и 150 мм рт. ст. Когда церебральное перфузионное давление поднимается выше или падает ниже ауторегуляторного диапазона, контроль кровотока теряется, и он становится зависимым от среднего артериального давления. Давление выше ауторегуляторного диапазона приводит к увеличению кровотока и последующему вазогенному отеку, ниже ауторегуляторного – к снижению перфузии головного мозга и последующей ишемии [45]. При АГ могут страдать все ранее описанные механизмы регуляции церебрального кровотока на уровне НВЕ [44]. При АГ из-за выраженного ремоделирования стенки особое значение придается миогенному ответу. Величина и продолжительность этого ответа модулируются эндотелием, а удаление эндотелия повышает миогенный тонус. При АГ такие молекулы эндотелия, как NO, простаглицлин и эндотелий-продуцируемый фактор гиперполяризации, обладают способностью снижать миогенную констрикцию, тогда как 20-НЕТЕ – повышать миогенный тонус [44]. Среди механизмов эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса NO-зависимый механизм является наиболее значимым, а эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) считается главным источником NO в церебральных артериях. Повышенная продукция NO, наблюдаемая при функциональной гиперемии, уменьшает продукцию 20-НЕТЕ [44]. Показано, что снижение экспрессии eNOS в церебральных микрососудах у крыс линии SHRSP по сравнению с нормотензивными крысами приводит к нарушению эндотелий-зависимой дилатации и ишемическим осложнениям [46]. Получены подтверждения возможности ингибитора фосфодиэстеразы-3 цилостазола повышать активность eNOS (эндотелиальной NO-синтазы) в головном мозге с увеличением мозгового кровотока после ишемии и уменьшением размера инфаркта [47]. Показано, что отмечаемый при АГ окислительный стресс приводит к нарушению NO-зависимой дилатации [48], а также то, что активные формы кислорода и факторы воспаления повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и снижают его способность к регулированию гомеостаза в ЦНС [44]. Установлено свойство миноциклина снижать проницаемость ГЭБ через подавление активности матриксных металлопротеиназ с уменьшением объема зоны ишемии [49]. Среди иных механизмов повреждения ГЭБ при АГ рассматривается дисфункция гликокаликса, которая, по всей вероятности, лежит в основе феномена соль-чувствительности. Гликокаликс – богатая углеводами отрицательно заряженная матрица, которая окружает эритроцит и стенку эндотелия и является буфером для ионов  $\text{Na}^+$ . Гликокаликс разрушается под прямым воздействием окислительного стресса, окисленных липопротеинов, при гипергликемии и ишемии. Его повреждение приводит к неспособности удерживать натрий, который в свою очередь может увеличивать проницаемость ГЭБ [50]. Можно предположить, что связанный с данным механизмом отек капилляров является одной из причин капиллярной дисфункции.

## НВЕ и БА

К настоящему времени накоплены бесспорные доказательства, основанные на аутопсиях, что значительная часть случаев деменций являются смешанными: они обусловлены дегенеративной и сосудистой патологией, связанной с поражением мелких сосудов [51–53]. Кроме того, результатом крупномасштабных генетических исследований стало при-

знание того, что развитие деменции лишь в 7% случаев может быть объяснено наследственными факторами, тогда как во всех других случаях деменция носит приобретенный характер [54]. Это привело к формулировке альтернативной, сосудистой гипотезы БА [1]. B.V. Zlokovic и соавторы назвали ее «двухфакторной сосудистой гипотезой». В соответствии с ней, наличие некоторых генетических факторов риска развития БА (например,  $\epsilon 4$ -аллеля аполипопротеина E (APOE4), мутаций генов пресенилина 1 (PSEN1), фосфатидилинозитол-связывающего белка сборки кластрина (PICALM) и кластрина (CLU)), а также сосудистых факторов риска (например, АГ и сахарного диабета (СД)) и изменений факторов внешней среды запускает каскад патофизиологических процессов, приводящих к повреждению мелких артерий, артериол и капилляров и, соответственно, нейроваскулярной дисфункции с нарушением кровотока и проницаемости ГЭБ (первый фактор патологии). В последующем это может приводить к накоплению  $\beta$ -амилоида (A $\beta$ ) вследствие снижения его выведения (A $\beta$ -независимый путь) и/или увеличения образования (A $\beta$ -зависимый путь). Это второй фактор патологии. Оба пути влияют на мелкие артерии, артериолы и капилляры и поддерживают глиальную воспалительную реакцию, могут независимо или совместно вести к нейрональному повреждению, синаптической дисфункции и нейродегенерации и, как следствие – к потере структурной и функциональной связности и деменции [1, 4]. Образ жизни может модифицировать влияние этих факторов. Например, умеренная физическая нагрузка и средиземноморская диета обладают положительным действием на сердечно-сосудистую и цереброваскулярную системы [54]. Показано влияние самой БА на разные типы клеток НВЕ. Например, гиперсократимость и дегенерация ГМК приводит к измененным ответам мелких артерий и артериол, дисрегуляции и снижению CBF независимо или независимо от наличия накоплений A $\beta$ . В A $\beta$ -зависимом пути повреждение мелких артерий и артериол часто связано с ангиопатией вследствие накопления A $\beta$ , а разрыв сосудистой стенки – с микрокровоизлияниями [1, 4]. Дегенерация перицитов ведет к невозможности дилатации капилляров в ответ на нейрональный стимул, гипоперфузии и нарушению проницаемости ГЭБ с накоплением токсинов крови и жидкости в периваскулярных пространствах. Повреждение эндотелия ведет к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации, дисрегуляции и снижению CBF. Сниженный CBF (1-й фактор) и повышение уровня A $\beta$  (2-й фактор) могут независимо друг от друга или синергично приводить к фосфорилированию тау-белка и патологии тау в нейронах, усугублению нейровоспаления. При совмещении все факторы усиливают нейрональное повреждение [1, 4].

Сосудистая гипотеза БА находит свое подтверждение в снижении цереброваскулярной реактивности и CBF, повышении проницаемости ГЭБ у больных с БА. Показано, что у пациентов с ранней стадией БА по сравнению с когнитивно сохранными лицами нарушена цереброваскулярная реактивность с изменением CBF в ответ на гиперкапнию с вдыханием  $\text{CO}_2$ , при отсутствии изменений артериального давления [55]. У носителя аллеля APOE4 по сравнению с не-носителями раньше появляется нарушение цереброваскулярной реактивности при выполнении заданий на память и вдыхание  $\text{CO}_2$  [56]. В исследовании U.S. Yezhuvath (2012) и соавторов у больных БА была показана связь выявленных при фМРТ с вдыханием  $\text{CO}_2$  цереброваскулярных нарушений с отложением A $\beta$  при проведении ПЭТ [57]. Ранее исследование большой выборки возрастных лиц показало, что изменение CBF предшествуют когнитивным нарушениям и атрофии гиппокампа, тогда как для

контроля были характерны более высокий СВФ и большие объемы гиппокампа и миндалины [58]. Показано, что при вероятной БА происходит снижение СВФ в задней цингулярной извилине и преклинье еще до потери объема серого вещества [59], что совпадает с одновременным снижением транспорта глюкозы в мозг и СВФ в тех же областях головного мозга [60]. Поскольку повреждение задних отделов мозга соответствует ранней стадии БА, возможно, что нарушение НВВ в этих отделах может запустить нарушение функциональной связности данных структур. Показано, что снижение СВФ в лобной, теменной и височной коре предшествовало появлению умеренных когнитивных нарушений у носителей аллеля *APOE4* по сравнению с не-носителями [61], что согласуется с низким потреблением глюкозы задней цингулярной, теменной, височной и префронтальной корой у молодых носителей аллеля *APOE4* по сравнению с лицами с другими генотипами [62]. Таким образом, одновременное снижение ауторегуляторных механизмов, СВФ и транспорта глюкозы в областях, потенциально наиболее ранимых при БА, может указывать на роль нарушений НВВ в развитии ранних функциональных изменений, предшествующих когнитивным нарушениям при БА.

## Список литературы

1. Zlokovic B. V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12 (12): 723. DOI: org/10.1038/nrn3114. PMID: 22048062.
2. World Health Organization. Dementia: a public health priority. 2012. www.who.int/mental\_health/publications/dementia\_report\_2012/en/
3. Zhao Z., Nelson A.R., Betsholtz C., Zlokovic B.V. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell* 2015; 163 (5): 1064–1078. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.067. PMID: 26590417.
4. Kisler K., Nelson A.R., Montagne A., Zlokovic B.V. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18 (7): 419. DOI: 10.1038/nrn.2017.48. PMID: 28515434.
5. Fernández-Klett F., Offenhauser N., Dirmagl U. et al. Pericytes in capillaries are contractile in vivo, but arterioles mediate functional hyperemia in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (51): 22290–22295. DOI: org/10.1073/pnas.1011321108. PMID: 21135230.
6. Dunn K.M., Nelson M.T. Neurovascular signaling in the brain and the pathological consequences of hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 306 (1): H1–H14. DOI: 10.1152/ajpheart.00364.2013. PMID: 24163077.
7. Sakadžić S., Mandeville E.T., Gagnon L. et al. Large arteriolar component of oxygen delivery implies a safe margin of oxygen supply to cerebral tissue. *Nat Commun* 2014; 5: 5734. DOI: 10.1038/ncomms6734. PMID: 25483924.
8. Amin-Hanjani S., Du X., Pandey D.K. et al. Effect of age and vascular anatomy on blood flow in major cerebral vessels. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2015; 35 (2): 312–318. DOI: dx.DOI.org/10.1038/jcbfm.2014.203. PMID: 25388677.
9. Zonta M., Angulo M.C., Gobbo S. et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci* 2003; 6 (1): 43. DOI: dx.DOI.org/10.1038/nn980. PMID: 12469126.
10. Hyder F., Patel A.B., Gjedde A. et al. Neuronal–glial glucose oxidation and glutamatergic–GABAergic function. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2006; 26 (7): 865–877. DOI: org/10.1038/2Fsj.jcbfm.9600263. PMID: 16407855.
11. Straub S.V., Nelson M.T. Astrocytic calcium signaling: the information currency coupling neuronal activity to the cerebral microcirculation. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17 (6): 183–190. DOI: org/10.1016/j.tcm.2007.05.001. PMID: 17662912.
12. Gordon G.R., Mulligan S.J., MacVicar B.A. Astrocyte control of the cerebrovasculature. *Glia* 2007; 55 (12): 1214–1221. DOI: org/10.1002/glia.20543. PMID: 17659528.
13. Rosenegger D.G., Tran C.H.T., Cusulin J.I.W., Gordon G.R. Tonic local brain blood flow control by astrocytes independent of phasic neurovascular coupling. *J Neurosci* 2015; 35 (39): 13463–13474. DOI: dx.DOI.org/10.1523/JNEUROSCI.1780-15.2015. PMID: 26424891
14. Filosa J.A., Bonev A.D., Straub S.V. et al. Local potassium signaling couples neuronal activity to vasodilation in the brain. *Nat Neurosci* 2006; 9 (11): 1397. DOI: org/10.1038/nn1779. PMID: 17013381.
15. Toth P., Tarantini S., Davila A. et al. Purinergic glio-endothelial coupling during neuronal activity: role of P2Y1 receptors and eNOS in functional hyperemia in the mouse somatosensory cortex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 309 (11): H1837–H1845. DOI: dx.DOI.org/10.1152/ajpheart.00463.2015. PMID: 26453330.
16. Neuwelt E. A., Bauer B., Fahlke C. et al. Engaging neuroscience to advance translational research in brain barrier biology. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12 (3): 169. DOI: org/10.1038/nrn2995. PMID: 21331083.

Дальнейшее уточнение молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе раннего патофизиологического каскада при старении, ЦМА и БА, необходимо для понимания возможностей профилактики, связанной с контролем сосудистых факторов риска и направленной на улучшение НВВ.

## Заключение

Таким образом, исследования последнего десятилетия привели к значимым концептуальным изменениям в представлениях о механизмах НВВ и его роли при старении, ЦМА и БА. Дальнейшее изучение молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе раннего патофизиологического каскада в НВВ и влияние на него классических и вновь выявляемых факторов сосудистого риска позволит уточнить взаимоотношения нормального старения с ЦМА и БА. Это открывает возможности развития новых подходов, направленных на улучшение функционирования НВВ, в профилактике и лечении когнитивных расстройств, связанных со старением, ЦМА и БА.

## References

1. Zlokovic B. V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12 (12): 723. DOI: org/10.1038/nrn3114. PMID: 22048062.
2. World Health Organization. Dementia: a public health priority. 2012. www.who.int/mental\_health/publications/dementia\_report\_2012/en/
3. Zhao Z., Nelson A.R., Betsholtz C., Zlokovic B.V. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell* 2015; 163 (5): 1064–1078. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.067. PMID: 26590417.
4. Kisler K., Nelson A.R., Montagne A., Zlokovic B.V. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18 (7): 419. DOI: 10.1038/nrn.2017.48. PMID: 28515434.
5. Fernández-Klett F., Offenhauser N., Dirmagl U. et al. Pericytes in capillaries are contractile in vivo, but arterioles mediate functional hyperemia in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (51): 22290–22295. DOI: org/10.1073/pnas.1011321108. PMID: 21135230.
6. Dunn K.M., Nelson M.T. Neurovascular signaling in the brain and the pathological consequences of hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 306 (1): H1–H14. DOI: 10.1152/ajpheart.00364.2013. PMID: 24163077.
7. Sakadžić S., Mandeville E.T., Gagnon L. et al. Large arteriolar component of oxygen delivery implies a safe margin of oxygen supply to cerebral tissue. *Nat Commun* 2014; 5: 5734. DOI: 10.1038/ncomms6734. PMID: 25483924.
8. Amin-Hanjani S., Du X., Pandey D.K. et al. Effect of age and vascular anatomy on blood flow in major cerebral vessels. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2015; 35 (2): 312–318. DOI: dx.DOI.org/10.1038/jcbfm.2014.203. PMID: 25388677.
9. Zonta M., Angulo M.C., Gobbo S. et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci* 2003; 6 (1): 43. DOI: dx.DOI.org/10.1038/nn980. PMID: 12469126.
10. Hyder F., Patel A.B., Gjedde A. et al. Neuronal–glial glucose oxidation and glutamatergic–GABAergic function. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2006; 26 (7): 865–877. DOI: org/10.1038/2Fsj.jcbfm.9600263. PMID: 16407855.
11. Straub S.V., Nelson M.T. Astrocytic calcium signaling: the information currency coupling neuronal activity to the cerebral microcirculation. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17 (6): 183–190. DOI: org/10.1016/j.tcm.2007.05.001. PMID: 17662912.
12. Gordon G.R., Mulligan S.J., MacVicar B.A. Astrocyte control of the cerebrovasculature. *Glia* 2007; 55 (12): 1214–1221. DOI: org/10.1002/glia.20543. PMID: 17659528.
13. Rosenegger D.G., Tran C.H.T., Cusulin J.I.W., Gordon G.R. Tonic local brain blood flow control by astrocytes independent of phasic neurovascular coupling. *J Neurosci* 2015; 35 (39): 13463–13474. DOI: dx.DOI.org/10.1523/JNEUROSCI.1780-15.2015. PMID: 26424891
14. Filosa J.A., Bonev A.D., Straub S.V. et al. Local potassium signaling couples neuronal activity to vasodilation in the brain. *Nat Neurosci* 2006; 9 (11): 1397. DOI: org/10.1038/nn1779. PMID: 17013381.
15. Toth P., Tarantini S., Davila A. et al. Purinergic glio-endothelial coupling during neuronal activity: role of P2Y1 receptors and eNOS in functional hyperemia in the mouse somatosensory cortex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 309 (11): H1837–H1845. DOI: dx.DOI.org/10.1152/ajpheart.00463.2015. PMID: 26453330.
16. Neuwelt E. A., Bauer B., Fahlke C. et al. Engaging neuroscience to advance translational research in brain barrier biology. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12 (3): 169. DOI: org/10.1038/nrn2995. PMID: 21331083.

