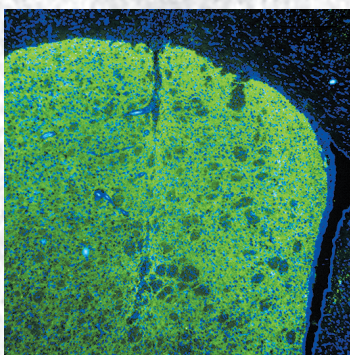
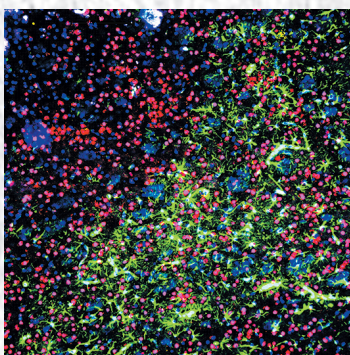


# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Том 13 №3



## **Оригинальные статьи**

---

### *Клиническая неврология*

Иммунологические показатели при болезни Паркинсона  
Нарушения мозгового кровообращения  
Приверженность к терапии после инсульта

### *Экспериментальная неврология*

Моделирование повреждения астроцитов стриатума

### **Научный обзор**

---

Фармакология цереброваскулярных расстройств  
Роль микроРНК в цереброваскулярной патологии

### **Технологии**

---

Шкала оценки состояния ареактивных пациентов  
Картирование при боковом амиотрофическом склерозе

### **Клинический разбор**

---

Хроническая ежедневная головная боль

### **История медицины и неврологии**

---

Кафедра неврологии и нейрохирургии СГМУ

### **Хроника**

---



## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пирадов М.А. — д.м.н., проф., академик 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., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Зельман В.Л. — проф., иностр. 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., академик 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 (Нижегород, Россия)

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

Пронин И.Н. — д.м.н., проф., академик РАН, ФГАН «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика 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)

Супонева Н.А. — д.м.н., 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., академик 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., академик 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., академик 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., ФГАН «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Лядов К.В. — д.м.н., проф., академик 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., академик РАН, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика 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)

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

Хаслякова 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., академик 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

Том 13 № 3 2019  
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, редактор: М.И. Лаптева, технический редактор: С.М. Сосновская.

Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4. Тел.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: 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).

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 международную реферативную базу данных Scopus, базу данных РИНЦ, систему Science Index.

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

На 1-й стр. обложки: рис. 1 С, D из статьи А.В. Ставровской и соавт. (стр. 28).

**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. – PhD (Med.), 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)

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

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

Limorskaya 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)

Skoromet 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)

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 Experimental'noy Nevrologii

Volume 13 No. 3 2019  
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, editor: M.I. Lapteva, technical editor: 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).

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 into international scientometric database Scopus, the database of RSCI, the Science Index.

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).

On the front cover: fig. 1 C, D from the article Stavrovskaya A.V. et al. (p. 28).

## В номере:

### Оригинальные статьи

#### Клиническая неврология

Кластерный анализ иммунологических показателей сыворотки крови пациентов с болезнью Паркинсона 5  
*Клюшник Т.П., Симонов А.Н., Андросова Л.В., Пономарёва Н.В., Иллариошкин С.Н.*  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Гендерные особенности нарушений мозгового кровообращения в различных возрастных группах 11  
*Максимова М.Ю., Сазонова В.Ю., Айрапетова А.С.*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины», Москва, Россия

Анализ факторов, влияющих на приверженность к терапии постинсультных больных 20  
*Боголепова А.Н., Коваленко Е.А.*  
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

#### Экспериментальная неврология

Экспериментальный паркинсонизм при моделировании повреждения астроцитов стриатума 28  
*Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Ольшанский А.С., Гуцина А.С., Ямщикова Н.Г.*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

### Научный обзор

Трансляционный потенциал экспериментальной фармакологии цереброваскулярных расстройств 34  
*Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А., Курза Е.В., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., Турилова А.И., Горбунов А.А.*  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;  
ООО «Консорциум-ПНК», Москва, Россия; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Роль микроРНК в цереброваскулярной патологии 41  
*Раскуражев А.А., Танаиян М.М.*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

### Технологии

Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (Full Outline of UnResponsiveness, FOUR): перевод и лингвокультурная адаптация русскоязычной версии 47  
*Пирадов М.А., Супонева Н.А., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Легостаева Л.А., Язева Е.Г., Юсупова Д.Г., Лулева И.Е., Домашенко М.А., Саморуков В.Ю., Зайцев А.Б., Зимин А.А., Полехина Н.В., Vinthun P., Ratchandani N.M., Ильина К.А.*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;  
ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия;  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Навигационное ТМС-картирование с сеточным алгоритмом в оценке реорганизации корковых представительств мышц при боковом амиотрофическом склерозе 55  
*Бакулин И.С., Ситицын Д.О., Пойдашева А.Г., Чернявский А.Ю., Супонева Н.А., Захарова М.Н., Пирадов М.А.*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБУН «Физико-технологический институт имени К.А. Валиева» Российской академии наук, Москва, Россия

### Клинический разбор

Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической ежедневной головной боли 63  
*Головачева В.А., Парфенов В.А.*  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Страницы истории кафедры неврологии и нейрохирургии Смоленского государственного медицинского университета (1923–2019 годы) 71  
*Павлов В.А., Маслова Н.Н.*  
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия

### Хроника

XI Всероссийский съезд неврологов и IV Конгресс Национальной ассоциации по борьбе с инсультом 76



## Table of Contents:

### Original articles

#### Clinical neurology

- Cluster analysis of immunological serum markers in patients with Parkinson's disease 5  
*Klyushnik T.P., Simonov A.N., Androsova L.V., Ponomareva N.V., Illarionov S.N.*  
*Research Center for Mental Health, Moscow, Russia; Federal State Funded Research Institution, Research Center of Neurology, Moscow, Russia*
- 

- Gender features in cerebrovascular disorders in different age groups 11  
*Maximova M.Yu., Sazonova V.Yu., Ayrapetova A.S.*  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia; National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia*
- 

- Analysis of factors affecting adherence to treatment in post-stroke patients 20  
*Bogolepova A.N., Kovalenko E.A.*  
*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia*
- 

#### Experimental neurology

- Experimental parkinsonism in modeling striatal astrocyte damage 28  
*Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Ol'shansky A.S., Gushchina A.S., Yamshchikova N.G.*  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*
- 

### Reviews

- The translational potential of experimental pharmacology for cerebrovascular disorders 34  
*Mirzoiyan R.S., Gan'shina T.S., Kim G.A., Kurza E.V., Maslennikov D.V., Kurdyumov I.N., Turilova A.I., Gorbunov A.A.*  
*Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia; Consortium-PIK LLC, Moscow, Russia;  
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia*
- 

- The role of micro-RNA in cerebrovascular disease 41  
*Raskurazhev A.A., Tanashyan M.M.*  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*
- 

### Technologies

- Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) scale: translation and linguistic and cultural adaptation of the Russian language version 47  
*Piradov M.A., Suponeva N.A., Ryabinkina Yu.V., Sergeev D.V., Legostayeva L.A., Yazeva E.G., Yusupova D.G., Luneva I.E., Domashenko M.A., Samorukov V.Yu., Zaytsev A.B., Zimin A.A., Polekhina N.V., Bundhun P., Ramchandani N.M., Ilyina K.A.*  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia; S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;  
Sechenov Moscow First State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;  
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*
- 

- Navigated TMS mapping using the grid-based algorithm to evaluate the reorganization of cortical muscle representation in amyotrophic lateral sclerosis 55  
*Bakulin I.S., Sinityn D.O., Poydasheva A.G., Chernyavsky A.Yu., Suponeva N.A., Zakharova M.N., Piradov M.A.*  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia; K.A. Valiev Institute of Physics and Technology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*
- 

### Clinical analysis

- Cognitive behavioural therapy in the treatment of chronic daily headache 63  
*Golovacheva V.A., Parfenov V.A.*  
*Sechenov Moscow First State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia*
- 

- History of the Department of neurology and neurosurgery of the Smolensk State Medical University (1923–2018) 71  
*Pavlov V.A., Maslova N.N.*  
*Smolensk State Medical University*
- 

### Chronicle

- XI All-Russian Congress of Neurologists and IV Congress of the National Association for the Control of Stroke 76
-

# Кластерный анализ иммунологических показателей сыворотки крови пациентов с болезнью Паркинсона

Т.П. Ключник<sup>1</sup>, А.Н. Симонов<sup>1</sup>, Л.В. Андросова<sup>1</sup>, Н.В. Пономарёва<sup>2</sup>, С.Н. Иллариошкин<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

**Введение.** Исследование биологических особенностей пациентов, в том числе их иммунных реакций, в рамках отдельных нозологических форм является важным шагом в направлении персонализированной диагностики и лечения. Особый интерес в этом плане представляет болезнь Паркинсона (БП) как одно из наиболее распространенных возрастзависимых нейродегенеративных заболеваний.

**Целью** исследования явилось определение иммунофенотипов пациентов с БП при помощи кластерного анализа.

**Материалы и методы.** Объектом математического анализа служила база данных 46 пациентов с БП. В качестве классифицирующих признаков использовали уровень функционально связанных воспалительных маркеров: энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональная активность  $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha 1$ -ПИ), уровень аутоантител к S-100b и основного белка миелина.

**Результаты.** Использование нескольких алгоритмов кластерного анализа данных позволило получить для анализируемых иммунологических маркеров устойчивые решения из двух кластеров. Для пациентов 1-го кластера характерен высокий уровень активности ЛЭ и низкий уровень функциональной активности  $\alpha 1$ -ПИ, что свидетельствует о недостаточности антипротеолитической емкости сыворотки крови и является неблагоприятным прогностическим фактором в плане дальнейшего развертывания в ткани мозга патологического процесса, ассоциированного с воспалением. Для пациентов 2-го кластера характерно повышение в сыворотке крови функциональной активности  $\alpha 1$ -ПИ, уровня аутоантител к S-100b и снижение активности ЛЭ по сравнению с 1-м кластером, что свидетельствует о дисрегуляции воспалительной реакции, связанной с недостаточной дегрануляционной активностью нейтрофилов, а повышенный уровень аутоантител к нейроантигену S100b характеризует наиболее тяжёлые поражения нервной системы.

**Заключение.** Результаты кластерного анализа позволили выделить два иммунофенотипа у пациентов с БП, что свидетельствует о том, что фенотипически сходная картина может определяться различными спектрами иммунных показателей. Полученные данные послужат основой для разработки иммунологического подхода к персонализированной диагностике и терапии.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, кластерный анализ, лейкоцитарная эластаза,  $\alpha 1$ -протеиназный ингибитор, аутоантитела к S-100b и основному белку миелина.

**Адрес для корреспонденции:** 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34. ФГБНУ НЦПЗ. E-mail: simonov1951@rambler.ru. Симонов А.Н.