17. Kliche K., Jeggle P., Pavenstädt H., Oberleithner H. Role of cellular mechanics in the function and life span of vascular endothelium. *Pflügers Arch* 2011; 462 (2): 209–217. DOI: 10.1007/s00424-011-0929-2. PMID: 21318292.
18. Wang M., Jiang L., Monticone R.E., Lakatta E.G. Proinflammation: the key to arterial aging. *Trends Endocrin Metab* 2014; 25 (2): 72–79. DOI: 10.1016/j.tem.2013.10.002. PMID: 24365513.
19. Csiszar A., Labinskyy N., Zhao X. et al. Vascular superoxide and hydrogen peroxide production and oxidative stress resistance in two closely related rodent species with disparate longevity. *Aging Cell* 2007; 6 (6): 783–797. DOI: org/10.1111/j.1474-9726.2007.00339.x. PMID: 17925005.
20. Kao C.L., Chen L.K., Chang Y.L. et al. Resveratrol protects human endothelium from H2O2-induced oxidative stress and senescence via SirT1 activation. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17 (9): 970–979. PMID: 20644332.
21. Asai K., Kudej R. K., Shen Y.T. et al. Peripheral vascular endothelial dysfunction and apoptosis in old monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (6): 1493–1499. DOI: 10.1161/01.ATV.20.6.1493. PMID: 10845863.
22. Tanaka Y., Moritoh Y., Miwa N. Age – dependent telomere – shortening is repressed by phosphorylated  $\alpha$ -tocopherol together with cellular longevity and intracellular oxidative – stress reduction in human brain microvascular endothelial cells. *J Cell Biochem* 2007; 102 (3): 689–703. DOI: org/10.1002/jcb.21322. PMID: 17407150.
23. Wang M., Zhang J., Walker S. J. et al. Involvement of NADPH oxidase in age-associated cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48 (4): 765–772. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.01.006. PMID: 20079746.
24. Chen J., Huang X., Halicka D. et al. Contribution of p16 INK4a and p21 CIP1 pathways to induction of premature senescence of human endothelial cells: permissive role of p53. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290 (4): H1575–H1586. DOI: org/10.1152/ajpheart.00364.2005. PMID: 16243918.
25. Wang M., Zhang J., Jiang L. Q. et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension* 2007; 50 (1): 219–227. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089409. PMID: 17452499
26. Mistry Y., Poolman T., Williams B., Herbert K. E. A role for mitochondrial oxidants in stress-induced premature senescence of human vascular smooth muscle cells. *Redox Biol* 2013; 1 (1): 411–417. DOI: org/10.1016/j.redox.2013.08.004. PMID: 24191234.
27. Ragnauth C.D., Warren D.T., Liu Y. et al. Prelamin A acts to accelerate smooth muscle cell senescence and is a novel biomarker of human vascular aging. *Circulation* 2010; 121 (20): 2200–2210. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902056. PMID: 20458013.
28. Csiszar A., Sosnowska D., Wang M. et al. Age-associated proinflammatory secretory phenotype in vascular smooth muscle cells from the non-human primate *Macaca mulatta*: reversal by resveratrol treatment. *J Gerontol A Biomed Sci Med Sci* 2012; 67 (8): 811–820. DOI: org/10.1093/gerona/67.8.811. PMID: 22219513.
29. Wang M., Lakatta E. G. The salted artery and angiotensin II signaling: a deadly duo in arterial disease. *J Hypertension* 2009; 27 (1): 19. DOI: org/10.1097%2F-HJH.0b013e32831d1fed. PMID: 19050444.
30. Wang M., Zhang J., Telljohann R. et al. Chronic matrix metalloproteinase inhibition retards age-associated arterial proinflammation and increase in blood pressure. *Hypertension* 2012; 60 (2): 459–466. DOI: org/10.1161%2FHYPERTENSIONAHA.112.191270. PMID: 22689745.
31. Wang Y. L., Liu L. Z., He Z. et al. Phenotypic transformation and migration of adventitial cells following angioplasty. *Exp Ther Med*. 2012; 4 (1): 26–32. DOI: 10.3892/etm.2012.551. PMID: 23060918.
32. Toth P., Tarantini S., Csiszar A. et al. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 312 (1): H1–H20. DOI: 10.1152/ajpheart.00581.2016. PMID: 27793855.
33. Zhang N., Gordon M. L., Ma Y. et al. The age-related perfusion pattern measured with arterial spin labeling MRI in healthy subjects. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 214. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00214. PMID: 30065646.
34. Rolita L., Verghese, J. Neurovascular coupling: Key to gait slowing in aging? *Ann Neurol* 2011; 70 (2): 189–191. DOI: org/10.1002/ana.22503. PMID: 21823151.
35. Tarantini S., Tran C.H., Gordon G.R. et al. Impaired neurovascular coupling in aging and Alzheimer's disease: Contribution of astrocyte dysfunction and endothelial impairment to cognitive decline. *Exp Gerontol*. 2017; 94: 52–58. DOI: 10.1016/j.exger.2016.11.004. PMID: 27845201.
36. Østergaard L., Engedal T.S., Moreton F. et al. Cerebral small vessel disease: capillary pathways to stroke and cognitive decline. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2016; 36 (2): 302–325. DOI: 10.1177/0271678X15606723. PMID: 26661176.
37. Stanimirovic, D.B., Friedman A. Pathophysiology of the neurovascular unit: disease cause or consequence? *J Cerebral Blood Flow Metab* 2012; 32 (7): 1207–1221. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.25. PMID: 22395208.
38. Kotsis V., Antza C., Doundoulakis I., Stabouli S. Markers of early vascular ageing. *Curr Pharm Des* 2017; 23 (22): 3200–3204. DOI: org/1381612823666170328142433. PMID: 28356037.
39. Schreiber S., Bueche C. Z., Garz C. et al. The pathologic cascade of cerebrovascular lesions in SHRSP: is erythrocyte accumulation an early phase? *J Cerebral Blood Flow Metab* 2012; 32 (2): 278–290. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.122. PMID: 21878945.
40. Sokolova I.A., Manukhina E.B., Blinkov et al. Rarefaction of the arterioles and capillary network in the brain of rats with different forms of hypertension.
17. Kliche K., Jeggle P., Pavenstädt H., Oberleithner H. Role of cellular mechanics in the function and life span of vascular endothelium. *Pflügers Arch* 2011; 462 (2): 209–217. DOI: 10.1007/s00424-011-0929-2. PMID: 21318292.
18. Wang M., Jiang L., Monticone R.E., Lakatta E.G. Proinflammation: the key to arterial aging. *Trends Endocrin Metab* 2014; 25 (2): 72–79. DOI: 10.1016/j.tem.2013.10.002. PMID: 24365513.
19. Csiszar A., Labinskyy N., Zhao X. et al. Vascular superoxide and hydrogen peroxide production and oxidative stress resistance in two closely related rodent species with disparate longevity. *Aging Cell* 2007; 6 (6): 783–797. DOI: org/10.1111/j.1474-9726.2007.00339.x. PMID: 17925005.
20. Kao C.L., Chen L.K., Chang Y.L. et al. Resveratrol protects human endothelium from H2O2-induced oxidative stress and senescence via SirT1 activation. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17 (9): 970–979. PMID: 20644332.
21. Asai K., Kudej R. K., Shen Y.T. et al. Peripheral vascular endothelial dysfunction and apoptosis in old monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (6): 1493–1499. DOI: 10.1161/01.ATV.20.6.1493. PMID: 10845863.
22. Tanaka Y., Moritoh Y., Miwa N. Age – dependent telomere – shortening is repressed by phosphorylated  $\alpha$ -tocopherol together with cellular longevity and intracellular oxidative – stress reduction in human brain microvascular endothelial cells. *J Cell Biochem* 2007; 102 (3): 689–703. DOI: org/10.1002/jcb.21322. PMID: 17407150.
23. Wang M., Zhang J., Walker S. J. et al. Involvement of NADPH oxidase in age-associated cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48 (4): 765–772. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.01.006. PMID: 20079746.
24. Chen J., Huang X., Halicka D. et al. Contribution of p16 INK4a and p21 CIP1 pathways to induction of premature senescence of human endothelial cells: permissive role of p53. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290 (4): H1575–H1586. DOI: org/10.1152/ajpheart.00364.2005. PMID: 16243918.
25. Wang M., Zhang J., Jiang L. Q. et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension* 2007; 50 (1): 219–227. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089409. PMID: 17452499
26. Mistry Y., Poolman T., Williams B., Herbert K. E. A role for mitochondrial oxidants in stress-induced premature senescence of human vascular smooth muscle cells. *Redox Biol* 2013; 1 (1): 411–417. DOI: org/10.1016/j.redox.2013.08.004. PMID: 24191234.
27. Ragnauth C.D., Warren D.T., Liu Y. et al. Prelamin A acts to accelerate smooth muscle cell senescence and is a novel biomarker of human vascular aging. *Circulation* 2010; 121 (20): 2200–2210. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902056. PMID: 20458013.
28. Csiszar A., Sosnowska D., Wang M. et al. Age-associated proinflammatory secretory phenotype in vascular smooth muscle cells from the non-human primate *Macaca mulatta*: reversal by resveratrol treatment. *J Gerontol A Biomed Sci Med Sci* 2012; 67 (8): 811–820. DOI: org/10.1093/gerona/67.8.811. PMID: 22219513.
29. Wang M., Lakatta E. G. The salted artery and angiotensin II signaling: a deadly duo in arterial disease. *J Hypertension* 2009; 27 (1): 19. DOI: org/10.1097%2F-HJH.0b013e32831d1fed. PMID: 19050444.
30. Wang M., Zhang J., Telljohann R. et al. Chronic matrix metalloproteinase inhibition retards age-associated arterial proinflammation and increase in blood pressure. *Hypertension* 2012; 60 (2): 459–466. DOI: org/10.1161%2FHYPERTENSIONAHA.112.191270. PMID: 22689745.
31. Wang Y. L., Liu L. Z., He Z. et al. Phenotypic transformation and migration of adventitial cells following angioplasty. *Exp Ther Med*. 2012; 4 (1): 26–32. DOI: 10.3892/etm.2012.551. PMID: 23060918.
32. Toth P., Tarantini S., Csiszar A. et al. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 312 (1): H1–H20. DOI: 10.1152/ajpheart.00581.2016. PMID: 27793855.
33. Zhang N., Gordon M. L., Ma Y. et al. The age-related perfusion pattern measured with arterial spin labeling MRI in healthy subjects. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 214. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00214. PMID: 30065646.
34. Rolita L., Verghese, J. Neurovascular coupling: Key to gait slowing in aging? *Ann Neurol* 2011; 70 (2): 189–191. DOI: org/10.1002/ana.22503. PMID: 21823151.
35. Tarantini S., Tran C.H., Gordon G.R. et al. Impaired neurovascular coupling in aging and Alzheimer's disease: Contribution of astrocyte dysfunction and endothelial impairment to cognitive decline. *Exp Gerontol*. 2017; 94: 52–58. DOI: 10.1016/j.exger.2016.11.004. PMID: 27845201.
36. Østergaard L., Engedal T.S., Moreton F. et al. Cerebral small vessel disease: capillary pathways to stroke and cognitive decline. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2016; 36 (2): 302–325. DOI: 10.1177/0271678X15606723. PMID: 26661176.
37. Stanimirovic, D.B., Friedman A. Pathophysiology of the neurovascular unit: disease cause or consequence? *J Cerebral Blood Flow Metab* 2012; 32 (7): 1207–1221. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.25. PMID: 22395208.
38. Kotsis V., Antza C., Doundoulakis I., Stabouli S. Markers of early vascular ageing. *Curr Pharm Des* 2017; 23 (22): 3200–3204. DOI: org/1381612823666170328142433. PMID: 28356037.
39. Schreiber S., Bueche C. Z., Garz C. et al. The pathologic cascade of cerebrovascular lesions in SHRSP: is erythrocyte accumulation an early phase? *J Cerebral Blood Flow Metab* 2012; 32 (2): 278–290. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.122. PMID: 21878945.
40. Sokolova I.A., Manukhina E.B., Blinkov et al. Rarefaction of the arterioles and capillary network in the brain of rats with different forms of hypertension.