**Для цитирования:** Ключник Т.П., Симонов А.Н., Андросова Л.В., Пономарёва Н.В., Иллариошкин С.Н. Кластерный анализ иммунологических показателей сыворотки крови пациентов с болезнью Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(3): 5–10.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.1

## Cluster analysis of immunological serum markers in patients with Parkinson's disease

Tatyana P. Klyushnik<sup>1</sup>, Anatoly N. Simonov<sup>1</sup>, Lyubov V. Androsova<sup>1</sup>, Natalia V. Ponomareva<sup>2</sup>, Sergey N. Illarioshkin<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Introduction.** The study of patients' biological features, including their immune responses, in specific diseases, is an important step towards personalized diagnosis and treatment. Parkinson's disease (PD) is thus of particular interest as one of the most common age-related neurodegenerative diseases.

**Study aim** – to determine the immunophenotypes of patients with PD using cluster analysis.

**Materials and methods.** Mathematical analysis was conducted on a database of 46 patients with PD. The levels of the following functionally related inflammatory markers were used as the classification characteristics: the enzymatic activity of leukocyte elastase (LE), the functional activity of  $\alpha 1$ -proteinase inhibitor ( $\alpha 1$ -PI), the auto-antibody levels to S-100b and myelin basic protein.

**Results.** Based on the immunological markers, the use of multiple algorithms in the cluster analysis of the PD database allowed to obtain two consistent clusters. The patients in cluster 1 were characterized by a high level of LE activity and a low level of functional  $\alpha 1$ -PI activity, which indicates insufficient serum antiproteolytic capacity and is an unfavourable prognostic indicator for further development of the inflammation-associated pathological process in the brain tissue. The patients in cluster 2 were characterized by increased functional  $\alpha 1$ -PI activity in the serum, increased S-100b antibody levels and a decreased LE activity as compared



with cluster 1, which indicates dysregulation of the inflammatory response, associated with insufficient neutrophil degranulation, whereas elevated autoantibody levels to the neural antigen S100b characterize the most severe lesions in the nervous system.

**Conclusion.** The results of the cluster analysis enable the identification of two immunophenotypes in patients with PD, indicating that a phenotypically similar presentation can be due to a different spectrum of immune markers. The obtained data will serve as a basis for development of an immunological approach to personalized diagnosis and treatment.

**Keywords:** Parkinson's disease, cluster analysis, leukocyte elastase,  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor, autoantibodies to S-100b and myelin basic protein.

**For correspondence:** 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 34. Research Center for Mental Health. E-mail: simonov1951@rambler.ru. Simonov A.N.

**For citation:** Klyushnik T.P., Simonov A.N., Androsova L.V., Ponomareva N.V., Illarionov S.N. [Cluster analysis of immunological serum markers in patients with Parkinson's disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(3): 5–10. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.1

## Введение

Нейродегенеративные заболевания — чрезвычайно гетерогенная группа относительно медленно развивающихся болезней с преимущественным поражением серого вещества центральной нервной системы, в большинстве случаев характеризующихся образованием аномальных клеточных и/или внеклеточных включений (депозитов) с последующей гибелью нейронов по механизму апоптоза [1–2]. Для большинства нейродегенеративных заболеваний отсутствуют радикальные методы лечения, которые позволили бы остановить патологический процесс и тем более обеспечить полное восстановление. Поэтому ранняя диагностика заболеваний и своевременное начатое лечение играют важнейшую роль в возможности повлиять на ход заболевания и улучшить качество жизни больного.

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой нейродегенеративное заболевание, которое особенно распространено у лиц старше 60 лет. Ведущими двигательными симптомами БП являются гипокинезия, тремор покоя и мышечная ригидность, обусловленные гибелью дофаминергических пигментированных нейронов компактной части черной субстанции в ножках мозга, дегенерацией дофаминергического nigrostriatalного пути, депонированием в черной субстанции ионов железа в высоких концентрациях [3–5]. БП характеризуется накоплением в клетках мозга  $\alpha$ -синуклеина и с патохимической точки зрения относится к группе синуклеинопатий [6–9].

В последние годы получены экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о вовлеченности воспаления в патогенез нейродегенеративных заболеваний, в частности в патогенез БП [6, 10, 11]. Воспалительные реакции являются многокомпонентными, и в их разветвлении принимают участие разнообразные молекулы. Прежде всего, это медиаторные молекулы — провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 и TNF- $\alpha$  [12, 13]. Их роль заключается в передаче сигналов между клетками. В воспалении также принимают участие острофазные белки, к которым относится С-реактивный белок, и транспортные белки: альбумин, церулоплазмин, трансферрин. Отдельные классы острофазных белков составляют ингибиторы протеаз:  $\alpha$ 1-протеазный ингибитор ( $\alpha$ 1-ПИ),  $\alpha$ 1-макроглобулин, а также факторы свертывания крови и фибринолиза (фибриноген), комплемент. Цитокининдуцированный синтез острофазных белков происходит в печени, данные белки участвуют в осуществлении комплекса реакций, направленных на удаление повреждающего фактора, локализацию очага повреждения, восстановление нарушенной

структуры и функции. Ряд белков острой фазы ( $\alpha$ 1-анти-трипсин, антихимотрипсин,  $\alpha$ 2-макроглобулин) обладают антипротеазной активностью. Их важная функция состоит в ингибировании активности протеаз, поступающих из гранулоцитов в воспалительные экссудаты. Эти протеазы, среди которых лейкоцитарная эластаза (ЛЭ), могут быть отнесены к третьей группе молекул, принимающих участие в воспалении. Их роль заключается в увеличении проницаемости сосудистой стенки (в случае заболеваний мозга — сосудов гематоэнцефалического барьера) для проникновения фагоцитов в очаг воспаления [14]. При этом в качестве биологических маркеров БП, ассоциированных с воспалением, могут рассматриваться не только «классические» медиаторы воспаления — цитокины, но и белки азурофильных гранул нейтрофилов, в первую очередь ЛЭ.

**Целью** данного исследования явилось определение ряда воспалительных (активность ЛЭ,  $\alpha$ 1-ПИ) и аутоиммунных (аутоантитела к S-100b и основному белку миелина) маркеров в сыворотке крови пациентов с БП, а также кластерный анализ этих иммунологических показателей для выявления отдельных иммунофенотипов.

## Материалы и методы

В обследование были включены 46 пациентов с БП (12 мужчин и 34 женщины) в возрасте  $58,3 \pm 10,6$  года (39–78 лет), проходившие лечение в ФГБНУ НЦН. Диагноз ставился на основании стандартных международных критериев «Критерии банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании» (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank)<sup>1</sup>. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБНУ НЦН.

Имунологические показатели определяли в сыворотке периферической крови, забор которой осуществляли из вены в сухую пробирку в тот же день, когда проводилось нейрофизиологическое обследование. Форменные элементы осаждали центрифугированием при 750g в течение 15 мин при 22°C, затем отбирали сыворотку, которая использовалась для анализа сразу после получения либо хранилась при +2–8°C не более суток или в замороженном состоянии при температуре от –18 до –24°C в течение месяца до проведения анализа.

Энзиматическую активность ЛЭ определяли ферментативным спектрофотометрическим методом с использованием специфического субстрата N-терт-бутоксикарбонил-аланин- $\beta$ -нитрофенилового эфира и оценивали в нмоль/мин $\times$ мл; чувствительность метода 40 нмоль/мин $\times$ мл [15].

<sup>1</sup> URL: <https://www.parkinsons.org.uk/professionals/resources>

Функциональную активность  $\alpha 1$ -ПИ определяли спектрофотометрическим методом и оценивали в ИЕ/мл (ингибиторные единицы/мл); чувствительность метода 5 ИЕ/мл [16].

Уровень аутоантител к нейроантигенам S100b и основному белку миелина в сыворотке крови определяли методом стандартного твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) и оценивали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.).

Статистическую обработку данных осуществляли в лаборатории доказательной медицины и биostatистики ФГБНУ НЦПЗ. В качестве основного подхода для выявления иммунофенотипов в изучаемой базе использовали кластерный анализ: иерархический агломеративный метод и итерационный алгоритм k-средних [17–19]. Проблему неоднородности единиц измерения признаков решали при помощи предварительной стандартизации переменных с вычислением стандартизованного вклада (Z-вклада) по формуле:

$$Z_i = \frac{x_i - \bar{x}}{\sigma},$$

где  $x_i$  — значение данного наблюдения;  $\bar{x}$  — среднее;  $\sigma$  — стандартное отклонение.

В качестве основных статистических программ использовали Rv.3.2.4 и STATAv.12.1.

#### Уровень функционально связанных воспалительных маркеров в норме и у пациентов с БП

Levels of the functionally related inflammatory markers in healthy people and in PD patients

Группа / Group	n	Показатель / Indicator	ЛЭ, нмоль/мин×мл / LE, nmol/min×ml	$\alpha 1$ -ПИ, ИЕ/мл / $\alpha 1$ -PI, IU/ml	Аутоантитела, ед. опт. пл. / Autoantibodies, optimal area units	
					к S100b / to S100b	к основному белку миелина / to myelin basic protein
Норма / Healthy controls [20]	80	M	213,0	33,5	0,68	0,73
		Q1	196,8	30,2	0,61	0,62
		Q3	229,6	36,7	0,75	0,81
Все пациенты с БП / All patients with PD	46	Me	236,6	33,5	0,74	0,72
		Q1	205,2	30,2	0,65	0,61
		Q3	256,2	36,7	0,84	0,89
		Min	157,7	17,2	0,4	0,5
		Max	332,6	66,5	1,13	1,27
Кластер 1 / Cluster 1	12	M	262,71	28,77	0,65	0,76
		Me	253,0	26,65	0,69	0,71
		$\sigma$	31,32	10,16	0,14	0,19
		Min	218,20	17,20	0,40	0,51
		Max	330,50	54,50	0,81	1,08
Кластер 2 / Cluster 2	34	M	228,57	47,75	0,77	0,76
		Me	227,90	46,90	0,78	0,73
		$\sigma$	37,95	9,43	0,15	0,19
		Min	157,70	25,90	0,50	0,50
		Max	332,60	66,50	1,13	1,27

Примечание. M — среднее; Me — медиана; Q1 — 25% квартиль; Q3 — 75% квартиль;  $\sigma$  — стандартное отклонение; Min — минимум; Max — максимум.  
Note. M — mean; Me — median; Q1 — 25% quartile; Q3 — 75% quartile;  $\sigma$  — standard deviation; Min — minimum; Max — maximum.

#### Результаты

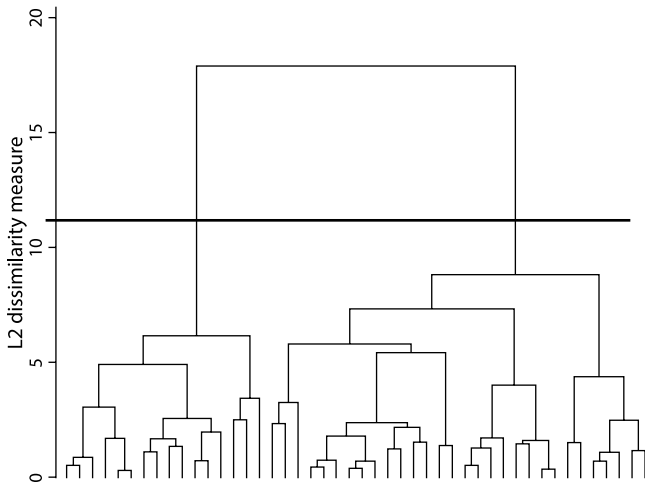
У пациентов с БП наблюдалась значительная активация иммунной системы (таблица), характеризующаяся повышением активности маркеров воспаления и уровня аутоантител к нейроантигенам в значительной части наблюдений (33%). Вместе с тем исследуемые иммунобиохимические показатели пациентов с БП имели весьма широкий разброс данных.

На дендрограмме (рис. 1) представлены все кластеры, полученные в процессе работы алгоритма кластеризации, а также их вложенность относительно друг друга. Горизонтальная линия обрезает дендрограмму на уровне максимального разделения кластеров, выделяя два кластера.

Итерационный метод k-средних основан на минимизации суммарного квадратичного отклонения точек кластеров от центров этих кластеров. При этом число кластеров неизвестно, и его необходимо задать. В данном случае на основе визуального анализа дендограммы число кластеров полагается равным 2. Основные характеристики кластеров, полученных по методу k-средних, приведены в таблице.

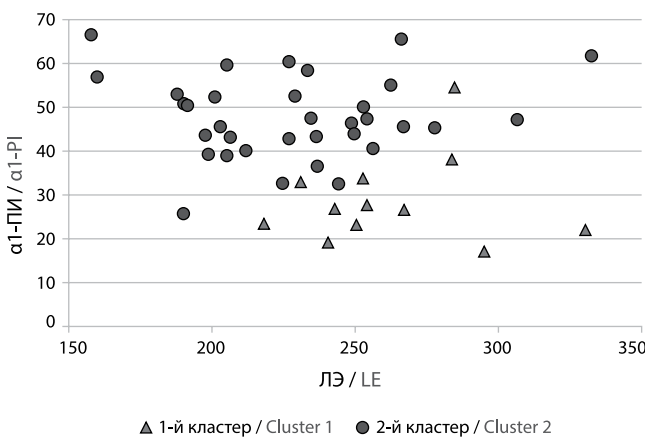
Для оценки различий полученных кластеров использовали многомерный аналог теста Стьюдента — критерий Хотеллинга. Полученное на основе данных значение критерия Хотеллинга оказалась равным 109,32, что соответствует достигнутому уровню значимости  $p$ -value=2,8E-21. Такое





**Рис. 1. Дендрограмма иерархической классификации пациентов.**  
По оси абсцисс — объединяемые объекты, по оси ординат — близость кластеров

**Fig. 1. Tree diagram of the hierarchical classification of patients.**  
X-axis — grouped objects, Y-axis — cluster proximity



**Рис. 2. Распределение кластеров в координатах ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ**

**Fig. 2. Cluster distribution in LE and  $\alpha 1$ -PI coordinates**

значение  $p$ -value намного меньше выбранного уровня значимости  $\alpha=0,05$ , поэтому нулевую гипотезу об отсутствии различий в исследуемых группах по совокупности их признаков (ЛЭ,  $\alpha 1$ -ПИ, аутоантитела к S-100b, основному белку миелина) необходимо отвергнуть.

Пациенты распределились на два неравных кластера (рис. 2): в 1-й кластер вошли 12 человек (4 мужчин и 8 женщин), во 2-й — 34 человека (8 мужчин и 26 женщин). По возрасту пациенты в этих группах не различались ( $p=0,466$ ). Такое распределение пациентов по кластерам позволило сравнить их иммунобиохимические показатели.

Наиболее существенные различия касались соотношения ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ, отражающего протеазно-ингибиторный дисбаланс. Для пациентов 1-го кластера был характерен высокий уровень протеолитической активности ЛЭ и низкий уровень функциональной активности  $\alpha 1$ -ПИ. Средний коэффициент соотношения активности ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ для 1-го кластера составляет 9,5, для контрольной группы (норма в таблице) — 6,3. Второй кластер, напротив, характеризуется

значительным повышением функциональной активности  $\alpha 1$ -ПИ по сравнению с контролем, при этом функциональная активность ЛЭ остается в контрольном диапазоне. Средний коэффициент соотношения активности ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ для 2-го кластера — 4,8. Таким образом, для пациентов, составляющих 1-й кластер, средний коэффициент смещен вправо, а для пациентов 2-го кластера — влево по отношению к контрольному диапазону. Смещение вправо свидетельствует о преобладании протеолитических реакций и высокой функциональной активности нейтрофилов в ходе развертывания воспалительной реакции. Смещение этого коэффициента влево (на фоне высокого уровня активации иммунной системы, включая присоединение аутоиммунного компонента) свидетельствует о сниженной дегрануляционной активности нейтрофилов. Можно предположить, что недостаточная дегрануляционная активность нейтрофилов является фактором, определяющим те или иные осложнения воспалительного процесса.

## Обсуждение

В настоящей работе путем использования нескольких алгоритмов кластерного анализа экспериментальных данных получены устойчивые решения (совпадение кластеров, вывлеченных разными методами, более чем на 70%) из двух кластеров для анализируемых иммунологических маркеров у пациентов с таким распространенным и социально значимым нейродегенеративным заболеванием, как БП.

Этот результат позволяет выдвинуть гипотезу о существовании в группе обследованных пациентов с БП двух иммунофенотипов, а также попытаться интерпретировать результаты кластерного анализа с биологических позиций. Выявленные иммунофенотипы характеризуются различными соотношениями активности ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ, и эта вариативность определяется различной активностью ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ. Функциональная роль  $\alpha 1$ -ПИ заключается в ингибировании активности протеаз, в первую очередь ЛЭ, что ограничивает ее деструктивный потенциал. Повышение активности ЛЭ в крови в ходе развития воспалительного ответа является результатом дегрануляции активированных нейтрофилов — главного клеточного компонента врожденного иммунитета. Имеются также данные о том, что при воспалении активированные нейтрофилы участвуют в механизмах адаптивных иммунных реакций, модулируя иммунный ответ не только на экзогенные, но и на эндогенные стимулы, к числу которых относятся продукты нейродегенерации, комплексы антиген-антитело и др. [21–24].

Таким образом, в ходе развития иммунного ответа на тот или иной патологический стимул повышается уровень как острофазных белков и других медиаторных молекул, так и секреторных белков нейтрофилов, к которым относится ЛЭ. Важнейшая роль ЛЭ заключается не только в увеличении проницаемости сосудов, но и в контроле функций различных клеток, вовлекаемых в процессы свертывания крови, воспаления, репарации тканей и синтеза специфических антител [25–27].

В настоящем исследовании выявлены два устойчивых кластера в рамках БП, отражающие различные соотношения анализируемых иммунных маркеров. В рамках 1-го кластера для пациентов с БП характерен высокий уровень активности ЛЭ и низкий уровень функциональной активности  $\alpha 1$ -ПИ, что свидетельствует о недостаточности антипротео-

литической емкости сыворотки крови и является неблагоприятным прогностическим фактором в плане дальнейшего разветвления воспалительного процесса. В рамках 2-го кластера характерно повышение в сыворотке крови пациентов с БП функциональной активности  $\alpha 1$ -ПИ, уровня аутоантител к  $\delta$ -100b и снижение активности ЛЭ по сравнению с 1-м кластером. Это свидетельствует о недостаточной дегрануляционной активности нейтрофилов на фоне значительной активации иммунной системы, включая присоединение аутоиммунного компонента, который характеризует наиболее тяжелые поражения нервной системы [28].

Следующим шагом предполагается анализ особенностей клинического состояния пациентов с БП во взаимосвязи с выявленными иммунофенотипами, результаты которого могут иметь большое значение для совершенствования диагностики и терапии БП.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**  
*The authors declare there is no conflict of interest.*  
**Работа поддержана программой Президиума РАН.**  
*The work is supported by the Program of the Presidium of the Russian Academy of Sciences.*

## Список литературы

- Sita G., Hrelia P., Tarozzi A., Morroni F. Isothiocyanates are promising compounds against oxidative stress, neuroinflammation and cell death that may benefit neurodegeneration in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii: E1454. DOI: 10.3390/ijms17091454. PMID: 27598127.
- Xu L., He D., Bai Y. Microglia-mediated inflammation and neurodegenerative disease. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 6709–6715. DOI: 10.1007/s12035-015-9593-4. PMID: 26659872.
- Del-Bel E., Bortolanza M., Dos-Santos-Pereira M. et al. L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Are neuroinflammation and astrocytes key elements? *Synapse* 2016; 70: 479–500. DOI: 10.1002/syn.21941. PMID: 27618286.
- De Virgilio A., Greco A., Fabbri G. et al. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 1005–1011. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.022. PMID: 27497913.
- Zhou S., Du X., Xie J., Wang J. Interleukin-6 regulates iron-related proteins through c-Jun N-terminal kinase activation in BV2 microglial cell lines. *PLoS One* 2017; 12: e0180464. DOI: 10.1371/journal.pone.0180464. PMID: 28672025.
- Chen L., Mo M., Li G. et al. The biomarkers of immune dysregulation and inflammation response in Parkinson disease. *Transl Neurodegener* 2016; 5: 16. DOI: 10.1186/s40035-016-0063-3. PMID: 27570618.
- Dzanko N., Gysbers A., Perera G. et al. Toll-like receptor 2 is increased in neurons in Parkinson's disease brain and may contribute to alpha-synuclein pathology. *Acta Neuropathol* 2017; 133: 303–319. DOI: 10.1007/s00401-016-1648-8. PMID: 27888296.
- Wang W., Nguyen L.T., Burlak C. et al. Caspase-1 causes truncation and aggregation of the Parkinson's disease-associated protein  $\alpha$ -synuclein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 9587–9592. DOI: 10.1073/pnas.1610099113. PMID: 27482083.
- Zhang G., Xia Y., Wan F. et al. New perspectives on roles of alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 370. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00370. PMID: 30524265.
- Ransohoff R.M. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science* 2016; 353: 777–783. DOI: 10.1126/science.aag2590. PMID: 27540165.
- Kustrimovic N., Marino F., Cosentino M. Peripheral immunity, immunoaing and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Curr Med Chem* 2018. DOI: 10.2174/0929867325666181009161048. PMID: 30306855.
- Alam Q., Alam M.Z., Mushtaq G. et al. Inflammatory process in Alzheimer's and Parkinson's diseases: central role of cytokines. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 541–548. PMID: 26601965.
- Kim R., Kim H.J., Kim A. et al. Peripheral blood inflammatory markers in early Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2018; 58: 30–33. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.10.079. PMID: 30454693.
- Клюшник Т.П., Андросова Л.В., Михайлова Н.М. и др. Системные воспалительные маркеры при возрастном когнитивном снижении и болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017; 117(7): 74–79. DOI: 10.17116/jnevro20171177174-79. PMID: 28805765.
- Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным  $\alpha 1$ -протеиназным ингибитором по её энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопросы медицинской химии* 1994; 40(3): 20–25.
- Нартикова В.Ф., Пашкина Т.С. Унифицированный метод определения активности альфа-1-антитрипсина и альфа-2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. *Вопросы медицинской химии* 1979; 25(4): 494–499.
- Дюрэн Б., Оделл П. *Кластерный анализ*. М., 1977. 128 с.
- Айвазян С.А., Бухштабер В.М., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика: классификация и снижение размерности. М., 1989. 607 с.
- Шитиков В.К., Маститский С.Э. Классификация, регрессия, и другие алгоритмы DataMining с использованием R [Электронный ресурс]. 2017. URL: <https://github.com/ranalytics/data-mining>
- Клюшник Т.П., Андросова Л.В., Зозуля С.А. и др. Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии* 2018; 2(99): 64–69. DOI: 10.26617/1810-3111-2018-2(99)-64-69.