- Microvasc Res.* 1985; 30 (1): 1–9. DOI: org/10.1016/0026-2862(85)90032-9. PMID: 4021832.
41. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
42. Тулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 2009.
43. de La Torre J. C. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012; 2012: 1–15. DOI: 10.1155/2012/367516.
44. Pires P.W., Dams Ramos C.M., Matin N., Dorrance A.M. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304 (12): H1598–H1614. DOI: 10.1152/ajpheart.00490.2012. PMID: 23585139.
45. Cipolla M.J. The cerebral circulation. *Integrated systems physiology: From molecule to function.* 2009; 1 (1): 1–59. PMID: 21452434.
46. Coyle P. Dorsal cerebral collaterals of stroke – prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) and Wistar Kyoto rats (WKY). *Anat Rec* 1987; 218 (1): 40–44. DOI: 10.1002/ar.1092180108. PMID: 3605659.
47. Oyama N., Yagita Y., Kawamura M. et al. Cilostazol, not aspirin, reduces ischemic brain injury via endothelial protection in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 2011; 42: 2571–2577. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.60983. PMID: 21799161.
48. Touyz R.M., Briones A.M. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. *Hypertens Res* 2011; 34 (1): 5. DOI: 10.1038/hr.2010.201. PMID: 20981034.
49. Yenari M.A., Xu L., Tang X.N. et al. Microglia potentiate damage to blood–brain barrier constituents: improvement by minocycline in vivo and in vitro. *Stroke*. 2006; 37(4): 1087–1093. DOI: 10.1161/01.str.0000206281.77178.ac. PMID: 16497985.
50. Oberleithner H., Wilhelmi M. Vascular glycocalyx sodium store-determinant of salt sensitivity? *Blood Purif* 2015; 39 (1–3): 7–10. DOI: 10.1159/000368922. PMID: 25659848.
51. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol* 2010; 120 (3): 287–296. DOI: 10.1007/s00401-010-0718-6. PMID: 20623294.
52. Deramaccourt V., Slade J.Y., Oakley A. E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology* 2012; 78 (14): 1043–1050. DOI: org/10.1212/wnl.0b013e31824e8e7f. PMID: 22377814.
53. Grinberg L.T., Nitrini R., Suemoto C.K. et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics* 2013; 68 (8): 1140–1145. DOI: 10.6061/clinics/2013(08)13. PMID: 24037011.
54. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390 (10113): 2673–2734. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. PMID: 28735855.
55. Den Abeelen A.S., Lagro J., van Beek A.H., Claassen J.A. Impaired cerebral autoregulation and vasomotor reactivity in sporadic Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2014; 11: 11–17. DOI: org/10.2174/1567205010666131119234845.
56. Suri S., Mackay C. E., Kelly M. E. et al. Reduced cerebrovascular reactivity in young adults carrying the APOE ε4 allele. *Alzheimers Dement* 2015; 11 (6): 648–657. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.05.1755. PMID: 25160043.
57. Yezhuvath U.S., Uh J., Cheng Y. et al. Forebrain-dominant deficit in cerebrovascular reactivity in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012; 33 (1): 75–82. DOI: org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.005. PMID: 20359779.
58. Ruitenbergh A., den Heijer T., Bakker S. L. et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 2005; 57 (6): 789–794. DOI: 10.1002/ana.20493. PMID: 15929050.
59. Hirao K., Ohnishi T., Matsuda H. et al. Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun* 2006; 27 (2): 151–156. DOI: 10.1097/01.nmm.0000189783.39411.ef. PMID: 16404228.
60. Daulatzai M.A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2016; 95: 943–972. DOI: 10.1002/jnr.23777. PMID: 27350397.
61. Thambisetty M., Beason-Held L., An Y. et al. APOE ε4 genotype and longitudinal changes in cerebral blood flow in normal aging. *Arch Neurol* 2010; 67: 93–98. DOI: 10.1001/archneurol.2009.913. PMID: 20065135.
62. Reiman E. M., Chen K., Alexander G. E., Caselli R. J. et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (1): 284–289. DOI: 10.1073/pnas.2635903100. PMID: 14688411.
- Microvasc Res.* 1985; 30 (1): 1–9. DOI: org/10.1016/0026-2862(85)90032-9. PMID: 4021832.
41. Gannushkina I.V., Lebedeva N.V. *Gipertonicheskaya ehncefalopatiya* [Hypertensive encephalopathy]. Moscow: Medicine, 1987. (in Russ.).
42. Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. *Patologicheskaya anatomiya narushenij mozgovogo krovoobrashcheniya pri ateroskleroze i arterial'noj gipertonii* [Pathologic anatomy of cerebrovascular diseases in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow: Medicine, 2009. (in Russ.).
43. de La Torre J. C. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012; 2012: 1–15. DOI: 10.1155/2012/367516.
44. Pires P.W., Dams Ramos C.M., Matin N., Dorrance A.M. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304 (12): H1598–H1614. DOI: 10.1152/ajpheart.00490.2012. PMID: 23585139.
45. Cipolla M.J. The cerebral circulation. *Integrated systems physiology: From molecule to function.* 2009; 1 (1): 1–59. PMID: 21452434.
46. Coyle P. Dorsal cerebral collaterals of stroke – prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) and Wistar Kyoto rats (WKY). *Anat Rec* 1987; 218 (1): 40–44. DOI: 10.1002/ar.1092180108. PMID: 3605659.
47. Oyama N., Yagita Y., Kawamura M. et al. Cilostazol, not aspirin, reduces ischemic brain injury via endothelial protection in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 2011; 42: 2571–2577. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.60983. PMID: 21799161.
48. Touyz R.M., Briones A.M. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. *Hypertens Res* 2011; 34 (1): 5. DOI: 10.1038/hr.2010.201. PMID: 20981034.
49. Yenari M.A., Xu L., Tang X.N. et al. Microglia potentiate damage to blood–brain barrier constituents: improvement by minocycline in vivo and in vitro. *Stroke*. 2006; 37(4): 1087–1093. DOI: 10.1161/01.str.0000206281.77178.ac. PMID: 16497985.
50. Oberleithner H., Wilhelmi M. Vascular glycocalyx sodium store-determinant of salt sensitivity? *Blood Purif* 2015; 39 (1–3): 7–10. DOI: 10.1159/000368922. PMID: 25659848.
51. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol* 2010; 120 (3): 287–296. DOI: 10.1007/s00401-010-0718-6. PMID: 20623294.
52. Deramaccourt V., Slade J.Y., Oakley A. E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology* 2012; 78 (14): 1043–1050. DOI: org/10.1212/wnl.0b013e31824e8e7f. PMID: 22377814.
53. Grinberg L.T., Nitrini R., Suemoto C.K. et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics* 2013; 68 (8): 1140–1145. DOI: 10.6061/clinics/2013(08)13. PMID: 24037011.
54. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390 (10113): 2673–2734. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. PMID: 28735855.
55. Den Abeelen A.S., Lagro J., van Beek A.H., Claassen J.A. Impaired cerebral autoregulation and vasomotor reactivity in sporadic Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2014; 11: 11–17. DOI: org/10.2174/1567205010666131119234845.
56. Suri S., Mackay C. E., Kelly M. E. et al. Reduced cerebrovascular reactivity in young adults carrying the APOE ε4 allele. *Alzheimers Dement* 2015; 11 (6): 648–657. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.05.1755. PMID: 25160043.
57. Yezhuvath U.S., Uh J., Cheng Y. et al. Forebrain-dominant deficit in cerebrovascular reactivity in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012; 33 (1): 75–82. DOI: org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.005. PMID: 20359779.
58. Ruitenbergh A., den Heijer T., Bakker S. L. et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 2005; 57 (6): 789–794. DOI: 10.1002/ana.20493. PMID: 15929050.
59. Hirao K., Ohnishi T., Matsuda H. et al. Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun* 2006; 27 (2): 151–156. DOI: 10.1097/01.nmm.0000189783.39411.ef. PMID: 16404228.
60. Daulatzai M.A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2016; 95: 943–972. DOI: 10.1002/jnr.23777. PMID: 27350397.
61. Thambisetty M., Beason-Held L., An Y. et al. APOE ε4 genotype and longitudinal changes in cerebral blood flow in normal aging. *Arch Neurol* 2010; 67: 93–98. DOI: 10.1001/archneurol.2009.913. PMID: 20065135.
62. Reiman E. M., Chen K., Alexander G. E., Caselli R. J. et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (1): 284–289. DOI: 10.1073/pnas.2635903100. PMID: 14688411.

**Информация об авторах:** Добрынина Лариса Анатольевна – д.м.н., зав. 3-м неврологическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Larisa A. Dobrynina, D.Sci (Med.), Head of the 3d Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

# Гендерные особенности неврологической патологии

И.Н. Боголепова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*В последние годы глубокое изучение общих закономерностей и особенностей течения различных нозологических форм неврологической патологии привело клиницистов к новому пониманию часто встречающихся «женских» и «мужских» болезней. В настоящем обзоре представлено обобщение современных представлений о гендерных особенностях распространенности и характера течения отдельных неврологических заболеваний в мужской и женской популяции, с акцентом на многолетних исследованиях по данной проблеме сотрудников Научного центра неврологии. Показано, что наибольшие гендерные различия касаются сосудистых и демиелинизирующих заболеваний нервной системы, двигательных расстройств, некоторых форм нейрогенетической патологии. Анализируются современные представления о новой области нейронауки – гендерной нейроморфологии.*

**Ключевые слова:** болезни нервной системы, гендерные различия, гендерная нейроморфология.

**Адрес для корреспонденции:** 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5. Отдел исследований мозга ФГБНУ НЦН. E-mail: bogolepovair@gmail.com. Боголепова И.Н.

**Для цитирования:** Боголепова И.Н. Гендерные особенности неврологической патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 95–98.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.12

## Gender features in neurological disorders

Irina N. Bogolepova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*In recent years, fundamental studies of common factors and specific features of various nosological forms of neurological disorders led clinicians to a new understanding of frequent "female" and "male" diseases. The present paper provides an overview of current opinions about gender specificities of the prevalence and the course of particular neurological diseases in male and female populations, with an accent to many-year studies of this problem conducted by researchers of the Research Center of Neurology. It has been shown that major gender differences are related to cerebrovascular and demyelinating diseases, movement disorders, and some forms of neuro-hereditary disorders. Modern concepts of a new field of neuroscience, gender neuromorphology, are analyzed.*

**Keywords:** diseases of the nervous system, gender differences, gender neuromorphology.

**For correspondence:** 105064, Russia, Moscow, per. Obukha, 5, Department for Brain Research, Research Center of Neurology. E-mail: bogolepovair@gmail.com. Bogolepova I.N.

**For citation:** Bogolepova I.N. [Gender features in neurological disorders]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 95–98 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.12

В современной науке бурно развиваются новые направления, связанные с изучением гендерных особенностей поведения, мышления, образа жизни мужчин и женщин. Эти направления носят междисциплинарный характер и формируются на базе социологических, демографических, экономических, медицинских и биологических исследований, поэтому столь большой интерес к этой важной проблеме наблюдается со стороны учёных различных специальностей – клиницистов-неврологов, психологов, философов, педагогов, анатомов и т.д.

Большого внимания заслуживает вопрос определенных (и нередко весьма существенных) различий в манифестации конкретных заболеваний у мужчин и женщин. Глубокое изучение общих закономерностей и особенностей течения тех или иных патологий привело клиницистов к новому пониманию часто встречающихся «женских» и «мужских» болезней. Это в полной мере относится и к не-

врологии, с ее разнообразием нозологических форм и их выраженным фенотипическим полиморфизмом. Задачей настоящей публикации является обобщение современных представлений о гендерных особенностях распространенности и характера течения отдельных неврологических заболеваний в мужской и женской популяции, с акцентом на многолетних исследованиях по данной проблеме сотрудников Научного центра неврологии.

### Сосудистые заболевания головного мозга

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНИМК) остаются одними из наиболее тяжелых заболеваний не только в неврологии, но в целом в современной медицине; в результате инсультов в России ежегодно умирают свыше 180 000 человек. При этом смертность от ОНИМК имеет очевидные гендерные особенности: так, в 2001 году в нашей стране среди женщин она составила 205 на 100 000, а среди мужчин – почти вдвое больше, 282 на 100 000

[1, 2]. В 90-е годы прошлого столетия произошло резкое увеличение смертности всех возрастных групп населения от сосудистых заболеваний мозга. Особенно значительным был рост смертности у мужчин трудоспособного возраста, у которых показатель смертности оказался в 4 раза больше, чем у женщин [4].

Известно, что инсульт по-разному поражает мужчин и женщин, в 1,25 раза чаще встречаясь у лиц мужского пола [4]. Заболеваемость инсультом увеличивается с возрастом, что отчетливее проявляется также в мужской популяции по сравнению с женской. Более того, у мужчин инсульт развивается в более молодом возрасте. Процент больных, госпитализируемых в постинсультном периоде в специализированные лечебные учреждения, составляет в целом от 10% до 29%, однако при этом женщины госпитализируются в эти учреждения в два раза чаще, чем мужчины [4].

Многолетние исследования позволили установить, что стандартные факторы риска развития ОНМК являются общими для мужчин и женщин [21], однако у мужчин в возрасте старше 50 лет отмечается большая предрасположенность к курению, злоупотреблению алкоголем, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, избыточной массе тела и сахарному диабету, которые сопровождаются развитием атеротромботического инсульта [21]. Гендерные различия установлены и при изучении распространенности факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40–59 лет [22]: так, о злоупотреблении алкоголя на момент скрининга сообщали 13,5% мужчин и 1,8% женщин, а о подобных эпизодах в прошлом – 16% мужчин и менее 1% женщин. Люди с повышенным индексом массы тела встречаются у лиц обоих полов практически одинаково (мужчины – 61%, женщины – 60,0%), однако выраженное ожирение в возрасте 40–59 лет более распространено у женщин, чем у мужчин. Фибрилляция предсердий (постоянная форма) встречалась у 1,3% мужчин и реже у женщин. Распространенность артериальной гипертензии у лиц 40–59 лет составляла 48,1% у мужчин и 45,0% у женщин, а гипертонические кризы встречаются в популяции в 1,5 раза чаще у женщин (13,6%), чем у мужчин (9,0%). Полученные данные показывают на необходимость продолжения постоянной активной информационно-образовательной работы среди всего населения и совершенствования системы выявления и диспансерного наблюдения за лицами с факторами риска ОНМК.

Интересные данные были получены при исследовании развития артериальной гипертензии в мужской и женской популяции в ряде российских регионов, а именно, в городах Москва, Томск, Волгоград, Санкт-Петербург и Пермь [5]. Показано, что мужчины и женщины по-разному относятся к своему заболеванию [3, 5]. Несмотря на то, что заболеваемость артериальной гипертензией приблизительно одинакова у мужчин и у женщин, адекватную антигипертензивную терапию получали только 5–7% мужчин, в то время как при сопоставимом уровне гипертензии необходимые лекарственные препараты получили 17,5% женщин (т.е. почти в 3 раза больше). Это наблюдение показывает, что имеющие место гендерные различия в эпидемиологических и клинических показателях, касающихся цереброваскулярных заболеваний, в определенной степени могут быть связаны с психологическими и социокультурными факторами, что следует принимать во внимание при выстраивании системы специализированной помощи.

Хорошей иллюстрацией гендерных различий являются следующие известные факты: атеросклероз внутренних сонных и позвоночных артерий значительно чаще встречается у мужчин [6], тогда как дисциркуляторная энцефалопатия при васкулитах и артериопатиях встречается в основном у женщин [10]. Сосудистая деменция, согласно клиническим наблюдениям, встречается у мужчин чаще, чем у женщин [20]. В результате семилетних перспективных наблюдений, проведенных в Научном центре неврологии за когортой мужчин 50–59 лет (1858 человек), было показано, что у мужчин с инфарктом миокарда в анамнезе инсульт развивался в 3 раза чаще (соответственно в 10% и 3,6% случаев), а при наличии мерцательной аритмии – в 6 раз чаще (соответственно в 20% и 3,4% случаев у мужчин и женщин) [7].

Клиническая картина цереброваскулярных заболеваний также может различаться у мужчин и женщин. Так, согласно имеющимся клиническим наблюдениям, в постинсультном периоде у мужчин и женщин при наличии сходного поражения вещества головного мозга нередко наблюдается разный характер нарушений походки [12].

### Наследственные заболевания нервной системы

Гендерные различия весьма значительны при анализе моногенных заболеваний нервной системы, сцепленных с полом [16]. Классический X-сцепленный рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

1. Заболевают только мужчины.
2. Заболевание передается клинически здоровыми женщинами-носителницами половине сыновей.
3. Отсутствует прямая передача болезни от мужчин их сыновьям (сыновья всегда наследуют от отца нормальную Y-хромосому).
4. Все дочери больных мужчин являются клинически здоровыми гетерозиготными носительницами мутации.

X-сцепленное рецессивное наследование свойственно прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна и Беккера, аденолейккодистрофии, спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди и некоторым другим наследственным неврологическим заболеваниям. При этом редкие случаи заболевания у женщин могут быть обусловлены отсутствием второй копии X-хромосомы (синдром Шерешевского–Тернера, кариотип XO), транслокацией критического участка X-хромосомы, а также преимущественной инактивацией нормальной X-хромосомы в раннем онтогенезе (феномен аномальной лайонизации) [16].

При X-сцепленном доминантном наследовании все дочери больного отца наследуют заболевание, а передача заболевания от отца сыну невозможна (сыновья наследуют Y-хромосому); в каждой родословной число больных женщин в 2 раза больше, чем больных мужчин [16]. В неврологии практически единственным примером заболевания с X-сцепленным доминантным типом наследования является моторно-сенсорная демиелинизирующая невропатия типа 1X, обусловленная мутациями в коннексиновом гене Cx32.

### Другие заболевания нервной системы

Головная боль напряжения является самым распространенным видом головной боли и встречается у 35–45% населения; при этом соотношение среди больных мужчин и женщин составляет около 1:3 [10].



Рассеянный склероз – еще одно из социально значимых заболеваний нервной системы, которое встречается в 1,5–2 раза чаще у женщин, чем у мужчин [18]. Анализ данных по всем эпидемиологическим исследованиям показал, что в период с 1966 по 2003 год средняя заболеваемость рассеянным склерозом во всем мире составляла 3,6 случаев на 100 тысяч населения для женщин и 2,0 для мужчин [18]. При этом различия в заболеваемости среди новых случаев рассеянного склероза особенно значимы в возрасте 15–25 и 45–55 лет.

Весьма существенные гендерные различия характерны для заболеваний из группы двигательных расстройств. Так, среди больных с краниальной дистонией и психогенным тремором значимо преобладают женщины (соответственно, 3:1 и 1,7:1) [9]. С другой стороны, болезнь Паркинсона встречается у мужчин чаще в 1,5–2 раза по сравнению с женщинами [11]. Многолетние клинические исследования дали возможность выявить, что прогрессирующий надъядерный паралич (болезнь Стила–Ричардсона–Ольшевского) встречается у мужчин приблизительно в 1,5–2 раза чаще, чем у женщин [19].

Мужчины чаще болеют хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией [8], мультифокальной моторной нейропатией [9], дисгаммглобулинемической невропатией [9], сирингомиелией [10], синдромом Ламберта–Итона [8], нейрогенными нарушениями тазовых функций [19], а женщины – миастенией (она встречается у них втрое чаще, чем у мужчин) [10], полимиозитом [8], а также системными заболеваниями соединительной ткани, осложняющимися ОНМК – системной красной волчанкой [20] и системной склеродермией (женщины болеют в 7 раз чаще мужчин) [20].

## Список литературы

1. Суслина З.А., Танащян М.Н., Ионова В.Г. *Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка антитромботическая терапия*. М.: Медицинская книга, 2005. 247 с.
2. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. *Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения*. М.: МИА, 2009. 222 с.
3. Суслина З.А., Пирадов М.А. *Инсульт: диагностика, лечение, профилактика*. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 283 с.
4. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. *Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика*. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 352 с.
5. Супонева Н.А., Гераскина Л.А., Фоныкин А.В. *Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение*. М.: Медиана-графикс, 2006. 199 с.
6. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. *Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии*. М.: Медицина, 1997. 287 с.
7. Варакин Ю.Я. *Эпидемиологические аспекты профилактики острых нарушений мозгового кровообращения*. Автореферат диссертации доктора медицинских наук. М.: 1994. 47 с.
8. Супонева Н.А., Пирадов М.А. *Внутривенная иммунотерапия в неврологии*. М.: Горячая линия–телеком, 2013. 312 с.
9. Иллариошкин С.Н., Иванова–Смоленская И.А. *Дрожательные гиперкинезы*. М.: Атмосфера, 2011. 353 с.
10. Суслина З.А., Максимова М.Ю. *Частная неврология*. М.: Практика, 2012. 272 с.
11. Кадыхов А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. *Реабилитация неврологических больных*. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 554 с.
12. Кадыхов А.С., Шахпаронова Н.В. *Реабилитация после инсульта*. М.: МИА, 2017. 229 с.
13. Пирадов М.А. *Синдром Гийена–Барре*. М.: Интермедика, 2003. 236 с.
14. Пирадов М.А., Супонева Н.А. *Синдром Гийена–Барре: диагностика и лечение*. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 200 с.

## Гендерная нейроморфология

В современной медицине и биологии развивается также новое направление в науке о мозге – гендерная нейроморфология. Целью гендерной нейроморфологии является исследование особенностей и важнейших различий в структурной организации мозга мужчин и женщин.

В результате проведенных исследований в лаборатории анатомии и архитектоники Научного центра неврологии впервые было установлено, что гендерные различия строения мозга человека представляют собой сложную систему, включающую в себя особенности макроскопического, цитоархитектонического и глиоархитектонического строения мозга мужчин и женщин [24]. Следует особо подчеркнуть, что гендерные исследования мозга тесно взаимосвязаны с проблемой индивидуальной вариабельности мозга мужчин и женщин [25, 26], что является важным для развития гендерной персонализации и учета различий предрасположенности к ряду социально значимых заболеваний, а также специфики подходов к физической и социальной реабилитации и методам лечения мужчин и женщин.

Результаты цитоархитектонических исследований могут служить теоретической базой для понимания особенностей когнитивной деятельности мозга мужчин и женщин.

Проблема гендерных различий формирования мозга мужчин и женщин и гендерных особенностей его строения требует дальнейшего изучения с привлечением специалистов различных научных профилей. Это совершенно новое направление на современном этапе развития биологии и медицины вызывает большой интерес и является одним из приоритетных в науке о мозге.

## References

1. Suslina Z.A., Tanashyan M.N., Ionova V.G. *Ishemicheskiy insult: krov', sosudistaya stenka antitromboticheskaya terapiya* [Ischemic stroke: blood, vascular wall, antithrombotic therapy]. Moscow: Meditsinskaya kniga, 2005. 247 p. (In Russ.)
2. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. *Antitromboticheskaya terapiya ishemicheskikh narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya* [Antithrombotic therapy of ischaemic stroke]. Moscow: MIA, 2009. 222 p. (In Russ.)
3. Suslina Z.A., Piradov M.A. *Insult: diagnostika, lecheniye, profilaktika* [Stroke: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform, 2008. 283 p. (In Russ.)
4. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya., Vereshchagin N.V. *Sosudistyye zabolevaniya golovnogogo mozga. Epidemiologiya. Patogeneticheskiye mekhanizmy. Profilaktika* [Vascular diseases of the brain. Epidemiology. Pathogenetic mechanisms. Prevention]. Moscow: MEDpress-Inform, 2009. 352 p. (In Russ.)
5. Suslina Z.A., Geraskina L.A., Fonyakin A.V. *Arterial'naya gipertoniya, sosudistaya patologiya mozga i antigipertenzivnoye lecheniye* [Arterial hypertension, vascular pathology of the brain and antihypertensive treatment]. Moscow: Mediagrafiks, 2006. 199 p. (In Russ.)
6. Vereshchagin N.V., Morgunov V.A., Gulevskaya T.S. *Patologiya golovnogogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noy gipertonii* [Pathology of the brain in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow: Meditsina, 1997. 287 p. (In Russ.)
7. Varakin Yu.Ya. [Epidemiological aspects of the prevention of acute disorders of cerebral circulation. D.Sci (Med.) Autoabstract] Moscow, 1994. 47 p. (In Russ.)
8. Suponeva N.A., Piradov M.A. *Vnutrivennaya immunoterapiya v nevrologii* [Intravenous immunotherapy in neurology]. Moscow: Goryachaya liniya-telekom, 2013. 312 p. (In Russ.)
9. Illarioshkin S.N., Ivanova–Smolenskaya I.A. *Drozhatel'nyye giperkinezy* [Tremor hyperkinesias]. Moscow: Atmosfera, 2011. 353 p. (In Russ.)
10. Suslina Z.A., Maksimova M.Yu. *Chastnaya nevrologiya* [Specific neurology]. Moscow: Praktika, 2012. 272 p. (In Russ.)
11. Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparonova N.V. *Reabilitatsiya nevrologicheskikh bol'nykh* [Rehabilitation of neurological patients]. Moscow: Medpress-inform, 2008. 554 p. (In Russ.)
12. Kadykova A.S., Shakhparonova N.V. *Reabilitatsiya posle insulta* [Rehabilitation after stroke]. Moscow: MIA, 2017. 229 p. (In Russ.)

15. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю. и др. *Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика*. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 536 с.
16. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. *ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии*. М.: МИА, 2002. 590 с.
17. Иллариошкин С.Н. *Конформационные болезни мозга*. М.: Янус-К, 2003. 246 с.
18. Завалишин И.А., Головкин В.И. *Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики*. Под ред. И.А. Завалишина, В.И. Головкина. М.: Минздрав России, НИИ неврологии РАМН, 2000. 640 с.
19. Кадьков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. *Реабилитация неврологических больных*. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 556 с.
20. Кадьков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. *Хронические сосудистые заболевания головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 266 с.
21. Максимова М.Ю., Москвичев А.С., Четчин А.О. Изменение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2017; 11(3): 29–34.
22. Гнедовская Е.В., Кравченко М.А., Прокопович М.Е. и др. Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40–59 лет (клинико-эпидемиологическое исследование). *Анналы клинической экспериментальной неврологии* 2016; 10(4): 11–18.
23. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. Руководство для врачей. Под редакцией М.М. Танашян. М.: АСТ 345, 2017. 332с.
24. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. *Мозг мужчины, мозг женщины*. М.: Галлея-Принт, 2014. 300 с.
25. Боголепова И.Н. Цитоархитектонические критерии индивидуальной вариабельности мозга человека. *Морфология* 2000; 117(3): 24.
26. Боголепова И.Н. Структурные основы индивидуальной вариабельности мозга человека. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2002; 6: 31–35.
13. Piradov M.A. *Sindrom Giyyena–Barre* [Guillain–Barre syndrome]. Moscow: Intermeditsina, 2003; 236 p. (In Russ.).
14. Piradov M.A., Suponova N.A. *Sindrom Giyyena–Barre: diagnostika i lecheniye* [Guillain–Barre syndrome: diagnosis and treatment]. Moscow: MEDpress-inform, 2011. 200 p. (In Russ.).
15. Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu. et al. *Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lecheniye, profilaktika* [Disorders of cerebral circulation: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform, 2016; 536 p. (In Russ.).
16. Illarishkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. *DNK-diagnostika i mediko-geneticheskoye konsul'tirovaniye v nevrologii* [DNA diagnostics and medical genetic counseling in neurology]. MIA, 2002. 590 p. (In Russ.).
17. Illarishkin S.N. *Konformatsionnyye bolezni mozga* [Conformational diseases of the brain]. Moscow: Yanus-K, 2003. 246 p. (In Russ.).
18. Zavalishin I.A., Golovkin V.I. *Rasseyannyi skleroz. Izbrannyye voprosy teorii i praktiki*. Pod red. I.A. Zavalishina, V.I. Golovkina [Multiple sclerosis. Selected questions of theory and practice. Eds: I.A. Zavalishin, V.I. Golovkin] Moscow: Minzdrav Rossii, NII nevrologii RAMN, 2000. 640 p. (In Russ.).
19. Kadykov A.S., Chernikova L.A., Shakhparonova N.V. *Reabilitatsiya nevrologicheskikh bol'nykh* [Rehabilitation of neurological patients]. Moscow: MEDpress-inform, 2014. 556 p. (In Russ.).
20. Kadykov A.S., Manvelov L.S., Shakhparonova N.V. *Khronicheskiye sosudistyye zabolevaniya golovnogogo mozga. Distsirkulyatornaya entsefalopatiya* [Chronic vascular diseases of the brain. Vascular encephalopathy]. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 266 p. (In Russ.).
21. Maksimova M.YU., Moskvichev A.S., Chechetkin A.O. [Change in androgenic status in men with atherothrombotic stroke]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2017; 11(3): 29–34. (In Russ.)
22. Gnedovskaya E.V., Kravchenko M.A., Prokopovich M.E. et al. [Prevalence of the risk factors of cerebrovascular disorders in the capital city residents aged 40–59: a clinical and epidemiological study]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2016; 10(4): 11–18. (In Russ.)
23. Sosudistyye zabolevaniya golovnogogo mozga i metabolicheskii sindrom. *Rukovodstvo dlya vrachev*. Red: M.M. Tanashyan. [Vascular diseases of the brain and metabolic syndrome. A guide for doctors. Ed: M.M. Tanashyan]. Moscow: AST 345, 2017. 332 p. (In Russ.).
24. Bogolepova I.N., Malofeyeva L.I. *Mozg muzhchiny, mozg zhenshchiny*. [The brain of a man, the brain of a woman]. Moscow: Galleya-Print, 2014. 300 p. (In Russ.).
25. Bogolepova I.N. [Cytoarchitectonical criteria for individual human brain variability]. *Morfologiya* 2000; 117(3): 24. (In Russ.)
26. Bogolepova I.N. [Structural basis of individual human brain variability]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* 2002; 6: 31–35. (In Russ.)

**Информация об авторах:** Боголепова Ирина Николаевна – академик РАН, д.м.н., проф., зав. лаб. анатомии и архитектоники мозга Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Irina N. Bogolepova, Memb. of RAS, D.Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of brain anatomy and architectonics, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

# Моноклональные антитела в неврологии: реалии и перспективы

М.Н. Захарова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Моноклональные антитела являются одним из наиболее быстро развивающихся направлений специфической терапии онкологических, инфекционных, аутоиммунных и демиелинизирующих заболеваний. Основными мишенями моноклональных антител при аутоиммунных и демиелинизирующих заболеваниях являются T- и B-лимфоциты, цитокины, комплемент, молекулы адгезии. В области нейродегенеративных заболеваний наибольшее число исследований проводится у пациентов с болезнью Альцгеймера, при которой мишенью для моноклональных антител является патологически измененный белок бета-амилоид, накапливающийся в паренхиме мозга. В обзоре представлены современные подходы к терапевтическому использованию фрагментов моноклональных антител в неврологии, с акцентом на их новом классе – нанотелах. Особое внимание уделено новым препаратам моноклональных антител анти-CD20 и анти-CD19 при рассеянном склерозе (окрелизумаб, офатумумаб) и оптикомиелите (инебилизумаб). Окрелизумаб является первым препаратом, доказавшим свою эффективность при первично прогрессирующем течении рассеянного склероза. Отмечаются значительные успехи в лечении оптикомиелита, при котором в настоящее время проводится первое мультицентровое исследование препарата инебилизумаб (MED1-551).

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, демиелинизирующие заболевания, оптикомиелит, болезнь Альцгеймера, моноклональные антитела, нанотела.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское шос., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: vincera@vincera.ru. Захарова М.Н.

**Для цитирования:** Захарова М.Н. Моноклональные антитела в неврологии: реалии и перспективы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 99–104.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.13

## Monoclonal antibodies in neurology: current state and future development

Maria N. Zakharova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Monoclonal antibodies are one of the most fastly developing areas of specific therapy for cancer, infectious, autoimmune and demyelinating diseases. The main targets of monoclonal antibodies in autoimmune and demyelinating diseases are T and B-lymphocytes, cytokines, complement, and adhesion molecules. In the field of neurodegenerative diseases, the largest number of studies has been carried out in patients with Alzheimer's disease, in which monoclonal antibodies are targeted to brain aggregates of beta-amyloid. This review presents new therapeutic approaches to the use of antibody fragments, with a focus of their new class, nanobodies. A special attention is paid to new anti-CD20 and anti-CD19 monoclonal antibody drugs in multiple sclerosis (ocrelizumab, ofatumumab) and neuromyelitis optica (inebilizumab). Ocrelizumab is the first medication that proved to be effective in primary progressive multiple sclerosis. There have been significant advances in the treatment of neuromyelitis optica: the first multicenter study of Inebilizumab (MED1-551) is currently underway.

**Keywords:** multiple sclerosis, demyelinating diseases, neuromyelitis optica, Alzheimer's disease, monoclonal antibodies, nanobodies.

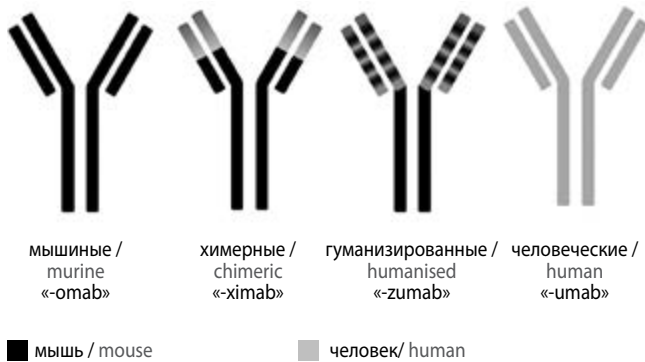
**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80. Research Center of Neurology. E-mail: vincera@vincera.ru. Zakharova M.N.

**For citation:** Zakharova M.N. [Monoclonal antibodies in the treatment of neurological diseases: current state and future development]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 99–104 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.13

Моноклональные антитела занимают сегодня ведущее место среди иммунобиологических препаратов. Это направление успешно развивается, особенно в области онкологических, инфекционных, аутоиммунных и демиелинизирующих заболеваний. Создание препаратов на основе моноклональных антител стало возможным благодаря разработке технологии гибридизации, предложенной в 1975 г. G. Köhler, C. Milstein и N. Jerne (Нобелевская премия по физиологии и медицине, 1984).