## References

- Sita G., Hrelia P., Tarozzi A., Morroni F. Isothiocyanates are promising compounds against oxidative stress, neuroinflammation and cell death that may benefit neurodegeneration in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii: E1454. DOI: 10.3390/ijms17091454. PMID: 27598127.
- Xu L., He D., Bai Y. Microglia-mediated inflammation and neurodegenerative disease. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 6709–6715. DOI: 10.1007/s12035-015-9593-4. PMID: 26659872.
- Del-Bel E., Bortolanza M., Dos-Santos-Pereira M. et al. L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Are neuroinflammation and astrocytes key elements? *Synapse* 2016; 70: 479–500. DOI: 10.1002/syn.21941. PMID: 27618286.
- De Virgilio A., Greco A., Fabbri G. et al. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 1005–1011. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.022. PMID: 27497913.
- Zhou S., Du X., Xie J., Wang J. Interleukin-6 regulates iron-related proteins through c-Jun N-terminal kinase activation in BV2 microglial cell lines. *PLoS One* 2017; 12: e0180464. DOI: 10.1371/journal.pone.0180464. PMID: 28672025.
- Chen L., Mo M., Li G. et al. The biomarkers of immune dysregulation and inflammation response in Parkinson disease. *Transl Neurodegener* 2016; 5: 16. DOI: 10.1186/s40035-016-0063-3. PMID: 27570618.
- Dzanko N., Gysbers A., Perera G. et al. Toll-like receptor 2 is increased in neurons in Parkinson's disease brain and may contribute to alpha-synuclein pathology. *Acta Neuropathol* 2017; 133: 303–319. DOI: 10.1007/s00401-016-1648-8. PMID: 27888296.
- Wang W., Nguyen L.T., Burlak C. et al. Caspase-1 causes truncation and aggregation of the Parkinson's disease-associated protein  $\alpha$ -synuclein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 9587–9592. DOI: 10.1073/pnas.1610099113. PMID: 27482083.
- Zhang G., Xia Y., Wan F. et al. New perspectives on roles of alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 370. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00370. PMID: 30524265.
- Ransohoff R.M. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science* 2016; 353: 777–783. DOI: 10.1126/science.aag2590. PMID: 27540165.
- Kustrimovic N., Marino F., Cosentino M. Peripheral immunity, immunoaing and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Curr Med Chem* 2018. DOI: 10.2174/0929867325666181009161048. PMID: 30306855.
- Alam Q., Alam M.Z., Mushtaq G. et al. Inflammatory process in Alzheimer's and Parkinson's diseases: central role of cytokines. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 541–548. PMID: 26601965.
- Kim R., Kim H.J., Kim A. et al. Peripheral blood inflammatory markers in early Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2018; 58: 30–33. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.10.079. PMID: 30454693.
- Klyushnik T.P., Androsova L.V., Mikhaylova N.M. et al. [Systemic inflammatory markers in age-associated cognitive impairment and Alzheimer's disease]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2017; 117(7): 74–79. DOI: 10.17116/jnevro20171177174-79. PMID: 28805765. (In Russ.)
- Dotsenko V.L., Neshkova E.A., Yarova G.A. [Detection of leukocyte elastase from complex with plasma  $\alpha 1$ -proteinase inhibitor by its enzymatic activity with a synthetic substrate]. *Voprosy meditsinskoy khimii* 1994; 40(3): 20–25. (In Russ.)
- Nartikova V.F., Pashkina T.S. [A unified method for assay of alpha-1-antitrypsin and alpha-2-macroglobulin activity in human serum (plasma)]. *Voprosy meditsinskoy khimii* 1979; 25(4): 494–499. (In Russ.)
- Dyuran B., Odell P. [Cluster Analysis]. Moscow, 1977. 128 p. (In Russ.)
- Aivazyan S.A., Bukhshtaber V.M., Enyukov I.S., Meshalkin L.D. [Applied Statistics: Classification and Dimension Reduction]. Moscow, 1989. 607 p. (In Russ.)
- Shitikov V.K., Mastitsky S.E. [Classification, regression, and other data mining algorithms using R] [Electronic resource]. 2017. URL: <https://github.com/ranalytics/data-mining> (In Russ.)
- Klyushnik T.P., Androsova L.V., Zozulya S.A. et al. [Comparative analysis of inflammatory markers in endogenous and non-psychotic mental disorders]. *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii* 2018; 2(99): 64–69. (In Russ.)



21. Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 519–531. DOI: 10.1038/nri3024. PMID: 21785456.
22. Kolaczowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 159–175. DOI: 10.1038/nri3399. PMID: 23435331.
23. Mayadas T.N., Cullere X., Lowell C.A. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 181–218. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-164023. PMID 24050624.
24. Hampton H.R., Chtanova T. The lymph node neutrophil. *Semin Immunol* 2016; 28: 129–136. DOI: 10.1016/j.smim.2016.03.008. PMID: 27025975.
25. Pham C.T. Neutrophil serine proteases fine-tune the inflammatory response. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 1317–1333. DOI: 10.1016/j.biocel.2007.11.008. PMID: 18180196.
26. Кравцов А.Л., Шмелькова Т.П. Секреторная дегрануляция нейтрофилов как триггер воспаления и регулятор иммунного ответа: роль сериновых лейкоцитарных протеаз и протеолитически активируемых рецепторов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2011; 1(56): 79–87.
27. Симонов А.Н., Ключник Т.П., Андросова Л.В. и др. Кластерный анализ воспалительных маркеров при расстройствах адаптации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018; 118(7): 59–66. DOI: 10.17116/jnevro20181187159. PMID: 30132459.
28. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В. и др. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-Иммуно-Тест»). М., 2016. 32 с.
21. Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 519–531. DOI: 10.1038/nri3024. PMID: 21785456.
22. Kolaczowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 159–175. DOI: 10.1038/nri3399. PMID: 23435331.
23. Mayadas T.N., Cullere X., Lowell C.A. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 181–218. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-164023. PMID 24050624.
24. Hampton H.R., Chtanova T. The lymph node neutrophil. *Semin Immunol* 2016; 28: 129–136. DOI: 10.1016/j.smim.2016.03.008. PMID: 27025975.
25. Pham C.T. Neutrophil serine proteases fine-tune the inflammatory response. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 1317–1333. DOI: 10.1016/j.biocel.2007.11.008. PMID: 18180196.
26. Kravtsov A.L., Shmel'kova T.P. [Secretory neutrophil degranulation as a trigger for inflammation and an immune response regulator: the role of serine leukocyte proteases and proteolytically activated receptors]. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika* 2011; 1(56): 79–87. (In Russ.)
27. Simonov A.N., Klyushnik T.P., Androsova L.V. et al. [Cluster analysis of inflammatory markers in disorders of adaptation]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* 2018; 118(7): 59–66 (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20181187159. PMID: 30132459.
28. Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Androsova L.V. et al. [Laboratory diagnostics in monitoring patients with endogenous psychosis (“Neuro-Immuno-Test”). Moscow, 2016. 32 p. (In Russ.)

Поступила 09.04.2019  
Принята в печать 15.05.2019

Received 09.04.2019  
Accepted 15.05.2019

**Информация об авторах:** Ключник Татьяна Павловна — д.м.н., проф., директор Центра, рук. лаб. нейроиммунологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;  
Симонов Анатолий Никифорович — к.б.н., рук. лаб. доказательной медицины и биostatистики ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;  
Андросова Любовь Васильевна — к.б.н., в.н.с. лаб. нейроиммунологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;  
Пономарёва Наталья Васильевна — д.м.н., зав. лаб. возрастной физиологии мозга и нейрокибернетики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Иллариошкин Сергей Николаевич — д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Tatyana P. Klyushnik, D. Sci. (Med.), Prof., Director of the Center, Head of the Laboratory of neuroimmunology, Mental Health Research Center, Moscow, Russia;  
Anatoly N. Simonov, PhD (Biol.), Head of the Laboratory of evidence-based medicine and biostatistics, Mental Health Research Center, Moscow, Russia;  
Lyubov V. Androsova, PhD (Biol.), leading researcher, Laboratory of neuroimmunology, Mental Health Research Center, Moscow, Russia;  
Natalia V. Ponomareva, D. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of developmental physiology of the brain and neurocybernetics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Sergey N. Illarioshkin, D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of science, Head of the Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

# Гендерные особенности нарушений мозгового кровообращения в различных возрастных группах

М.Ю. Максимова<sup>1</sup>, В.Ю. Сазонова<sup>2</sup>, А.С. Айрапетова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины», Москва, Россия

**Введение.** В основе современной концепции причин ишемического инсульта (ИИ) лежат многочисленные исследования патогенеза ИИ. Первостепенное значение в развитии нарушений мозгового кровообращения (НМК) занимают факторы риска.

**Цель исследования** — изучить представленность факторов риска развития НМК и причины ИИ в бассейне внутренней сонной артерии с учетом гендерных особенностей в различных возрастных группах.

**Материал и методы.** Обследовали 331 (47,7%) мужчин и 363 (52,3%) женщин в возрасте 25–89 лет с хроническими формами НМК и ИИ в бассейне внутренней сонной артерии. Среди 279 пациентов с ИИ в бассейне внутренней сонной артерии было 57,7% мужчин и 42,3% женщин. Большая часть пациентов с ИИ, как среди мужчин 72 (57,6%), так и среди женщин 53 (42,4%), относилась к возрастной группе 60–74 года.