Классические моноклональные антитела представляют собой высокоспецифичные антитела, продуцируемые одним клоном антителообразующих клеток, однородные по составу и способные связываться только с одной антигенной детерминантой. В 2008 г. экспертная группа ВОЗ утвердила рекомендации, касающиеся номенклатуры моноклональных антител. Международное непатентованное название моноклональных антител должно включать в себя общую основу "-mab" (от "monoclonal antibody") и подоснову, указывающую на источник получения моноклональных антител (рис. 1).



**Рис. 1. Типы моноклональных антител в зависимости от источника получения**

**Fig. 1. Types of monoclonal antibodies by source of production**

Классификация препаратов моноклональных антител основывается также на их точке приложения: анти-Т-клеточные, анти-В-клеточные, блокаторы рецепторов, ингибиторы цитокинов и т.д.

За последние 15 лет одобрено 50 препаратов этой группы, 300 находятся на различных стадиях исследований. В настоящее время разработано множество технологий, позволяющих усовершенствовать синтез моноклональных антител (метод фагового дисплея, метод гибридизации гибридомом, создание трансгенных животных и др.) [1]. Усовершенствование метода гибридизации позволяет в настоящее время создать биспецифические антитела (метод гибридной гибридизации, или квадромы).

На данный момент зарегистрировано только два биспецифических антитела, использующихся в онкологии:

1. Satumaxomab (Removab®) для лечения злокачественного асцита;

**Таблица 1. Группы моноклональных антител**

**Table 1. Groups of monoclonal antibodies**

	Мишень / Target	Препарат / Drug	Нозология / Disease
<b>I. Анти-Т- и В-клеточные / Anti-T- and B-cell</b>	CD52	алемтузумаб / alemtuzumab	Рассеянный склероз / Multiple sclerosis
	CD20	окрелизумаб, офатумумаб, ублитуксимаб / ocrelizumab, ofatumumab, ublituximab	Рассеянный склероз / Multiple sclerosis
<b>II. Анти-В-клеточные / Anti-B-cell</b>			ритуксимаб / rituximab
		обинутузумаб / obinutuzumab	Полинейропатия, ассоциированная с анти-MAG-антителами / Anti-MAG polyneuropathy
	CD19	инебилизумаб / inebilizumab	Оптикомиелит / Neuromyelitis optica
<b>III. Против компонентов системы комплемента / Anti-complement</b>	C5	экулизумаб / eculizumab	Оптикомиелит, синдром Гийена-Барре / Neuromyelitis optica, Guillain-Barré syndrome
<b>IV. Антицитокиновые / Anticytokine</b>	IL-6R	тоцилизумаб / tocilizumab	Оптикомиелит / Neuromyelitis optica
	GM-CSF	MOR103	Рассеянный склероз / Multiple sclerosis
<b>V. Против молекул адгезии / Anti-adhesion molecules</b>	$\alpha_4$ -интегрин / $\alpha_4$ -integrin	натализумаб / natalizumab	Рассеянный склероз / Multiple sclerosis

2. Blinatumomab (Blinicyto®) для лечения острого рецидивирующего или рефрактерного острого лимфобластного лейкоза.

Регистрация Blinicyto® была проведена по укороченной схеме, его назвали «препаратом прорыва». Removab® связывается одним своим Fab-фрагментом с молекулой ЕpCAM (epithelial cell adhesion molecule) на поверхности опухолевой клетки, а вторым Fab-фрагментом – с молекулой CD3 на Т-лимфоцитах. В отличие от него, Blinicyto® связывается с молекулой CD3 на мембранах Т-лимфоцитов и с молекулой С19 на поверхности лейкоэмической клетки.

Основными механизмами действия моноклональных антител являются:

- антителозависимая цитотоксичность;
- комплемент-зависимая цитотоксичность;
- индукция апоптоза;
- нарушение сигнальной трансдукции;
- активация/ингибирование рецепторов.

К общим осложнениям использования моноклональных антител можно отнести:

- аллергические и инфузионные реакции;
- острые инфекции;
- активацию оппортунистических инфекций;
- системные воспалительные реакции;
- вторичные аутоиммунные нарушения;
- неопластические заболевания;
- образование нейтрализующих антител.

В настоящее время моноклональные антитела успешно применяют в терапии аутоиммунных и демиелинизирующих заболеваний. В зависимости от механизма действия и мишеней, на которые направлены моноклональные антитела, можно выделить несколько групп препаратов (табл. 1).

Длительное время рассеянный склероз рассматривался как аутоиммунное заболевание, опосредованное Т-клетками, но в последнее время именно В-клеткам отводится ключевая роль в прогрессировании патологического процесса и поддержании хронического воспаления при данном заболевании. Наличие локальной В-клеточной пролиферации с образованием эктопических фолликулоподобных структур в мозговых оболочках является одним из ключевых факторов хронического воспаления при прогрессирующих формах рассеянного склероза. В-лимфоциты выполняют многочисленные эффекторные функции, включая синтез аутоантител, представление антигенов Т-лимфоцитам, перенос антигена с одной антигенпредставляющей клетки (макрофага) на другую (фолликулярные дендритные клетки), продукцию различных цитокинов – как про-, так и противовоспалительных.

Современное представление о роли В-клеток в патогенезе рассеянного склероза является основанием для разработки анти-В-клеточной терапии, направленной на деплецию В-клеток. Избирательная деплеция В-клеток является более благоприятной в связи с отсутствием нарушений врожденного иммунитета и субпопуляций Т-клеток.

В настоящее время существует пять препаратов анти-CD20-моноклональных антител: ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб, ублитуксимаб, обинутузумаб. CD20 является гликозилированным трансмембранным фосфопротеином, который экспрессируется на пре-В-клетках, наивных В-клетках, В-клетках памяти, зрелых В-клетках и плазмобластах. CD20 участвуют в активации В-клеток, их дифференцировке, а также в регуляции трансмембранного транспорта кальция. Некоторыми исследователями выявлена субпопуляция CD3+ Т-клеток, экспрессирующая CD20, но значение этого факта пока не выяснено в случае применения анти-CD20-моноклональных антител.

В отличие от ритуксимаба, который доказал свою эффективность при тяжелых формах оптикомиелита, при рассеянном склерозе ритуксимаб не получил одобрения регуляторных органов.

Первым моноклональным анти-CD20-антителом, одобренным при рецидивирующем и первично прогрессирующем рассеянном склерозе, является окрелизумаб (Окревус®). Другие препараты этой группы (офатумумаб, ублитуксимаб) проходят II и III фазы клинических исследований [2].

К сожалению, применение всех моноклональных антител приводит к развитию побочных эффектов. Так, описано уже два случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии на фоне терапии окрелизумабом у больных рассеянным склерозом. Кроме того, зарегистрировано повышение частоты рака молочной железы при применении окрелизумаба.

В отличие от ритуксимаба, новый препарат анти-CD20-моноклональных – обинутузумаб (торговое название Газива®) показал свою эффективность у пациентов с нейропатией, ассоциированной с анти-MAG-антителами и встречающейся при различных моноклональных гаммапатиях и хронических лимфопролиферативных заболеваниях.

Многочисленные препараты моноклональных антител к молекуле CD19 разработаны и проходят клинические исследования при В-клеточных лимфопролиферативных за-

болеваниях: AFM11, блинатумомаб, MDX-1342, MOR208, SAR3419, SGN-CD19A [3].

При аутоиммунных заболеваниях ЦНС интерес представляют два препарата: XmA5871 и MEDI-551 (инебилизумаб). Препарат XmA5871 является гуманизированным моноклональным анти-С19 антителом, которое взаимодействует с В-клеточным антигенным рецептором (BCR) и FcγRIIB -ингибиторным рецептором. Этот препарат не вызывает деплецию В-клеток, а только тормозит их активацию. В настоящее время успешно проходят клинические исследования II фазы данного препарата при ревматоидном артрите и системной красной волчанке.

Понимание патогенеза оптикомиелита и эффективности ритуксимаба в 20 исследованиях со снижением частоты обострений на 50–90% явилось основанием для разработки новых анти-В-клеточных препаратов.

Препарат MEDI-551 (инебилизумаб) является гуманизированным каппа анти-CD19-моноклональным антителом, который проходит в настоящее время IIb фазу клинических исследований при оптикомиелите и уже доказал свою эффективность в первом мультицентровом клиническом исследовании [4]. В отличие от CD20, молекула CD19 начинает экспрессироваться раньше уже на стадии пре-В-клеток, она экспрессируется также плазматическими клетками. CD19+ плазматические клетки являются самой большой иммуноглобулин-секретирующей популяцией в периферической крови, костном мозге, селезенке и миндалинах. Эти плазматические клетки уже не экспрессируют CD20-молекулу. Кроме того, существует CD19- (не экспрессирующая CD19) субпопуляция плазматических клеток, которые позволяют поддерживать гуморальный иммунитет при различных инфекциях у больных, получающих анти-CD19-моноклональные антитела [5].

К препаратам анти-Т- и анти-В-клеточной терапии при рассеянном склерозе относится алемтузумаб (Лемтрада®), который был одобрен для применения при ремиттирующем рассеянном склерозе в 2013 г. в Евросоюзе, в 2014 г. – в США. В Российской Федерации препарат был зарегистрирован в 2016 г. Алемтузумаб является гуманизированным моноклональным антителом, селективно связывающимся с молекулой CD52 на поверхности циркулирующих Т- и В-лимфоцитов и в меньшей степени – на поверхности моноцитов, нейтрофилов и гемопоэтических стволовых клеток. Введение алемтузумаба приводит к неселективной деплеции Т- и В-лимфоцитов. Репопуляция лимфоцитов происходит в течение 3–12 мес, при этом В-лимфоциты восстанавливаются быстрее (в течение 6 мес) по сравнению с Т-лимфоцитами (12 мес). Хотя изначально количество В-клеток снижается (>85%), далее происходит значительная репопуляция незрелых В-клеток (увеличение их количества на 180%) и их созревание, наибольшее снижение касается В-клеток памяти, в первый месяц терапии – с уровня  $0,92 \times 10^9$  до  $0,0014 \times 10^9$  /л. Их количество возрастает очень медленно и достигает лишь 85% от исходного уровня через 12 мес. Именно это может в первую очередь обуславливать эффективность препарата при рассеянном склерозе.

При введении алемтузумаба наблюдается сдвиг цитокинового профиля от про- к противовоспалительному и, соответственно, увеличение субпопуляций Tregs и Th2-клеток на фоне снижения Th1- и Th17-клеток. Рассматривается и возможность потенциального нейропротективного дей-

ствия за счет нейротрофических факторов (BDNF, PDG-T, CNTF).

В настоящее время выделены 4 группы больных, которым показана терапия алемтузумабом:

- 1) пациенты с высокой активностью течения заболевания, не получавшие ранее терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС);
- 2) пациенты с высокой активностью РС, резистентные к двум и более ПИТРС в течение года наблюдения;
- 3) пациенты с высоким риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии;
- 4) пациенты с активным течением ремиттирующего рассеянного склероза, ранее получавшие иммуносупрессивную терапию.

К самым серьезным осложнениям алемтузумаба относятся инфекционные (герпетические инфекции, листериозный менингит, легочные инфекции, вызванные *Nocardia spp.*) и вторичные аутоиммунные заболевания (аутоиммунные поражения щитовидной железы, особенно болезнь Грейвса, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, различные другие цитопении, аутоиммунные заболевания почек – синдром Гудпасчера и мембранозная нефропатия). В настоящее время зарегистрировано 32 случая листериозного менингита, один из них – в Российской Федерации с летальным исходом. Применение алемтузумаба требует тщательного мониторинга осложнений в течение 48 мес после последнего курса лечения.

К антицитокиновым препаратам, находящимся в клинических исследованиях при рассеянном склерозе и оптикомиелите, относятся:

- MOR103 – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело против гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF);
- моноклональные антитела против интерлейкинов IL-6 и IL-17.

GM-CSF регулирует пролиферацию, активацию и дифференцировку клеток миелоидного ряда, включая гранулоциты и моноциты. Особый интерес к GM-CSF обусловлен недавним открытием пула В-клеток памяти, продуцирующих GM-CSF, число которых резко повышено в крови больных рассеянным склерозом. Выявлена способность этих клеток переключать фенотип Th2 на фенотипы Th1 и Th17.

В настоящее время закончена Ib фаза клинического исследования препарата MOR103 в трех разных дозах в течение 20 нед. Доказана его переносимость и безопасность.

Секукинуаб (AIN457) – рекомбинантное моноклональное человеческое антитело, связывающее И17А. Препарат был одобрен для лечения псориаза. В связи с большим количеством инфекционных осложнений, вторая фаза клинических исследований данного препарата при рассеянном склерозе была остановлена по решению спонсора.

Тоцилизумаб (SA237) – анти-IL-6R моноклональное антитело, которое доказало свою эффективность в пилотных исследованиях (в Японии и Германии) при оптикомиелите. Частота обострений у больных на фоне приема тоцилизумаба снижается в 8–10 раз (с 3–4 обострений в год до 0,4). Кроме этого, применение тоцилизумаба уменьшает нейропатические боли, которые часто сопровождают поражение спинного мозга у больных с оптикомиелитом. Другим за-

болеванием, при котором начато исследование тоцилизумаба, является первичный ангиит ЦНС, при котором также оценивается эффективность других моноклональных антител (ритуксимаба, инфликсимаба, этанерцепта) в пилотных проектах.

Экулизумаб (Солирис®) – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело класса IgG к C5-компоненту комплемента. Связывая C5, препарат блокирует образование активных форм C5a и C5b и предотвращает образование мембраноатакующего комплекса C5b-9. Препарат изначально был одобрен для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичного гемолитического уремического синдрома. Его применение связано с доказанной активацией системы комплемента при оптикомиелите в 100% случаев. В настоящее время проходит III фаза клинических исследований (PREVENT) у больных с серопозитивным по аквапорину-4 оптикомиелитом.

Препарат экулизумаб был исследован у пациентов при синдроме Гийена–Барре. В настоящее время проходит вторая фаза клинических исследований на 35 больных с острой моторной аксональной невропатией в Японии.

Применение препаратов, блокирующих систему комплемента, приводит к высокому риску развития инфекции, в частности менингококковой. При применении экулизумаба у больных с оптикомиелитом риск развития менингококкового сепсиса повышается в 1000–2000 раз. При этом предварительная вакцинация четырехвалентной вакциной эффекта не оказывает. В связи с этим всегда необходимо обсуждение соотношения риска и пользы от применения новых агрессивных препаратов. Рекомендована антибиотикотерапия на весь период лечения препаратом экулизумаб.

Натализумаб (Тизабри®) является первым препаратом моноклональных антител, который начали использовать при рассеянном склерозе. Натализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, которое селективно ингибирует молекулу клеточной адгезии –  $\alpha$ 4-интегрин. Следствием этого является нарушение взаимодействия  $\alpha$ <sub>4</sub>-интегрина на поверхности лимфоцитов с молекулами клеточной адгезии VCAM-1 (Vascular cellular adhesion molecule-1) на поверхности эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера, что препятствует проникновению лимфоцитов из венул и капилляров в ЦНС. Результатом действия данного препарата является уменьшение иммунного воспаления в паренхиме мозга. Высокая эффективность натализумаба была показана в двух крупных клинических исследованиях при ремиттирующем рассеянном склерозе (AFFIRM и SENTINEL).

Однако натализумаб является препаратом, с которым связано такое осложнение, как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). По состоянию на август 2018 г. зарегистрировано 792 случая ПМЛ на фоне приема натализумаба, из которых 3 – в Российской Федерации. Основными факторами риска развития ПМЛ на фоне приема натализумаба являются:

- 1) наличие антител к вирусу JCV в крови;
- 2) прием иммуносупрессоров в анамнезе;
- 3) продолжительность терапии натализумабом более 2 лет.