**Результаты.** У мужчин чаще, чем у женщин, встречались артериальная гипертония (64,4% против 49,6%;  $p < 0,001$ ), транзиторные ишемические атаки (16,6% против 8,6%;  $p = 0,002$ ) и ИИ (14,5% против 9,1%;  $p = 0,033$ ) в анамнезе, ишемическая болезнь сердца (постинфарктный кардиосклероз) (13,9% против 7,2%;  $p = 0,004$ ), курение (42,3% против 20,2%;  $p < 0,001$ ), чрезмерное потребление алкоголя (14,8% против 2,5%;  $p < 0,001$ ). Среди мужчин чаще, чем среди женщин, возникал атеротромботический инсульт (38,1% против 21,2%;  $p = 0,003$ ). У женщин чаще, чем у мужчин, наблюдался кардиогенный эмболический инсульт (39,0% против 21,9%;  $p = 0,002$ ) и инсульт, обусловленный диссекцией стенки внутренней сонной артерии (6,8% против 1,3%;  $p = 0,020$ ). В возрастной группе 60–74 года у мужчин чаще встречался атеротромботический инсульт (49,3% против 22,6%;  $p = 0,002$ ), у женщин — кардиогенный эмболический инсульт (47,2% против 26,8%;  $p = 0,019$ ) и лакунарный инсульт (17% против 4,2%;  $p = 0,017$ ).

**Заключение.** Выявлены гендерные различия в частоте факторов риска развития НМК и подтипов ИИ. У мужчин чаще, чем у женщин, встречаются артериальная гипертония, транзиторные ишемические атаки и инсульт в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, курение, чрезмерное потребление алкоголя. ИИ в бассейне внутренней сонной артерии чаще возникает у мужчин и женщин в пожилом возрасте. Среди подтипов ИИ в возрастной группе 60–74 года у мужчин чаще встречается атеротромботический инсульт, у женщин — кардиогенный эмболический и лакунарный инсульты.

**Ключевые слова:** факторы риска, нарушения мозгового кровообращения, ишемический инсульт, гендерные различия, возрастные различия.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: ncnmaximova@mail.ru. Максимова М.Ю.

**Для цитирования:** Максимова М.Ю., Сазонова В.Ю., Айрапетова А.С. Гендерные особенности нарушений мозгового кровообращения в различных возрастных группах. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(3): 11–19.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.2

## Gender features in cerebrovascular disorders in different age groups

Marina Yu. Maximova<sup>1</sup>, Valeriya Yu. Sazonova<sup>2</sup>, Aleksandra S. Ayrapetova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Introduction.** Numerous studies of ischaemic stroke pathogenesis allowed to develop the modern concept of the causes of ischaemic stroke. Risk factors are of primary importance in the development of cerebrovascular disorders (CVD).

**Study aim** – to examine the representation of risk factors for CVD and the causes of ischaemic stroke in the territory of the internal carotid artery, taking into account age and gender differences.

**Materials and methods.** We examined 331 (47.7%) men and 363 (52.3%) women aged 25–89 years with chronic CVD and ischaemic stroke in the territory of the internal carotid artery. Of the 279 patients with ischaemic stroke in the territory of the internal carotid artery, 57.7% were male and 42.3% were female. The majority of patients with ischaemic stroke were aged between 60 and 74 years, both among the men (72; 57.6%) and among the women (53; 42.4%).

**Results.** Men were more likely to have arterial hypertension (64.4% vs. 49.6%;  $p < 0.001$ ), a history of transient ischaemic attacks (16.6% vs. 8.6%;  $p = 0.002$ ) and ischaemic stroke (14.5% vs. 9.1%;  $p = 0.033$ ), coronary heart disease (post-infarction cardiosclerosis) (13.9% vs. 7.2%;  $p = 0.004$ ), and to smoke (42.3% vs. 20.2%;  $p < 0.001$ ) and to consume excess alcohol (14.8% vs. 2.5%;  $p < 0.001$ ) than women. Atherothrombotic stroke was more common in men than in women (38.1% versus 21.2%;  $p = 0.003$ ). Women were more likely than men to have a cardioembolic stroke (39.0% vs. 21.9%;  $p = 0.002$ ) and a stroke due to internal carotid artery dissection (6.8% vs. 1.3%;  $p = 0.020$ ). In the 60–74-year age group, men were more likely to have atherothrombotic stroke (49.3% vs. 22.6%;  $p = 0.002$ ), while women were more likely to have cardioembolic stroke (47.2% vs. 26.8%;  $p = 0.019$ ) or a lacunar infarct (17% vs. 4.2%;  $p = 0.017$ ).



**Conclusion.** Gender and age differences were found in the frequency of risk factors for CVD and in subtypes of ischaemic stroke. Men are more likely than women to have arterial hypertension, a history of transient ischemic attacks and stroke, coronary heart disease, and to smoke and to consume excess alcohol. Ischaemic stroke in the territory of the internal carotid artery occurs more often in older men and women. Among the ischaemic stroke subtypes in that age group, atherothrombotic stroke was more common in men, while cardioembolic and lacunar infarcts were more common in women.

**Keywords:** risk factors, cerebrovascular disease, ischaemic stroke, gender differences, age differences.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: ncnmaximova@mail.ru. Maximova M.Yu.

**For citation:** Maximova M.Yu., Sazonova V.Yu., Ayrapetova A.S. [Gender features in cerebrovascular disorders in different age groups]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(3): 11–19. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.2

## Введение

Нарушения мозгового кровообращения являются важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности [1].

В 2016 г. в России цереброваскулярные заболевания были диагностированы в 950,9 случая на 100 тыс. населения в возрасте 18 лет и старше, из них примерно у четверти — ишемический инсульт (ИИ) [2]. Цереброваскулярные заболевания занимают 2-е место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (39%), доля острых нарушений мозгового кровообращения (НМК) в структуре общей смертности населения составляет 21,4%. В острый период ИИ летальность достигает 35% и к первому году с момента развития заболевания умирают 50% больных [3, 4].

Риск развития ИИ выше у женщин, чем у мужчин, на протяжении большей части жизни [5]. Эти различия обычно объясняют большей продолжительностью жизни женщин. Средний возраст ИИ у мужчин составляет 68,6 года, у женщин — 72,9 года [6]. По мере уменьшения защитного действия эстрогенов у женщин в постменопаузе частота ИИ возрастает [7, 8].

Наряду с общими для мужчин и женщин факторами риска развития ИИ (артериальная гипертензия, мерцательная аритмия и другие формы патологии сердца, нарушение липидного обмена, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, курение, избыточная масса тела и малоподвижный образ жизни) [9–11] у женщин большое значение имеют дефицит эстрогенов, который может проявляться преждевременным (в возрасте моложе 40 лет) или ранним (в возрасте 40–45 лет) развитием менопаузы, а также применение оральных контрацептивов, содержащих высокие дозы эстрогенов, и гормонозаместительной терапии [12, 13].

Для мужчин наиболее значимыми факторами риска развития ИИ являются курение, чрезмерное потребление алкоголя, инфаркт миокарда в анамнезе [11, 14]. Кроме того, с увеличением частоты ИИ у мужчин связано снижение общего уровня тестостерона [15]. Несмотря на то, что патофизиологическая связь между уровнем тестостерона и ИИ остается не совсем ясной, установлено, что низкий уровень тестостерона связан с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа и атеросклерозом аорты [16, 17].

К некорректируемым факторам, или маркерам, риска относят возраст (частота новых случаев ИИ увеличивается в 2 раза в каждой следующей возрастной группе населения, отличающейся на 10 лет), пол, этническую принадлежность и наследственность [18–20].

В основе современной концепции различных причин ИИ лежат многочисленные исследования его патогенеза. Неоднородные причины развития ИИ обуславливают выраженный полиморфизм клинической картины, различия в характере и темпах восстановления утраченных функций мозга, неоднозначность прогноза заболевания [1, 4, 21].

Согласно международным критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [22] выделяют:

- ИИ, связанный с патологией экстра- и интракраниальных артерий (атеротромботический);
- кардиогенный эмболический ИИ;
- ИИ, обусловленный патологией мелких артерий (лакунарный);
- ИИ, обусловленный другой причиной (диссекция стенки артерий, васкулиты, прием гормональных эстроген-содержащих препаратов, мигрень, тромбофилии и др.);
- ИИ неустановленной этиологии или обусловленный двумя или более возможными причинами (криптогенный).

Изучение причин развития ишемических НМК у госпитализированных больных, согласно классификации Научного центра неврологии, позволило выделить следующие подтипы ИИ: атеротромботический (34% случаев), кардиогенный эмболический (22%), гемодинамический (15%), лакунарный (22%), гемореологический (7%). Количество подтипов ИИ будет возрастать по мере накопления знаний о значимости кардиальных и гемореологических нарушений, состояния эндотелия сосудов мозга, роли генетических и иных факторов в обеспечении соответствующего объема мозгового кровотока [1, 4, 22].

В 2014 г. разработаны диагностические критерии криптогенного эмболического ИИ:

- «нелакунарный» очаг, выявленный при КТ или МРТ;
- отсутствие атеросклероза экстра- и интракраниальных артерий (более 50%);
- отсутствие кардиогенного эмболического источника;
- отсутствие другой причины инсульта (артериит, диссекция стенки артерий, мигрень/спазм артерий мозга, применение наркотиков) [23].

Большое значение для быстрого и точного определения подтипа ИИ имеют параклинические методы исследова-

ния. Наряду с тщательным клиническим обследованием больного рекомендуется в течение первых 1–2 сут проведение УЗИ (дуплексного сканирования магистральных артерий головы, транскраниальной доплерографии), эхокардиографии (в том числе трансэзофагеальной), церебральной ангиографии, холтеровского мониторинга ЭКГ, суточного мониторинга артериального давления [4].

В итоге комплексного клинико-инструментально-лабораторного обследования в большинстве случаев удается определить основную причину развития инсульта и своевременно начать патогенетическую терапию.

**Цель исследования** — изучить представленность факторов риска развития НМК и причины ИИ в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА) с учетом гендерных особенностей в различных возрастных группах.

## Материалы и методы

Работа основана на результатах обследования 331 (47,7%) мужчин и 363 (52,3%) женщин в возрасте 25–89 лет с хроническими формами НМК и ИИ в бассейне ВСА (табл. 1).

Среди 279 пациентов с ИИ в бассейне ВСА было 57,7% мужчин и 42,3% женщин в возрасте 25–89 лет. Большая часть пациентов с ИИ, как среди мужчин — 72 (57,6%), так и среди женщин — 53 (42,4%), относилась к возрастной группе 60–74 лет.