Кроме классического варианта ПМЛ встречаются его атипичные формы, что значительно затрудняет диагностику.

К ним относятся менингеальная форма, церебеллярно-клеточная нейронопатия и корковая форма. Более того, развитие ПМЛ возможно и после отмены натализумаба, что требует постоянного клинического и МРТ-мониторинга в течение 6 мес после последнего введения. Для уменьшения выраженности ПМЛ и снижения риска летальности проводится высокообъемный плазмаферез для удаления натализумаба. Своевременное прекращение приема препарата и проведение плазмафереза у больных с ПМЛ на доклинической стадии снижает летальность с 80% до 20%.

При болезни Альцгеймера стратегия применения моноклональных антител несколько иная. Все разработанные препараты (бапинеизумаб, соланезумаб, адуканумаб) направлены против различных эпитопов патологической формы бета-амилоида, накапливающейся в паренхиме мозга. Наибольшую эффективность в доклинических и клинических исследованиях показал полностью человеческий адуканумаб, селективно связывающийся с агрегированными формами бета-амилоида, включая как растворимые олигомеры, так и нерастворимые фибриллы. У трансгенных Tg2576 мышей аналог адуканумаба показал способность проникать через гематоэнцефалический барьер и уменьшать количество растворимого и нерастворимого бета-амилоида в дозозависимой манере. В клинических исследованиях 1b-фазы (PRIME) препарат доказал свою эффективность, что коррелирует с данными ПЭТ с фторбетапиром F18. Ежемесячное внутривенное введение больным препарата в дозах 1, 3, 6 и 10 мг/кг веса в течение года показало его дозо- и время-зависимый эффект.

В настоящее время проводится два клинических исследования (3 фаза) с продольной и легкой формами болезни Альцгеймера. Самым тяжелым осложнением при применении моноклональных антител при болезни Альцгеймера является развитие синдрома ARIA (от англ.: Amyloid-Related Imaging Abnormalities), характеризующиеся развитием отека мозга. Особенно часто он наблюдается у носителей аллеля ApoE-ε4 (ARIA-E), у которых частота этого осложнения в группе 10 мг/кг веса составила 55% против 17% у остальных больных [6].

Новым поколением биологических активных молекул с уникальными свойствами являются **нанотела**, или однодоменные антитела (single-domain antibodies). Их особенностями и преимуществами являются:

- малые размеры (молекулярная масса 15 кДа) и хорошая проницаемость через гематоэнцефалический барьер и клеточные мембраны;
- устойчивость к высоким температурам и изменениям pH среды;
- легкая воспроизводимость;
- особая способность связывать активные центры ферментов, изменять межбелковые связи и конформационную структуру белков;
- низкая иммуногенность;
- низкая токсичность.

Нанотела были созданы благодаря открытию R. Nairn с соавторами в 1993 г. уникальных иммуноглобулинов в сыворотке верблюдов (*Camelus dromedaries*) (Нобелевская премия по физиологии и медицине, 2011 г.). Эти антитела состоят из димеров тяжелых цепей, при этом легкие цепи иммуноглобулинов отсутствуют. Они получили название *heavy-chain-only antibodies* (HCAbs). Было выявлено, что у *Верблюдовых*, единственного семейства подотряда *Мозоле-*

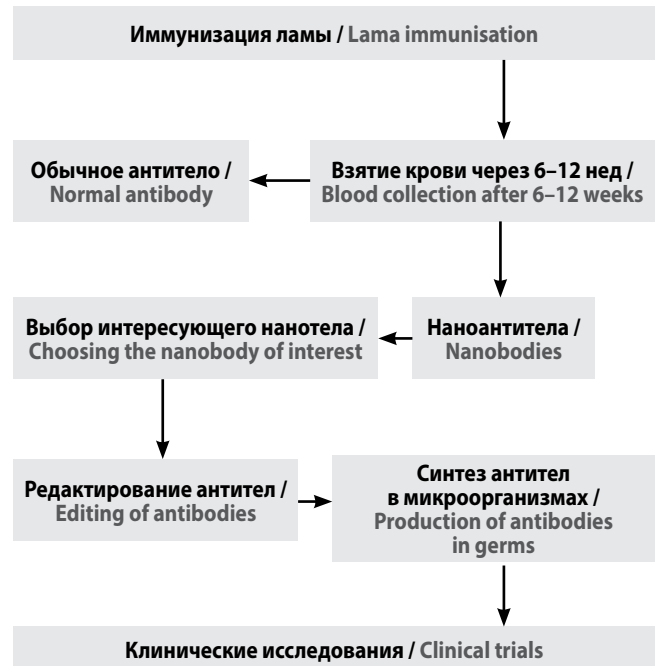


Рис. 2. Процедура получения нанотел

Fig. 2. Procedure of nanobody production

*ногих* (верблюды, ламы, викунии), эти антитела составляют 30–75% всех циркулирующих иммуноглобулинов (рис. 2). Отсутствие легких цепей не ухудшает их свойств взаимодействия с соответствующими мишенями [7].

В 2001 г. биотехнологическая компания Ablynx (Бельгия) начала иммунизацию лам для получения антител. Некоторые были созданы на основе HCAbs генно-инженерными методами (например, методом фагового дисплея) и представляют собой однодоменные вариабельные фрагменты тяжелых цепей верблюжьих антител [8].

Первым лекарственным препаратом-нанотелом является каплаизумаб (торговое название Кабливи®) для лечения острой тромботической тромбоцитопенической пурпуры, его регистрация FDA ожидается в феврале 2019 года [9]. В настоящее время разрабатываются нанотела – модуляторы иммунного ответа, направленные против Fc-рецепторов хемокинов, цитокинов, эктоэнзимов.

Некоторые нанотела активно исследуются при нейродегенеративных заболеваниях, в первую очередь, при болезнях Альцгеймера и Паркинсона. Так, при болезни Паркинсона созданы два препарата нанотел: VN14×PEST и NbSyn87×PEST, способные конформационно изменять олигомеры альфа-синуклеина и предотвращать формирование фибрилл [10]. При болезни Альцгеймера специфические фрагменты антител *in vitro* и *in vivo* способны ингибировать агрегацию бета-амилоида и предотвращать индуцированную им цитотоксичность. При прионных болезнях способность нанотел менять конформационную структуру белка также представляет большой интерес. Была показана способность нанотел предотвращать образование токсичного приона PrP<sup>sc</sup> *in vitro* [11].

Доставка нанотел может осуществляться с помощью аденоассоциированных вирусных векторов или плазмид.

Таким образом, в настоящее время достигнуты значительные успехи в создании нового поколения моноклональных антител для лечения первично прогрессирующего рассеянного склероза, оптикомиелита, болезни Альцгеймера и других патологий. Однако новые препа-

раты требуют тщательного мониторинга и разработки программ по управлению рисками в связи с развитием тяжелых осложнений, особенно ПМЛ, менингококкового и листериозного менингита, аутоиммунных заболеваний.

## Список литературы/References

1. Gajofatto A., Turatti M. Investigational immunosuppressants in early-stage clinical trials for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Invest Drugs* 2018; 27(3): 273-286. DOI: 10.1080/13543784.2018.1442437. PMID: 29455558.
2. Montalban X., Hauser S.L., Kappos L. et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3): 209-220. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468. PMID: 28002688.
3. Forsthuber T.G., Cimbora D.M., Ratchford J.N. et al. B cell-based therapies in CNS autoimmunity: differentiating CD19 and CD20 as therapeutic targets. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418761697. DOI:10.1177/1756286418761697. PMID: 29593838.
4. Paul F., Murphy O., Pardo S., Levy M. Investigational drugs in development to prevent neuromyelitis optica relapses. *Expert Opin Invest Drugs* 2018; 27(3): 265-271. DOI: 10.1080/13543784.2018.1443077. PMID: 29465257.
5. Arumugakani G., Stephenson S.J., Newton D.J. et al. Early emergence of CD19-negative human antibody-secreting cells at the plasmablast to plasma cell transition. *J Immunol* 2017; 198(12): 4618-4628. DOI: 10.4049/jimmunol.1501761. PMID: 28490574.
6. van Dyck C.H. Anti-amyloid- $\beta$  monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: pitfalls and promise. *Biol Psychiatry* 2017; 83(4): 311-319. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.08.010. PMID: 28967385
7. Hamers-Casterman C., Atarhouch T., Muyldermans S. et al. Naturally occurring antibodies devoid of light chains. *Nature* 1993; 363(6428): 446-448. DOI: 10.1038/363446a0. PMID: 8502296.
8. Rissiek B., Koch-Nolte F., Magnus T. Nanobodies as modulators of inflammation: potential applications for acute brain injury. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 344. DOI: 10.3389/fncel.2014.00344. PMID: 25374510.
9. Peyvandi F., Scully M., Kremer Hovinga J.A. et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2017; 15(7): 1448-1452. DOI: 10.1111/jth.13716. PMID: 28445600
10. Butler D.C., Joshi S.N., De Genst E. et al. Bifunctional anti-non-amyloid component  $\alpha$ -Synuclein nanobodies are protective in situ. *PLoS One* 2016; 11(11): e0165964. DOI: 10.1371/journal.pone.0165964. PMID: 27824888.
11. Muyldermans S. Nanobodies: natural single-domain antibodies. *Annu Rev Biochem* 2013; 82: 775-797. DOI: 10.1146/annurev-biochem-063011-092449. PMID: 23495938.

**Информация об авторах:** Захарова Мария Николаевна — д.м.н., зав. 6 неврологическим отделением ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Maria N. Zakharova, D.Sci. (Med.), Head of the 6<sup>th</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.



# Эпилепсия и сон

А.Г. Брутян, А.И. Белякова-Бодина

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*Настоящий обзор посвящен взаимосвязи между клиничко-электрофизиологическими проявлениями различных форм эпилепсии и уровнем бодрствования, глубиной сна. При некоторых эпилептических синдромах приступы возникают преимущественно или исключительно во сне. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что эпилепсия может модифицировать нормальные паттерны сна. С другой стороны, сон влияет на интериктальную эпилептиформную активность, усиливая ее, а также изменяя морфологию и распространение разрядов в зависимости от глубины сна. Если для фокальной эпилепсии характерно нарастание интериктальной активности во сне, то при генерализованных формах паттерны распределения во время сна и бодрствования более разнообразны, что отражает, вероятно, различия в патофизиологических механизмах этих эпилептических феноменов. Дальнейшие исследования могут пролить свет на механизмы формирования эпилептических нейрональных сетей, а также характер их взаимосвязи с функционированием систем, регулирующих цикл сон–бодрствование.*

**Ключевые слова:** эпилепсия, сон, электроэнцефалография, эпилептические приступы, стадии сна, циклические альтернирующие паттерны.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: abROUTIAN@mail.ru. Брутян А.Г.

**Для цитирования:** Брутян А.Г., Белякова-Бодина А.И. Эпилепсия и сон. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 105–110.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.14

## Epilepsy and sleep

A.G. Broutian, A.I. Belyakova-Bodina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*This review focuses on the interrelation between clinical and electrophysiological manifestations of various epilepsy forms and level of wakefulness or sleep. In case of some epileptic syndromes seizures occur predominantly or solely in sleep. Epilepsy can modify normal sleep patterns; on the other hand, sleep influences interictal epileptiform discharges, increasing their number and changing their morphology and spreading depending on sleep stage. Although interictal discharges in focal epilepsy are more common in sleep than in wakefulness, discharge distribution in generalized epilepsy is more variable. For some epileptic syndromes there is a strong correlation between time of onset, frequency, severity of attacks and stage of sleep cycle or wakefulness. Further research in this area can shed light not only on mechanisms of epileptic networks functioning, but also on the sleep-wake cycle regulatory systems.*

**Keywords:** epilepsy, sleep, electroencephalography, epileptic seizures, sleep stages, cyclic alternating patterns.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: abROUTIAN@mail.ru. A.G. Broutian

**For citation:** Broutian A.G., Belyakova-Bodina A.I. [Epilepsy and sleep]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 105–110 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.14

Общеизвестно, что, в зависимости от формы эпилептического синдрома, вероятность развития приступов тесным образом связана с уровнем бодрствования. К синдромам, приступы при которых имеют наиболее тесную связь с уровнем бодрствования и сном, относят синдром Веста, синдром Леннокса–Гасто, «роландическую» эпилепсию, синдром Панайотопулоса, электрический статус медленного сна, юношескую миоклоническую эпилепсию, эпилепсию с генерализованными тонико-клоническими приступами при пробуждении, ночную лобную эпилепсию, другие фокальные эпилепсии с предрасположенностью к ночным приступам [1]. Например, при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ), которая входит в группу идиопатических генерализованных эпилепсий (ИГЭ), миоклонии и генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП) происходят обычно утром, вскоре после пробуждения и провоцируются депривацией сна [2]. Симптоматические генерализованные эпилепсии, которые, как правило,

встречаются в детском возрасте (например, синдром Леннокса–Гасто), имеют более равномерное распределение в зависимости от уровня бодрствования, однако при этих синдромах отмечается и значительно большее разнообразие видов эпилептических приступов. При идиопатических фокальных эпилепсиях (ИФЭ), в частности, при доброкачественной эпилепсии с центро-темпоральными спайками («роландическая эпилепсия»), приступы обычно возникают ночью. Для симптоматических фокальных эпилепсий также характерно преобладание ночных приступов. Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия) характеризуется исключительно ночными приступами.

Конечно, при анализе привязки приступов к уровню бодрствования следует учитывать и семиологию приступов. Например, при височных эпилепсиях часть приступов протекает в виде «замираний». Естественным образом, «замирания» могут наблюдаться исключительно в бодрствовании, однако интериктальная эпилептиформ-

ная активность у таких больных чаще отмечается во сне. Подобным же образом, клинические приступы при абсансных формах просто в силу определения наблюдаются только в бодрствовании, хотя у многих пациентов их электрографические корреляты регистрируются и во сне. Следует также учитывать кардинальное отличие генерализованных форм эпилепсии от фокальных. Как правило, электрографические проявления при генерализованных эпилепсиях, сопровождающихся нарушением сознания или протекающих внешне «бессимптомно», по сути, одинаковы (например, разряды 3 Гц спайк–волн при абсансной эпилепсии), отличаясь продолжительностью или фрагментарностью. При фокальных же эпилепсиях электрофизиологические корреляты интериктальной активности и иктальной (приступы) существенно различаются [3]. Таким образом, распределение частоты клинических приступов и эпилептиформной активности в зависимости уровня бодрствования и глубины сна может различаться.

До 1990-х гг. исследования по частоте приступов в зависимости от стадии сна были довольно немногочисленны. С внедрением компьютерных технологий резко возросли возможности проведения длительных исследований, что позволило получить более подробную и детальную информацию. Обычно используются классические критерии стадирования сна по критериям Rechtschaffen и Kales [4] с разделением фаз сна REM (rapid eye movements) и NREM (non-REM). В NREM-сне выделяли 4 стадии – от поверхностного до самого глубокого (дельта-сна). В 2007 критерии были пересмотрены, в частности, предложено объединить стадии 3 и 4 медленноволнового сна в одну (N3) [5]. Уточнили определение активаций – кратковременных эпизодов снижения глубины сна без полного пробуждения (в англоязычной литературе используется термин “arousal”). По мере получения новых результатов стало ясно, что изучение реакций активации играет значительную роль в нашем понимании того, каким образом во сне активуется эпилептическая система. Им стало уделяться повышенное внимание, особенно после открытия феномена циклических альтернирующих паттернов.