Критерии включения:

- возраст 18 лет и старше;
- хронические формы НМК;
- инфаркт в бассейне ВСА, подтвержденный данными визуализации;

**Таблица 1. Возрастная и гендерная характеристика пациентов**

Table 1. Age and gender characteristics of patients

Возраст, годы / Age, years	Пациенты / Patients	Хронические формы НМК и ИИ / Chronic forms of CVD and ischaemic stroke (n=694)	ИИ / Ischaemic stroke (n=279)
25–44	Всего / Total	121	42
	Мужчины / Men	60 (49,6%)	23 (54,8%)
	Женщины / Women	61 (50,4%)	19 (45,2%)
45–59	Всего / Total	385	79
	Мужчины / Men	176 (45,7%)	56 (70,9%)
	Женщины / Women	209 (54,3%)	23 (29,1%)
60–74	Всего / Total	155	125
	Мужчины / Men	85 (54,8%)	72 (57,6%)
	Женщины / Women	70 (45,2%)	53 (42,4%)
75–89	Всего / Total	33	33
	Мужчины / Men	10 (30,3%)	10 (30,3%)
	Женщины / Women	23 (69,7%)	23 (69,7%)

**Таблица 2. Представленность факторов риска развития НМК с учетом гендерных различий**

Table 2. The representation of risk factors for CVD, taking into account gender differences (%)

Фактор риска / Risk factor	Мужчины / Men (n=331)	Женщины / Women (n=363)	p
АГ / Arterial hypertension	213 (64,4%)	180 (49,6%)	<0,001
I степень / stage I	64 (30,0%)	56 (31,1%)	0,819
II степень / stage II	70 (32,9%)	52 (28,9%)	0,396
III степень / stage III	79 (37,1%)	72 (40,0%)	0,554
ТИА в анамнезе / History of TIAs	55 (16,6%)	31 (8,6%)	0,001
Инсульт в анамнезе / History of stroke	48 (14,5%)	33 (9,1%)	0,028
Нарушения ритма сердца / Heart rhythm disturbances	42 (12,7%)	59 (16,3%)	0,183
Постинфарктный кардиосклероз / Post-infarction atherosclerosis	46 (13,9%)	26 (7,2%)	0,004
Сахарный диабет 2-го типа / Diabetes mellitus	42 (12,7%)	41 (11,3%)	0,572
Гиперлипидемия / Hyperlipidaemia	257 (77,6%)	285 (78,5%)	0,782
Курение / Smoking	137 (42,3%)	73 (20,2%)	<0,001
Чрезмерное потребление алкоголя / Excessive alcohol consumption	48 (4,8%)	9 (2,5%)	<0,001
Избыточная масса тела (ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup> ) / Overweight (more than 25 kg/m <sup>2</sup> )	122 (71,8%)	163 (66,5%)	0,258

Таблица 3. Представленность факторов риска развития НМК с учетом возрастных и гендерных различий  
Table 3. The representation of risk factors for CVD, taking into account age and gender differences (%)

Возраст, годы / Age, years	Фактор риска / Risk factor	Мужчины / Men	Женщины / Women	p
<b>25–44</b>				
n		60	61	
	АГ / Arterial hypertension	19 (31,7%)	10 (16,4%)	0,049
	I степень / stage I	8 (42,1%)	4 (40,0%)	>0,999
	II степень / stage II	7 (36,8%)	5 (50,0%)	0,694
	III степень / stage III	4 (21,1%)	1 (10,0%)	0,633
	ТИА в анамнезе / History of TIAs	27 (11,4%)	12 (4,5%)	0,003
	Инсульт в анамнезе / History of stroke	17 (7,2%)	12 (4,5%)	0,186
	Нарушения ритма сердца / Heart rhythm disturbances	1 (1,7%)	2 (3,3%)	>0,999
	Сахарный диабет 2-го типа / Diabetes mellitus	2 (3,3%)	0 (0,0%)	0,244
	Гиперлипидемия / Hyperlipidaemia	46 (76,7%)	38 (62,3%)	0,086
	Курение / Smoking	98 (41,9%)	66 (24,4%)	<0,001
	Чрезмерное потребление алкоголя / Excessive alcohol consumption	36 (15,4%)	9 (3,3%)	<0,001
	Избыточная масса тела (ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup> ) / Overweight (more than 25 kg/m <sup>2</sup> )	26 (70,3%) (n=37)	22 (52,4%) (n=42)	0,104
<b>45–59</b>				
n		176	209	
	АГ / Arterial hypertension	107 (60,8%)	83 (39,7%)	<0,001
	I степень / stage I	42 (39,3%)	48 (57,8%)	0,011
	II степень / stage II	37 (34,6%)	18 (21,7%)	0,052
	III степень / stage III	28 (26,2%)	17 (20,5%)	0,360
	ТИА в анамнезе / History of TIAs	16 (9,1%)	10 (4,8%)	0,096
	Инсульт в анамнезе / History of stroke	16 (9,1%)	11 (5,3%)	0,146
	Нарушения ритма сердца / Heart rhythm disturbances	18 (10,2%)	17 (8,1%)	0,477
	Сахарный диабет 2-го типа / Diabetes mellitus	19 (10,2%)	9 (4,3%)	0,023
	Гиперлипидемия / Hyperlipidaemia	19 (10,8%)	13 (6,2%)	0,105
	Курение / Smoking	142 (80,7%)	170 (81,3%)	0,870
	Чрезмерное потребление алкоголя / Excessive alcohol consumption	78 (44,8%)	54 (25,8%)	<0,001
	Избыточная масса тела (ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup> ) / Overweight (more than 25 kg/m <sup>2</sup> )	30 (17,2%)	5 (2,4%)	<0,001
	АГ / Arterial hypertension	86 (71,7%) (n=120)	126 (67,7%) (n=186)	0,467
<b>60–74</b>				
n		85	70	
	АГ / Arterial hypertension	77 (90,6%)	64 (91,4%)	0,856
	I степень / stage I	14 (18,2%)	4 (6,3%)	0,035
	II степень / stage II	24 (31,2%)	24 (37,5%)	0,430
	III степень / stage III	39 (50,6%)	36 (56,3%)	0,507
	ТИА в анамнезе / History of TIAs	26 (30,6%)	8 (11,4%)	0,004
	Инсульт в анамнезе / History of stroke	25 (29,4%)	13 (18,6%)	0,118
	Нарушения ритма сердца / Heart rhythm disturbances	20 (23,5%)	25 (35,7%)	0,096
	Сахарный диабет 2-го типа / Diabetes mellitus	24 (28,2%)	10 (14,3%)	0,037
	Гиперлипидемия / Hyperlipidaemia	21 (24,7%)	21 (30,0%)	0,461
	Курение / Smoking	62 (72,9%)	62 (88,6%)	0,015
	Чрезмерное потребление алкоголя / Excessive alcohol consumption	36 (45,0%)	6 (8,8%)	<0,001
	Избыточная масса тела (ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup> ) / Overweight (more than 25 kg/m <sup>2</sup> )	10 (12,3%)	0 (0,0%)	0,002
	АГ / Arterial hypertension	10 (76,9%) (n=13)	15 (88,2%) (n=17)	0,628
<b>75–89</b>				
n		10	23	
	АГ / Arterial hypertension	10 (100,0%)	23 (100,0%)	–
	I степень / stage I	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
	II степень / stage II	2 (20,0%)	5 (21,7%)	>0,999
	III степень / stage III	8 (80,0%)	18 (78,3%)	>0,999
	ТИА в анамнезе / History of TIAs	2 (20,0%)	11 (47,8%)	0,245
	Инсульт в анамнезе / History of stroke	6 (60,0%)	8 (34,8%)	0,257
	Нарушения ритма сердца / Heart rhythm disturbances	3 (30,0%)	15 (65,2%)	0,126
	Постинфарктный кардиосклероз / Post-infarction atherosclerosis	4 (40,0%)	7 (30,4%)	0,696
	Сахарный диабет 2-го типа / Diabetes mellitus	0 (0,0%)	7 (30,4%)	0,073
	Гиперлипидемия / Hyperlipidaemia	7 (70,0%)	15 (65,2%)	>0,999
	Курение / Smoking	3 (30,0%)	1 (4,3%)	0,073
	Чрезмерное потребление алкоголя / Excessive alcohol consumption	2 (20,0%)	0 (0,0%)	0,085



- первые 24 ч с момента развития ИИ;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании и обработке персональных данных.

Критерии невключения:

- проходящее НМК;
- сниженный уровень бодрствования (оценка по шкале комы Глазго менее 14 баллов);
- сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Проводили тщательный сбор анамнеза для выявления наиболее значимых факторов риска развития острых НМК: артериальной гипертензии (АГ), транзиторных ишемических атак (ТИА), мерцательной аритмии и других форм патологии сердца, курения, нарушений углеводного и липидного обмена, чрезмерного потребления алкоголя. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: масса тела (в кг)/рост<sup>2</sup> (в м).

В диагностике ИИ использовали методы МРТ («Magnetom Symphony» и «Magnetom Avanto», «SiemensAG», 1,5Т) и КТ, позволяющие определить величину, локализацию и характер очаговых и диффузных изменений головного мозга. Патологию экстра- и интракраниальных частей магистральных артерий головы, мозговых артерий и их ветвей оценивали с помощью дуплексного сканирования на приборах «Logiq 9» («GE») и «iU 33» («Phillips»), КТ- и МР-ангиографии. Обследование пациентов с ИИ также включало ЭхоКГ на аппаратах «iU 22» и «iE 33» («Phillips»), суточный мониторинг артериального давления, холтеровский мониторинг ЭКГ (по показаниям), определение гемореологических показателей.

Показатели гемостаза исследовали на автоматическом коагулометре «ACL 9000», («Instrumentation Laboratory»). Активность факторов свертывания V, VII в плазме крови определяли с помощью теста «протромбиновое время», активность VIII, XII факторов свертывания в плазме крови — с помощью теста активированного парциального тромбопластинового времени с добавлением дефицитной по этим

факторам плазмы. Активность антитромбина III исследовали кинетическим методом с использованием реагента, содержащего Ха фактор свертывания. Антитела к кардиолипину определяли иммуноферментным методом ELISA, волчаночный антикоагулянт — на коагулометре «ACL 9000» («Instrumentation Laboratory»), генетические маркеры тромбофилии (мутации в генах G1691A фактора V, G677T метилентетрагидрофолатредуктазы, G20210A протромбина) — методом ПЦР.

На основании анамнеза, анализа данных инструментальных и лабораторных методов исследования определяли подтип ИИ: атеротромботический, кардиогенный эмболический, лакунарный, гемодинамический или гемореологический. Отдельно выделяли факторы, которые могли являться причиной развития ИИ: диссекция стенки экстра- и интракраниальных артерий, антифосфолипидный синдром, тромбофилии. Если причину ИИ установить не удалось, инсульт относился к криптогенному ИИ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «PASW Statistics 23». Описательные статистики представляли в виде частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных. Долю в выборке рассчитывали от общего числа валидных данных. Сравнение показателей в двух несвязанных между собой совокупностях проводили с помощью критерия  $\chi^2$ , а при наличии ограничений его использования — с помощью точного критерия Фишера. Уровень значимости принимали равным 0,05 во всех сравнениях.

## Результаты

У мужчин чаще, чем у женщин, встречались АГ, ТИА и инсульт в анамнезе, ишемическая болезнь сердца (постинфарктный кардиосклероз), курение, чрезмерное потребление алкоголя (табл. 2).

У мужчин молодого возраста чаще, чем у женщин того же возраста, встречались АГ, ТИА, курение и чрезмерное потребление алкоголя (табл. 3). У мужчин среднего возраста

Таблица 4. Подтипы ИИ с учетом гендерных различий

Table 4. Ischaemic stroke subtypes taking into account gender difference (%)

Подтип ИИ / Ischaemic stroke subtypes	Мужчины / Men (n=160)	Женщины / Women (n=118)	p
Атеротромботический / Atherothrombotic stroke	61 (38,1%)	25 (21,2%)	0,003
Кардиогенный эмболический / Cardioembolic stroke	35 (21,9%)	46 (39,0%)	0,002
Лакунарный / Lacunar infarct	16 (10,0%)	13 (11,0%)	0,784
Гемодинамический / Haemodynamic stroke	2 (1,3%)	4 (3,4%)	0,407
ИИ, обусловленный другой уточненной причиной / Stroke of another aetiology:			
диссекция стенки ВСА / internal carotid artery dissection	2 (1,3%)	8 (6,8%)	0,020
тромбофилии / thrombophilia	10 (6,3%)	3 (2,5%)	0,148
антифосфолипидный синдром / antiphospholipid syndrome	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0,424
васкулиты, мигрень, прием оральных контрацептивов / vasculitis, migraine, use of oral contraceptives	3 (1,7%)	4 (3,4%)	—
Криптогенный / Cryptogenic stroke:			
обусловленный 2 и более причинами / stroke caused by 2 or more causes	27 (16,9%)	11 (9,3%)	0,070
неустановленной этиологии / stroke of unknown aetiology	4 (2,5%)	3 (2,5%)	>0,999

Таблица 5. Подтипы ИИ с учетом возрастных и гендерных различий  
Table 5. Ischaemic stroke subtypes considering age and gender difference (%)

Возраст, годы / Age, years	Подтип ИИ / Ischaemic stroke subtypes	Мужчины / Men	Женщины / Women	p
25–44				
n		23	19	
	Атеротромботический / Atherothrombotic stroke	1 (4,3%)	0 (0,0%)	>0,999
	Кардиогенный эмболический / Cardioembolic stroke	2 (8,7%)	2 (10,5%)	>0,999
	Лакунарный / Lacunar infarct	2 (8,7%)	0 (0,0%)	>0,999
	Гемодинамический / Haemodynamic stroke	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
	ИИ, обусловленный другой уточненной причиной / Stroke of another aetiology:			
	диссекция стенки ВСА / internal carotid artery dissection	2 (8,7%)	7 (36,8%)	0,055
	тромбофилии / thrombophilia	4 (17,4%)	3 (15,8%)	>0,999
	антифосфолипидный синдром / antiphospholipid syndrome	0 (0,0%)	1 (5,3%)	0,452
	васкулиты, мигрень, прием оральных контрацептивов / vasculitis, migraine, use of oral contraceptives	1 (4,3%)	2 (10,5%)	–
	Криптогенный / Cryptogenic stroke:			
	обусловленный 2 и более причинами / stroke caused by 2 or more causes	9 (39,1%)	3 (15,8%)	0,096
	неустановленной этиологии / stroke of unknown aetiology	2 (8,7%)	1 (5,3%)	>0,999
45–59				
n		56	23	
	Атеротромботический / Atherothrombotic stroke	21 (37,5%)	7 (30,4%)	0,551
	Кардиогенный эмболический / Cardioembolic stroke	11 (19,6%)	5 (21,7%)	>0,999
	Лакунарный / Lacunar infarct	10 (17,9%)	3 (13,0%)	0,746
	Гемодинамический / Haemodynamic stroke	0 (0,0%)	1 (4,3%)	0,291
	ИИ, обусловленный другой уточненной причиной / Stroke of another aetiology:			
	диссекция стенки ВСА / internal carotid artery dissection	0 (0,0%)	1 (4,3%)	0,291
	тромбофилии / thrombophilia	5 (8,9%)	0 (0,0%)	0,314
	антифосфолипидный синдром / antiphospholipid syndrome	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
	васкулиты, мигрень, прием оральных контрацептивов / vasculitis, migraine, use of oral contraceptives	1 (1,8%)	1 (4,3%)	–
	Криптогенный / Cryptogenic stroke:			
	обусловленный 2 и более причинами / stroke caused by 2 or more causes	7 (12,5%)	4 (17,4%)	0,722
	неустановленной этиологии / stroke of unknown aetiology	1 (1,8%)	1 (4,3%)	0,500
60–74				
n		71	53	
	Атеротромботический / Atherothrombotic stroke	35 (49,3%)	12 (22,6%)	0,002
	Кардиогенный эмболический / Cardioembolic stroke	19 (26,8%)	25 (47,2%)	0,019
	Лакунарный / Lacunar infarct	3 (4,2%)	9 (17,0%)	0,017
	Гемодинамический / Haemodynamic stroke	2 (2,8%)	2 (3,8%)	>0,999
	ИИ, обусловленный другой уточненной причиной / Stroke of another aetiology:			
	диссекция стенки ВСА / internal carotid artery dissection	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
	тромбофилии / thrombophilia	1 (1,4%)	0 (0,0%)	>0,999
	антифосфолипидный синдром / antiphospholipid syndrome	0 (0,0%)	0 (0,0%)	–
	васкулиты, мигрень, прием оральных контрацептивов / vasculitis, migraine, use of oral contraceptives	1 (1,4%)	1 (1,9%)	–
	Криптогенный / Cryptogenic stroke:			
	обусловленный 2 и более причинами / stroke caused by 2 or more causes	10 (14,1%)	3 (5,7%)	0,130
	неустановленной этиологии / stroke of unknown aetiology	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0,427
75–89				
n		10	23	
	Атеротромботический / Atherothrombotic stroke	4 (40,0%)	6 (26,1%)	0,444
	Кардиогенный эмболический / Cardioembolic stroke	3 (30,0%)	14 (60,9%)	0,141
	Лакунарный / Lacunar infarct	1 (10,0%)	1 (4,3%)	0,521
	Гемодинамический / Haemodynamic stroke	0 (0,0%)	1 (4,4%)	>0,999
	Криптогенный / Cryptogenic stroke:			
	обусловленный 2 и более причинами / stroke caused by 2 or more causes	1 (10,0%)	1 (4,3%)	0,521
	неустановленной этиологии / stroke of unknown aetiology	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0,303

чаще, чем у женщин того же возраста, выявлялись АГ, постинфарктный кардиосклероз, курение и чрезмерное потребление алкоголя. Среди мужчин пожилого возраста было значительно больше курящих, чрезмерно употребляющих алкоголь, а также пациентов с ТИА. В этой возрастной группе у женщин чаще, чем у мужчин, наблюдалась гиперлипидемия.

В группе 25–44 года ИИ в бассейне ВСА встречался у мужчин в 38,3% случаев, у женщин — в 31,1% ( $p=0,449$ ); в группе 45–59 лет у мужчин — в 31,8%, у женщин — в 11,0% ( $p<0,001$ ); в группе 60–74 лет у мужчин — в 84,7%, у женщин — в 75,7% ( $p=0,220$ ); в группе 75–89 лет — в 100% случаев как у мужчин, так и у женщин.

Среди мужчин чаще, чем среди женщин, встречался атеротромботический ИИ (табл. 4). У женщин чаще, чем у мужчин, наблюдался кардиогенный эмболический ИИ и ИИ, обусловленный диссекцией стенки ВСА.

В возрастной группе 60–74 года у мужчин чаще встречался атеротромботический ИИ (табл. 5), у женщин — кардиогенный эмболический и лакунарный ИИ.

## Обсуждение

В результате обследования 331 (47,7%) мужчин и 363 (52,3%) женщин в возрасте 25–89 лет с хроническими формами НМК и ИИ в бассейне ВСА выявлены гендерные особенности в частоте факторов риска развития НМК в различных возрастных группах. У мужчин молодого возраста распространенность АГ, ТИА, курения и чрезмерного потребления алкоголя была выше, чем у женщин. В среднем возрасте различия между мужчинами и женщинами определялись по АГ, ишемической болезни сердца (постинфарктный кардиосклероз), курению и чрезмерному потреблению алкоголя. У мужчин пожилого возраста преобладали курение, ТИА и потребление алкоголя. В этой возрастной группе среди женщин чаще выявлялась гиперлипидемия. В старческом возрасте гендерные различия в представленности факторов риска развития НМК между мужчинами и женщинами стирались.

По данным ранее проведенных исследований, у мужчин чаще возникает ИИ, обусловленный патологией экстра- и интракраниальных артерий (атеротромботический ИИ) и патологией мелких артерий (лакунарный ИИ), у женщин — кардиогенный эмболический ИИ [24, 25].

При анализе представленности подтипов ИИ в европейской популяции установлено, что атеротромботический ИИ у мужчин встречается более чем в 2 раза чаще по сравнению с женщинами (23,6% против 9,2%), кардиогенный эмболический ИИ — у 29,1% мужчин и 30,8% женщин, лакунарный ИИ — у 35,3% мужчин и 19,8% женщин [26]. В группе пациентов старше 40 лет атеротромботический ИИ встречается у 25% мужчин и 26% женщин, лакунарный ИИ — у 51% мужчин и 61% женщин, кардиогенный эмболический ИИ — у 17% мужчин и 11% женщин, ИИ неуточненной этиологии — у 7% мужчин и 2% женщин [27].

## Список литературы

1. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М., 2016. 536 с.

В проведенном нами исследовании среди мужчин в 38,1% случаях развился атеротромботический ИИ, в 21,9% — кардиогенный эмболический, в 10,0% — лакунарный, в 1,3% — гемодинамический, в 9,3% — ИИ, обусловленный другой установленной причиной, в 19,4% — криптогенный ИИ. Среди женщин частота атеротромботического ИИ составила 21,2%, кардиогенного эмболического — 39%, лакунарного — 11%, гемодинамического — 3,4%, ИИ, обусловленного другой установленной причиной, — 13,6%, криптогенного ИИ — 11,8%.

Выявлены гендерные различия в частоте подтипов ИИ. У мужчин чаще встречался атеротромботический ИИ (38,1% против 21,2%;  $p=0,003$ ), у женщин — кардиогенный эмболический (39,0% против 21,9%;  $p=0,002$ ) и ИИ, обусловленный диссекцией стенки ВСА (6,8% против 1,3%;  $p=0,020$ ). В группе пациентов 60–74 лет у мужчин чаще возникал атеротромботический ИИ (49,3% против 22,6%;  $p=0,002$ ), у женщин — кардиогенный эмболический (47,2% против 26,8%;  $p=0,019$ ) и лакунарный ИИ (17% против 4,2%;  $p=0,017$ ).

Согласно ранее полученным данным, кардиогенный эмболический ИИ чаще встречается у женщин, чем у мужчин (34,1% против 20,9%) [28], что объясняется более высокой распространенностью мерцательной аритмии среди женщин [6, 29].

В исследовании P. Santalucia и соавт. [30] были установлены гендерные различия в частоте развития подтипов ИИ у мужчин и женщин в возрасте  $65,9 \pm 14,1$  года. В преобладающем большинстве случаев причиной развития ИИ у мужчин являлась патология экстра- и интракраниальных артерий (66,2%). Напротив, в группе пациентов с кардиогенным эмболическим ИИ мужчин было значительно меньше по сравнению с группами с другими подтипами ИИ (49,9%).

Таким образом, факторы риска развития НМК и причины ИИ имеют гендерные особенности в различных возрастных группах, что необходимо учитывать в клинической практике.

## Выводы

1. Выявлены гендерные различия в частоте факторов риска развития НМК и подтипов ИИ.
2. У мужчин чаще, чем у женщин, встречаются АГ, ТИА и инсульт в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, курение, чрезмерное потребление алкоголя.
3. Ишемический инсульт в бассейне ВСА чаще возникает у мужчин и женщин в пожилом возрасте. В этой возрастной группе у мужчин чаще встречается атеротромботический ИИ, у женщин — кардиогенный эмболический и лакунарный ИИ.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflict of interest.*

## References

1. Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. [Disorders of cerebral circulation: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow, 2016. 536 p. (In Russ.)

2. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(3): 5–12. DOI:10.25692/ACEN.2018.3.1.
3. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2016 году. Статистический справочник. М., 2017. 254 с.
4. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. М., 2019. 272 с. DOI: 10.33029/9704–4910–3–ins-2019-1-272.
5. Writing Group Members, Mozaffarian D., Benjamin E.J. et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350. PMID: 26673558.
6. Appelros P., Stegmayr B., Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: A systematic review. *Stroke* 2009; 40: 1082–1090. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.540781. PMID: 19211488.
7. Lisabeth L., Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. *Lancet Neurol* 2012; 11: 82–91. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70269-1. PMID: 22172623.
8. Hurn P.D., Brass L.M. Estrogen and stroke: a balanced analysis. *Stroke* 2003; 34: 338–341. PMID: 12574529.
9. Romero J.R., Morris J., Pikula A. Stroke prevention: modifying risk factors. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2: 287–303. DOI: 10.1177/1753944708093847. PMID: 19124428.
10. Aoki J., Uchino K. Treatment of risk factors to prevent stroke. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 463–474. DOI: 10.1007/s13311-011-0054-0. PMID: 21713592.
11. Максимова М.Ю., Москвичева А.С., Чечеткин А.О. Факторы риска развития ишемического инсульта в артериях каротидной системы у мужчин и женщин. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(1): 5–11. DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.1.
12. Kemmeren J.M., Tanis B.C., van den Bosch M.A. et al. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 1202–1208. PMID: 11988591.
13. Demel S.L., Kittner S., Ley S.H. et al. Stroke risk factors unique to women. *Stroke* 2018; 49: 518–523. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018415. PMID: 29438077.
14. Di Carlo A., Lamassa M., Baldereschi M. et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: Data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke* 2003; 34: 1114–1119. DOI: 10.1161/01.STR.0000068410.07397.D7. PMID: 12690218.
15. Yeap B.B., Hyde Z., Almeida O.P. et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2353–2359. DOI: 10.1210/jc.2008-2416. PMID: 19351733.
16. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K. et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1036–1041. PMID: 15111517.
17. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. *Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика*. М., 2016. 536 с.
18. Reeves M.J., Bushnell C.D., Howard G. et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 2008; 7: 915–26. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5. PMID: 18722812.
19. Wolf P.A., D'Agostino R.B., O'Neal M.A. et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke* 1992; 23: 1551–1555. PMID: 1440701.
20. Howard G., Anderson R., Sorlie P. et al. Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks. The National Longitudinal Mortality Study. *Stroke* 1994; 25: 2120–2125. PMID: 7974531.
21. Пирадов М.А., Танащян М.М., Максимова М.Ю. (ред.) *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения*. М., 2018. 360 с. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909.
22. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41. PMID: 7678184.
23. Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B. et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429–438. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7. PMID: 24646875.
24. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R. et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 245–254. PMID: 24449944.
25. Stuart-Shor E.M., Wellenius G.A., DelloIacono D.M., Mittleman M.A. Gender differences in presenting and prodromal stroke symptoms. *Stroke* 2009; 40: 1121–1126. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.543371. PMID: 19211480.
26. Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O. et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001; 32: 2735–2740. PMID: 11739965.
27. Kitamura A., Nakagawa Y., Sato M. et al. Proportions of stroke subtypes among men and women > or =40 years of age in an urban Japanese
2. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P. et al. [Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10 years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.1. (In Russ.)
3. [Medical and demographic indicators of the Russian Federation in 2016. Statistical reference]. Moscow, 2017. 254 p. (In Russ.)
4. Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. [Stroke: step by step instructions. A guide for doctors]. Moscow, 2019. 272 p. DOI: 10.33029/9704–4910–3–ins-2019-1-272. (In Russ.)
5. Writing Group Members, Mozaffarian D., Benjamin E.J. et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350. PMID: 26673558.
6. Appelros P., Stegmayr B., Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: A systematic review. *Stroke* 2009; 40: 1082–1090. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.540781. PMID: 19211488.
7. Lisabeth L., Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. *Lancet Neurol* 2012; 11: 82–91. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70269-1. PMID: 22172623.
8. Hurn P.D., Brass L.M. Estrogen and stroke: a balanced analysis. *Stroke* 2003; 34: 338–341. PMID: 12574529.
9. Romero J.R., Morris J., Pikula A. Stroke prevention: modifying risk factors. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2: 287–303. DOI: 10.1177/1753944708093847. PMID: 19124428.
10. Aoki J., Uchino K. Treatment of risk factors to prevent stroke. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 463–474. DOI: 10.1007/s13311-011-0054-0. PMID: 21713592.
11. Maksimova M.Yu., Moskvicheva A.S., Chechetkin A.O. [Risk factors for the development of the ischemic stroke in the carotid arterial system in males and females]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(1): 5–11. DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.1. (In Russ.)
12. Kemmeren J.M., Tanis B.C., van den Bosch M.A. et al. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 1202–1208. PMID: 11988591.
13. Demel S.L., Kittner S., Ley S.H. et al. Stroke risk factors unique to women. *Stroke* 2018; 49: 518–523. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018415. PMID: 29438077.
14. Di Carlo A., Lamassa M., Baldereschi M. et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: Data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke* 2003; 34: 1114–1119. DOI: 10.1161/01.STR.0000068410.07397.D7. PMID: 12690218.
15. Yeap B.B., Hyde Z., Almeida O.P. et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2353–2359. DOI: 10.1210/jc.2008-2416. PMID: 19351733.
16. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K. et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1036–1041. PMID: 15111517.
17. Suslina Z.A., Gulevskaia T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. *Narusheniia mozgovogo krovoobrashcheniia: diagnostika, lechenie, profilaktika*. Moscow, 2016. 536 p. (In Russ.)
18. Reeves M.J., Bushnell C.D., Howard G. et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol* 2008; 7: 915–26. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5. PMID: 18722812.
19. Wolf P.A., D'Agostino R.B., O'Neal M.A. et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke* 1992; 23: 1551–1555. PMID: 1440701.
20. Howard G., Anderson R., Sorlie P. et al. Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks. The National Longitudinal Mortality Study. *Stroke* 1994; 25: 2120–2125. PMID: 7974531.
21. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. (eds.) [Stroke: modern diagnostic and treatment technologies]. Moscow, 2018. 360 p. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909. (In Russ.)
22. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41. PMID: 7678184.
23. Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B. et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429–438. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7. PMID: 24646875.
24. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R. et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 245–254. PMID: 24449944.
25. Stuart-Shor E.M., Wellenius G.A., DelloIacono D.M., Mittleman M.A. Gender differences in presenting and prodromal stroke symptoms. *Stroke* 2009; 40: 1121–1126. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.543371. PMID: 19211480.
26. Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O. et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001; 32: 2735–2740. PMID: 11739965.
27. Kitamura A., Nakagawa Y., Sato M. et al. Proportions of stroke subtypes among men and women > or =40 years of age in an urban Japanese



city in 1992, 1997, and 2002. *Stroke* 2006; 37: 1374–1378. DOI: 10.1161/01.STR.0000221714.96986.5f. PMID: 16690900.

28. Roquer J., Campello A.R., Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 1581–1585. DOI: 10.1161/01.STR.0000078562.82918.F6. PMID: 12805490.

29. Santalucia P., Pezzella F.R., Sessa M. et al. Sex differences in clinical presentation, severity and outcome of stroke: results from a hospital-based registry. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 167–171. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.10.004. PMID: 23167980.

30. Grau A.J., Weimar C., Buggle F. et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001; 32: 2559–2566. PMID: 11692017.

*Поступила 15.04.2019*

*Принята в печать 15.05.2019*

city in 1992, 1997, and 2002. *Stroke* 2006; 37: 1374–1378. DOI: 10.1161/01.STR.0000221714.96986.5f. PMID: 16690900.

28. Roquer J., Campello A.R., Gomis M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 1581–1585. DOI: 10.1161/01.STR.0000078562.82918.F6. PMID: 12805490.

29. Santalucia P., Pezzella F.R., Sessa M. et al. Sex differences in clinical presentation, severity and outcome of stroke: results from a hospital-based registry. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 167–171. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.10.004. PMID: 23167980.

30. Grau A.J., Weimar C., Buggle F. et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001; 32: 2559–2566. PMID: 11692017.

*Received 15.04.2019*

*Accepted 15.05.2019*

**Информация об авторах:** Максимова Марина Юрьевна — д.м.н., проф., зав. 2-м неврологическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Сазонова Валерия Юрьевна — врач-невролог, НМИЦ профилактической медицины, Москва, Россия;

Айрапетова Александра Сергеевна — асп. 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Marina Yu. Maksimova, D. Sci. (Med.), Prof., Head of the 2<sup>nd</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Valeriya Yu. Sazonova, neurologist, National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia;

Aleksandra S., PhD student, 2<sup>nd</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

# Анализ факторов, влияющих на приверженность к терапии постинсультных больных

А.Н. Боголепова, Е.А. Коваленко

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

**Введение.** Эффективность вторичной профилактики инсульта зависит не только от действия лекарственных препаратов, но и от выполнения пациентом врачебных назначений. Приверженность к терапии постинсультных больных остается недостаточной. Это связано с факторами, отрицательно влияющими на соблюдение медицинских рекомендаций, среди которых особого внимания заслуживают постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН).

**Цель исследования** — выявить основные факторы, определяющие приверженность к длительной терапии пациентов после инсульта и оценить влияние ПИКН на соблюдение медицинских рекомендаций.

**Материалы и методы.** Обследовано 56 больных (средний возраст  $64,67 \pm 10,19$  года), перенесших 6 мес назад полушарный ишемический инсульт. Состояние когнитивной сферы оценивали с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, батареи тестов для оценки лобной дисфункции, тестов рисования и копирования часов, тестов на фонетическую и семантическую речевую активность. Приверженность к длительной терапии после инсульта определяли с помощью опросника Мориски–Грина. Изучена роль социально-демографических и сосудистых факторов риска, определяющих приверженность к терапии.

**Результаты.** Более половины (51,8%) постинсультных пациентов не соблюдали медицинские рекомендации. Основными барьерами на пути к оптимальной приверженности были мужской пол, выполнение физического труда в течение жизни, наличие гипертрофии миокарда левого желудочка, хронической сердечной недостаточности, вредных привычек. Наличие ПИКН негативно сказывается на выполнении медицинских рекомендаций ( $r=0,49$ ;  $p<0