В работе Terzano и соавторов у 6 пациентов, проходивших обследование с диагностической целью, из 45 зарегистрированных ночных приступов большинство (95%) развились в NREM-сне [6]. В пересчете на индекс (количество приступов относительно общей продолжительности данной стадии сна за время исследования), наибольший показатель отмечен в 1-й и 3-й стадиях. В другой работе [7] были представлены данные, полученные у 30 пациентов с фокальной эпилепсией (лобной и височной локализаций), которые мониторировались на протяжении 5 дней. У пациентов с лобной эпилепсией большинство приступов (61%) были ночными, тогда как при височной чаще отмечались приступы в состоянии бодрствования (из сна – только у 11%). При этом интересно, что структура сна в первой группе нарушалась незначительно, тогда как у «височных» пациентов эффективность сна была в существенной степени снижена. По данным ретроспективного исследования 1166 приступов у 188 пациентов [8], лобные приступы возникали во сне чаще (37%), чем височные (26%). Если вторично-генерализованные приступы при лобной локализации встречались примерно одинаково в бодрствовании и во сне, височные приступы имели большую тенденцию к вторичной генерализации в ночное время. Фокальные приступы с нарушением сознания чаще наблюдались в 1-й и 2-й стадиях сна, крайне редко из REM-сна. Авторы обра-

тили внимание на большую продолжительность приступов, если они возникали во время стадии N3, чем у приступов в бодрствовании или во 2-й стадии сна. Схожие данные были получены в ретроспективном исследовании у 133 пациентов с фокальными приступами лобной и височной локализации, с тенденцией к развитию приступов в 1-й или 2-й стадиях [9]. Кроме того, было показано, что у пациентов с затылочной и теменной локализацией приступы во сне встречаются значительно реже, чем в первых двух группах. В исследовании с использованием видеополисомнографии у 55 пациентов с фокальной эпилепсией было зарегистрировано 117 приступов, чаще всего в 1-й и 2-й стадиях NREM-сна, несколько реже – в 3-й стадии, и гораздо реже (почти в пять раз) – в фазу REM-сна [10].

Ramgopal et al. [11] представили результаты анализа 223 приступов у 71 пациента с ГТКП, преимущественно детского возраста (в диапазоне от 0 до 21 года). Была проанализирована связь возникновения приступов в зависимости от времени суток (циркадный паттерн) и уровня бодрствования. ГТКП в целом чаще развивались из сна. Пиковые интервалы развития ГТКП составили 0–3 часа ночи и 6–9 часов утра. При этом приступы у пациентов с генерализованным началом приступа чаще развивались в интервале с 9 до 12 часов. Состояние пациента (сон, бодрствование) оказалось несколько более точным предиктором ГТКП, чем астрономическое время. Также отмечено, что у пациентов с экстраатемпоральной эпилепсией приступы с эволюцией в ГТКП чаще всего возникали во сне.

Исследовалась вероятность развития фокальных приступов по времени суток в зависимости от локализации и семиологии приступов [12]. В группе из 131 пациента, проходивших предхирургическое обследование с регистрацией ЭЭГ интракраниальными электродами, затылочные приступы чаще возникали во временном интервале от 16:00 до 19:00, теменные и лобные – в период от 4:00 до 7:00. Приступы, исходящие из мезиальных височных структур, имели бимодальное распределение, с основным пиком в 16:00–19:00 и вторым пиковым интервалом в утреннее время с 7:00 до 10:00. Время возникновения неокортикальных височных приступов и мезиальных (палеокортикальных) височных приступов значимо не различалось.

Бурное развитие Интернет-технологий с обратной связью от пациентов в виде «облачного» дневника приступов позволяет обработать больший массив данных, чем в классических исследованиях. При этом надо делать поправку на более низкое качество исходных не контролируемых специалистами данных. В одном из исследований были обработаны данные по 9698 пациентам, с разбивкой на изолированные приступы, кластеры приступов и эпилептические статусы [13]. Если серийные приступы и эпилептический статус развивались чаще днем, то одиночные эпилептические приступы имели большую тенденцию к возникновению в ночное время.

При анализе связи приступов со стадиями сна следует проявлять определенную осторожность в интерпретации данных. Так, например, во многих случаях клиническим приступам предшествуют электрографические признаки активации, иногда с пробуждением. В этом случае приступ по скальповой ЭЭГ будет отнесен к приступу, возникшему в 1-й стадии или бодрствовании. Однако исследования с интракраниальной регистрацией показали, что во многих случаях электрографический паттерн регистрируется под

интракраниальными электродами еще во сне, и лишь потом возникает реакция активации, иногда с пробуждением, с последующим распространением икhtальной активности, после чего развивается клинический приступ [14]. В таком случае утверждение, что активация провоцирует приступ будет неверным, поскольку видимые на скальповой ЭЭГ признаки электрографической активации являются следствием начинающегося приступа.

Исходя из связи приступов и эпилептиформной активности с уровнем бодрствования и глубиной сна, ряд исследователей выдвинули предположение, что эпилептиформная активность может являться результатом трансформации нормальных ЭЭГ-паттернов, которые регистрируются во сне у здорового человека. В частности, результаты экспериментальных исследований с инъекцией проконвульсантов в кору и таламус позволили выдвинуть гипотезу о таламокортикальном генезе 3 Гц комплексов спайк-волна. Исходным нормальным физиологическим феноменом сна, согласно этой гипотезе, являются сонные веретена. У пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией происходит изменение режима работы нейронов, увеличивается период гиперполяризации между вспышками нейрональной активности; в результате этого таламокортикальная система, в норме генерирующая во сне веретенообразную активность частотой 11–16 Гц, трансформирует ее в разряды, которые на скальповой ЭЭГ регистрируются в виде типичных 3 Гц комплексов спайк-волна [15].

Исследования пациентов с генерализованными формами эпилепсии указывают на достоверное возрастание частоты разрядов во сне [16–18], причем индекс в первом цикле сна выше, чем во втором [19]. Данные по распределению разрядов по стадиям сна несколько разнятся. Например, в одной из первых работ [16] наибольшее количество разрядов отмечено в стадии N3, затем в бодрствовании (W), далее – стадия N2 и наименьшее – в стадии N1. Похожее распределение с наибольшим индексом в стадии N3, со снижением в N2 и наименьшим индексом в N1 показано и в других исследованиях [20, 21]. Однако в ряде публикаций описано несколько иное распределение: максимум в N1, затем в N2, минимум в REM и отсутствие в N3 [22]; в другой работе – максимум в N1, меньше в N2, затем в бодрствовании, а меньше всего разрядов зарегистрировано в стадии медленноволнового сна N3 [23]. Следует подчеркнуть, что в работах, в которых наибольшее количество разрядов зарегистрировано в стадию дельта-сна (N3) длительность спайк-волновых разрядов значимо меньше, чем в бодрствовании, и они зачастую носят фрагментированный характер [18].

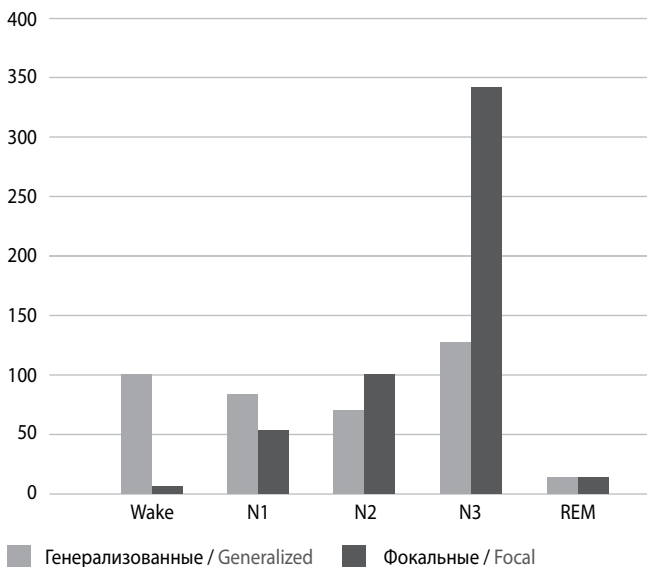
Несмотря на то, что все исследования указывают на очевидное возрастание индекса эпилептиформной активности во сне, обращает на себя внимание различие в показателях по стадиям сна у различных авторов. Оно наиболее заметно в оценке индекса в стадию медленноволнового сна: от полного отсутствия разрядов [22] до максимальной представленности разрядов именно в стадию N3. Причиной таких разночтений может послужить как различный дизайн исследований (продолжительность сна, фактор депривации), так и критерии стадирования. Например, по данным спектрального анализа показано, что вероятность разрядов в NREM-сне возрастает с увеличением амплитуды медленных колебаний, и, соответственно, с увеличением глубины NREM-сна [24–26]. Соответственно, при относительно малой продолжительности медленного сна данные будут

занижены. Еще один немаловажный аспект: полученные данные носят усредненный характер по группам пациентов, нередко довольно разнообразных по синдрому. Однако даже в случае пациентов с ИГЭ можно видеть прямо противоположные паттерны распределения: от регистрации разрядов исключительно во сне до регистрации исключительно в бодрствовании. У последних, если разряды и регистрируются в ночное время, то они возникают, как правило, в периоды кратковременных пробуждений. Необходимы более детальные исследования, которые могут пролить свет на эту неоднородность, обусловленную, возможно, различными патофизиологическими механизмами.

Данные исследований по фокальным разрядам также указывают на их большую представленность во сне [27]. В большинстве работ максимальный индекс регистрировался в 3-й стадии [21, 24, 25, 28–31] со снижением во 2-й и 1-й стадиях. Лишь в одной работе [32] индекс фокальных разрядов был примерно одинаков в бодрствовании и во сне, с примерно равным распределением по стадиям. Так же, как и при генерализованных формах, наименьший индекс разрядов отмечается в REM-фазу сна, что указывает на значимость синхронизирующих влияний, при которых возрастает вероятность разрядов. С другой стороны, фокальные разряды, зарегистрированные в REM-фазу, могут обладать высокой диагностической ценностью, поскольку в меньшей степени распространяются на прилегающие к эпилептогенной зоне отделы и могут помочь, таким образом, в локализации источника эпилептиформной активности [33].

Отдельного внимания заслуживают синдромы, кардинальной характеристикой которых является практически непрерывная эпилептическая активность на ЭЭГ в фазу медленного сна, впервые описанные группой итальянских исследователей во главе с Tassinari в 1971 году [34]. Эпилептиформная активность занимает значительную долю времени во сне, иногда полностью замещая нормальную ритмику медленного сна. Первоначально синдром получил название «electrical status epilepticus during sleep» (ESES). Впоследствии стали использовать название «continuous spikes and waves during slow sleep» (CSWS) – эпилепсия с непрерывными спайк-волнами медленного сна, также называемая синдромом Пенелопы. У детей с этим синдромом отмечаются когнитивное снижение и поведенческие нарушения. Особым вариантом является синдром Ландау–Клеффнера – так называемая «приобретенная афазия», когда ребенок, прежде нормально развивавшийся, начинает терять речевые навыки. Считается, что причиной когнитивных расстройств является непрерывная эпилептиформная активность во сне, поскольку медленный сон играет существенную роль в консолидации памяти [35].

Таким образом, прослеживается закономерность в виде возрастания индекса интерикhtальной эпилептиформной активности в стадии N3. В NREM-сне эпилептиформная активность нередко представлена эпилептиформными К-комплексами. Они впервые были описаны Niedermeyer при генерализованных эпилепсиях, однако могут встречаться и при фокальных формах, обычно на стороне эпилептогенного субстрата. Реже встречаются эпилептиформные сонные веретена. Вероятность регистрации разрядов увеличивается на фоне замедления биоэлектрической активности головного мозга независимо от стадии сна. Нарастание медленноволновой активности обычно происходит постепенно, начинается еще в стадии N2, про-

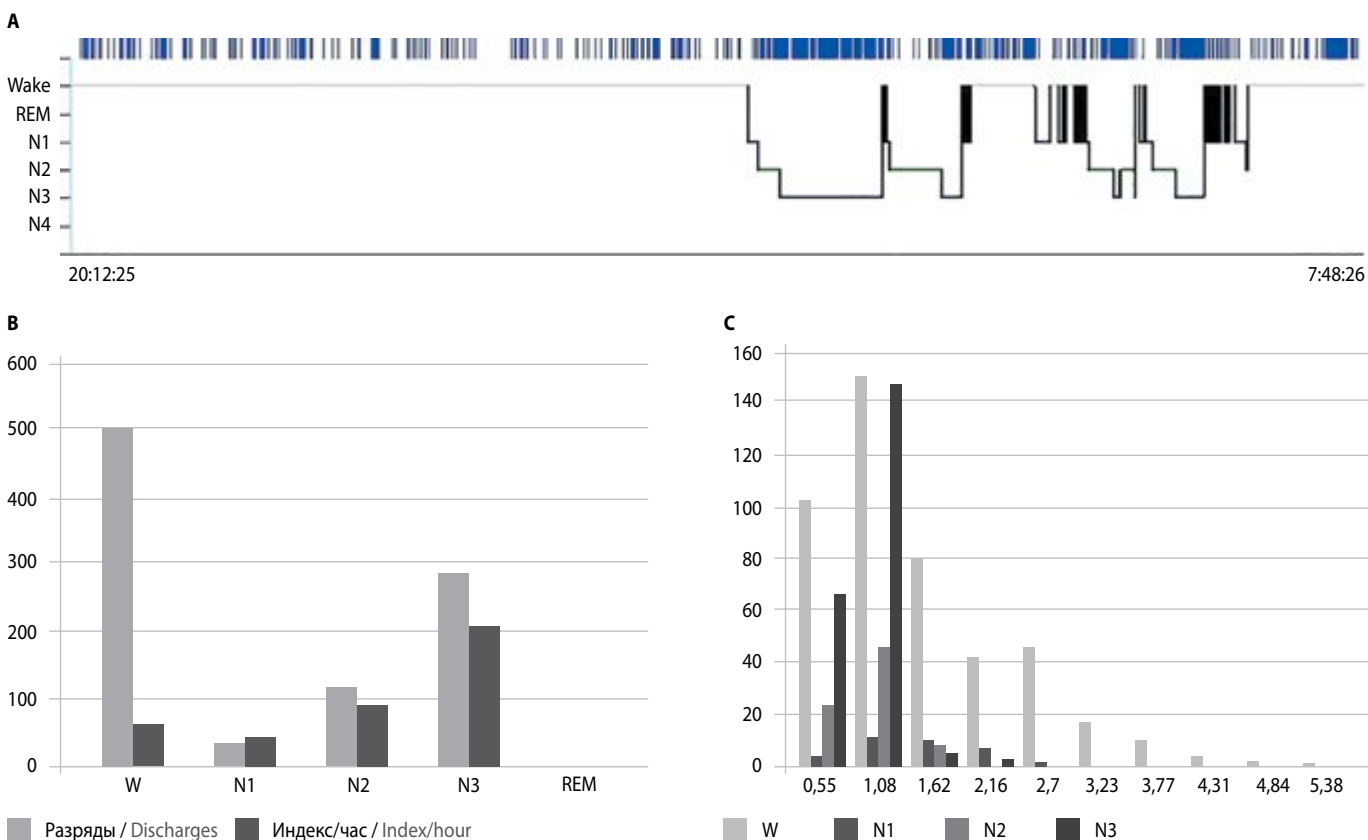


**Рис. 1.** Распределение индекса интериктальной эпилептиформной активности по стадиям сна у пациентов с генерализованной и фокальной формами эпилепсии

**Fig. 1.** Interictal epileptiform discharge distribution by sleep stage in patients with generalized and focal epilepsy

должаясь и достигая максимума в N3. В исследованиях с применением спектрального анализа показано, каким образом индекс разрядов возрастает с увеличением медленных колебаний, отражающих синхронизацию нейронов коры [25, 26].

На рис. 1 приведены данные, полученные в нашем пилотном исследовании у 63 взрослых пациентов (21 с генерализованной и 42 с фокальной эпилепсией). Для каждого пациента была построена гипнограмма, отмечены все эпилептиформные разряды и их длительность (рис. 2). Дальнейшая обработка позволила вычислить индекс разрядов в час; если же разряды были длительными, вычислялась также доля эпилептиформной активности (%) в каждой стадии. Полученные данные демонстрируют значительную разницу распределения генерализованных и фокальных разрядов по стадиям сна и бодрствования. В первом случае отмечается относительное равномерное распределение по стадиям сна (за исключением REM-сна). Индекс фокальных разрядов возрастает по мере увеличения глубины сна. При анализе данных, полученных у пациентов с генерализованной эпилепсией, следует учитывать, что у значительной части пациентов индекс разрядов увеличивается сразу после пробуждения. В популяции взрослых пациентов с генерализованной эпилепсией значительную часть составляют такие формы, как ЮМЭ, для которых типично по-



**Рис. 2.** Пациент с идиопатической генерализованной эпилепсией.

**A** — hypnogram with epileptiform discharges. Discharges are seen both in wakefulness and sleep with a clear increase of discharge index in sleep. **B** — discharge index per hour by sleep stage and in wakefulness. **C** — discharge duration in seconds. The highest discharge index is observed in slow-wave sleep, though discharges appear fragmented and shorter than in wakefulness

**Fig. 1.** Patient with idiopathic generalized epilepsy.

**A** — hypnogram with epileptiform discharges. Discharges are seen both in wakefulness and sleep with a clear increase of discharge index in sleep. **B** — discharge index per hour by sleep stage and in wakefulness. **C** — discharge duration in seconds. The highest discharge index is observed in slow-wave sleep, though discharges appear fragmented and shorter than in wakefulness

явление или усиление эпилептиформной активности сразу после пробуждения. Во сне индекс разрядов увеличивается, но сами они становятся более короткими, за счет чего суммарная длительность комплексов спайк–волна значительно выше в бодрствовании, чем во сне.

Приведенные на рис. 1 данные являются усредненными. За относительно равномерным распределением индекса генерализованных разрядов по стадиям стоят различные, иногда противоположные паттерны распределения. Если у одних пациентов индекс разрядов достоверно увеличивался во сне, то у других разряды возникали исключительно в бодрствовании, в том числе в периоды кратковременного ночного пробуждения, что свидетельствует о различных патофизиологических механизмах генерализованных разрядов у пациентов с ИГЭ. Исследование ЭЭГ в динамике в ходе лечения показывает корреляцию между индексом генерализованных разрядов и эффективностью терапии, тогда как индекс фокальных разрядов коррелирует с эффективностью терапии в гораздо меньшей степени.

Начиная с 1980-х гг. исследователи стали обращать внимание на определенную цикличность (с периодом до 1 мин) паттернов ЭЭГ, которая может наблюдаться во всех стадиях NREM-сна. На значительных участках ЭЭГ паттерны церебральной активации (фаза А) с определенной квазипериодичностью чередуются с паттерном деактивации (фаза В). Повторяющаяся последовательность активации–деактивации получила название циклических альтернирующих паттернов (ЦАП) сна и, в отличие классического подразделения сна на стадии, она характеризует микроструктуру сна. ЦАП могут встречаться во всех стадиях NREM-сна, перекрывая их, при этом доля ЦАП-сна составляет примерно 1/5 от общего времени сна [36]. Было высказано предположение о наличии медленных и сверхмедленных осцилляторов, которые определяют цикличность подобного рода. В исследовании пациентов с ночными фокальными моторными приступами было показано, что большинство приступов возникало в периоды ЦАП-сна, а именно в фазу активации А [6]. Некоторыми авторами ЦАП расценивается как маркер нестабильности сна [37]. В ряде работ исследовалась связь ЦАП и эпилептиформной активности. Еще в самом первом исследовании [38] у 10 пациентов с генерализованными спайк–волновыми разрядами была показана высокая вероятность возникновения разрядов в периоды ЦАП-сна, в основном в фазу активации. При ЮМЭ генерализованные эпилептиформные разряды чаще встречаются в фазу активации. Более того, в некоторых случаях разряды сами по себе способствуют появлению фазы активации, увеличивая долю ЦАП-сна и усиливая таким образом нестабильность сна. Нестабильность сна, в свою очередь, может повышать риск развития эпилептических приступов [39], как генерализованных, так и фокальных.

В 2012 году была предложена концепция «системных эпилепсий» [40]. В ее основе лежит гипотеза, что некоторые формы эпилепсии связаны с патологией специфических систем головного мозга. Это могут быть системы, кото-

рые определяют уровень сознания, контролируют и регулируют сон и бодрствование. В результате повреждения, чаще всего генетически обусловленного, система становится подверженной переходу в эпилептический режим, что проявляется клинически приступами с электрофизиологическими коррелятами в ЭЭГ. В качестве такого рода системных эпилепсий авторы предложили рассматривать абсансную эпилепсию, юношескую миоклоническую эпилепсию, доброкачественную эпилепсию с центро-темпоральными спайками, миоклонию век с абсансами (синдром Дживонса). Интересно, что эти формы являются возраст-зависимыми, при некоторых из них приступы полностью прекращаются по достижении определенного возраста. Если эпилептогенная нейронная сеть включает в себя определенные системы головного мозга, то вместо нормального ответа на внешние стимулы система переходит в эпилептический режим (рефлекторные эпилепсии). Системы, которые контролируют и регулируют сон, наиболее подвержены переходу в эпилептический режим при переходе с одного уровня сна или бодрствования на другой. При абсансной эпилепсии потенциально эпилептогенной является таламокортикальная система. Клинически приступы проявляются исключительно в бодрствовании, однако было показано, что незначительное снижение уровня бодрствования увеличивает вероятность возникновения паттерна типичного абсанса, и наоборот, внезапное внешнее активирующее воздействие может его прекратить.

Исследования ЭЭГ во сне на первый взгляд указывали на связь эпилептических разрядов и активаций. Однако более тщательный анализ, в том числе циклических альтернирующих паттернов, показал, что разряды провоцируются не самой активацией во сне, а возникают в так называемую реактивную «постактивационную» фазу медленноволновой ЭЭГ. Разряды практически не встречаются в REM-сне. В отличие от абсансной эпилепсии, ночная лобная эпилепсия клинически проявляется исключительно приступами, возникающими во сне. В подавляющем большинстве случаев приступ начинается с активации, затем обычно следует гипермоторная (гиперкинетическая) фаза. Клинически эпилептические приступы ночной лобной эпилепсии могут напоминать парасомнии – расстройства пробуждения, которые, однако являются неэпилептическими. Предлагается рассматривать наследственную ночную лобную эпилепсию как следствие дефекта холинергической восходящей активирующей системы, в результате чего возникает диссоциация между частично активированным мозгом и «спящей» дорсофронтальной корковой системой. Таким образом, абсансная эпилепсия и ночная лобная эпилепсия представляют, по мнению авторов, противоположные нарушения в системе, контролирующей сон и уровень бодрствования [41].

Концепция системных эпилепсий может оказаться чрезвычайно полезной в раскрытии патофизиологических механизмов эпилептических синдромов с различными клиническими и электрофизиологическими проявлениями в зависимости от уровня бодрствования и глубины сна.

## Список литературы/References

1. Carreño M., Fernández S. Sleep-related epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18(5): 23. DOI: 10.1007/s11940-016-0402-9. PMID: 27059342.
2. Janz D. The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. *Epilepsia* 1962; 3: 69-109. PMID: 14451274.

3. Binnie C.D., Stefan H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. *Clin Neurophysiol* 1999; 110(10): 1671-1697. PMID: 10574283.
4. Rechtschaffen A., Kales A. (eds.) A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. US De-

partment of Health, Education, and Welfare Public Health Service – NIH/NIND, 1968.

5. Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A., Quan S.F. (eds.) The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specification, 1<sup>st</sup> ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.  
6. Terzano M.G., Parrino L., Garofalo P.G. et al. Activation of partial seizures with motor signs during cyclic alternating pattern in human sleep. *Epilepsy Res* 1991; 10(2-3): 166-173. PMID: 1817956.  
7. Crespel A., Baldy-Moulinier M., Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia* 1998; 39(2): 150-157. PMID: 9577994.  
8. Bazil C.W., Walczak T.S. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1997; 38(1): 56-62. PMID: 9024184.  
9. Herman S.T., Walczak T.S., Bazil C.W. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology* 2001; 56(11): 1453-1459. DOI: 10.1212/WNL.56.11.1453. PMID: 11402100.  
10. Minecan D., Natarajan A., Marzec M., Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep* 2002; 25(8): 899-904. doi:10.1093/sleep/25.8.56 PMID: 12489898  
11. Ramgopal S., Vëndrame M., Shah A. et al. Circadian patterns of generalized tonic-clonic evolutions in pediatric epilepsy patients. *Seizure* 2012; 21(7): 535-539. DOI: 10.1016/j.seizure.2012.05.011. PMID: 22717517.  
12. Durazzo T.S., Spencer S.S., Duckrow R.B. et al. Temporal distributions of seizure occurrence from various epileptogenic regions. *Neurology* 2008; 70(15): 1265-1271. DOI: 10.1212/01.wnl.0000308938.84918.3f. PMID: 18391158.  
13. Goldenholz D.M., Rakesh K., Kapur K., et al. Different as night and day: Patterns of isolated seizures, clusters, and status epilepticus. *Epilepsia* 2018; 59(5): e73-e77. DOI: 10.1111/epi.14076. PMID: 29683201.  
14. Malow A., Bowes R.J., Ross D. Relationship of temporal lobe seizures to sleep and arousal: a combined scalp-intracranial electrode study. *Sleep* 2000; 23(2): 231-234. PMID: 10737340.  
15. Kostopoulos G.K. Spike-and-wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: the continuing development of a hypothesis. *Clin Neurophysiol* 2000; 111 (Suppl.): S27-38. PMID: 10996552.  
16. Ross J.J., Johnson L.C., Walter R.D. Spike and wave discharges during stages of sleep. *Arch Neurol* 1966; 14(4): 399-407. PMID: 4955772.  
17. Kellaway P., Frost J.D., Crawley J.W. Time modulation of spike-and-wave activity in generalized epilepsy. *Ann Neurol* 1980; 8(5): 491-500. DOI: 10.1002/ana.410080506. PMID: 7192070.  
18. Seneviratne U., Boston R.C., Cook M.J., D'Souza W.J. Characteristics of epileptiform discharge duration and interdischarge interval in genetic generalized epilepsies. *Front Neurol* 2018; 9. DOI: 10.3389/fneur.2018.00036. PMID: 29520250.  
19. Parrino L., Smerieri A., Spaggiari M.C., Terzano M.G. Cyclic alternating pattern (CAP) and epilepsy during sleep: How a physiological rhythm modulates a pathological event. *Clin Neurophysiol* 2000; 111 (Suppl. 2): 39-46. DOI: 10.1016/S1388-2457(00)00400-4. PMID: 10996553.  
20. Sato S., Dreifuss F.E., Penry J.K. The effect of sleep on spike-wave discharges in absence seizures. *Neurology* 1973; 23(12): 1335-1345. PMID: 4357115.  
21. Autret A., Lucas B., Laffont F. et al. Two distinct classifications of adult epilepsies: by time of seizures and by sensitivity of the interictal paroxysmal activities to sleep and waking. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 66(3): 211-218. PMID: 2434304.  
22. Horita H., Uchida E., Maekawa K. Circadian rhythm of regular spike-wave discharges in childhood absence epilepsy. *Brain Dev* 1991; 13(3): 200-202. PMID: 1928615.

23. Halász P., Terzano M.G., Parrino L. Spike-wave discharge and the microstructure of sleep-wake continuum in idiopathic generalised epilepsy. *Neurophysiol Clin* 2002; 32(1): 38-53. DOI: 10.1016/S0987-7053(01)00290-8. PMID: 11915485.  
24. Malow B.A., Kushwaha R., Lin X. et al. Relationship of interictal epileptiform discharges to sleep depth in partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 102(1): 20-26. PMID: 9060851.  
25. Ferrillo F., Beelke M., De Carli F. et al. Sleep-EEG modulation of interictal epileptiform discharges in adult partial epilepsy: a spectral analysis study. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(5): 916-923. PMID: 10802464.  
26. Frauscher B., Von Ellenrieder N., Ferrari-Marinho T. et al. Facilitation of epileptic activity during sleep is mediated by high amplitude slow waves. *Brain* 2015; 138(6): 1629-1641. DOI: 10.1093/brain/awv073. PMID: 25792528.  
27. Billard C., Autret A., Markabi S. et al. The influence of vigilance states on paroxysmal EEG activities and clinical seizures in children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75(3): 127-135. PMID: 1689635.  
28. Sammaritano M., Gigli G.L., Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1991; 41(2): 290-297. PMID: 1992379.  
29. Malow B.A., Lin X., Kushwaha R., Aldrich M.S. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39(12): 1309-1316. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01329.x. PMID: 9860066.  
30. Clemens Z., Janszky J., Szucs A. et al. Interictal epileptic spiking during sleep and wakefulness in mesial temporal lobe epilepsy: a comparative study of scalp and foramen ovale electrodes. *Epilepsia* 2003; 44(2): 186-192. PMID: 12558572.  
31. Clemens Z., Janszky J., Clemens B. et al. Factors affecting spiking related to sleep and wake states in temporal lobe epilepsy (TLE). *Seizure* 2005; 14(1): 52-57. DOI: 10.1016/j.seizure.2004.09.003. PMID: 15642501.  
32. Rossi G.F., Colicchio G., Pola P. Interictal epileptic activity during sleep: a stereo-EEG study in patients with partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 58(2): 97-106. PMID: 6204846.  
33. Malow B.A., Aldrich M.S. Localizing value of rapid eye movement sleep in temporal lobe epilepsy. *Sleep Med* 2000; 1(1): 57-60. PMID: 10733621.  
34. Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C.A. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol* 1971; 24(3): 242-252. PMID: 5101616.  
35. Peigneux P., Laureys S., Delbeuck X., Maquet P. Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport* 2001; 12(18): A111-124. PMID: 11742260.  
36. Terzano M.G., Mancina D., Salati M.R. et al. The cyclic alternating pattern as a physiological component of normal NREM sleep. *Sleep* 1985; 8(2): 137-145. PMID: 4012156.  
37. Parrino L., Ferri R., Bruni O., Terzano M.G. Cyclic alternating pattern (CAP): the marker of sleep instability. *Sleep Med Rev* 2012; 16(1): 27-45. DOI: 10.1016/j.smrv.2011.02.003. PMID: 21616693.  
38. Terzano M.G., Parrino L., Anelli S., Halász P. Modulation of generalized spike-and-wave discharges during sleep by cyclic alternating pattern. *Epilepsia* 1989; 30(6): 772-781. PMID: 2591344.  
39. Bonakis A., Koutroumanidis M. Epileptic discharges and phasic sleep phenomena in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(11): 2434-2445. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02110.x. PMID: 19453715.  
40. Avanzini G., Manganotti P., Meletti S. et al. The system epilepsies: a pathophysiological hypothesis. *Epilepsia* 2012; 53(5): 771-778. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03462.x. PMID: 22533642.  
41. Halász P. Are Absence Epilepsy and Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy System Epilepsies of the Sleep/Wake System? *Behav Neurol* 2015; 2015: 1-15. DOI: 10.1155/2015/231676. PMID: 26175547.

**Информация об авторах:** Брутян Амаяк Грачевич – к.м.н., зав. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Белякова-Бодина Александра Игоревна – м.н.с. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

**Information about the authors:** Amayak G. Brutyanyan, PhD., Head of Laboratory of clinical neurophysiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Alexandra I. Belyakova-Bodina, junior researcher, Laboratory of clinical neurophysiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia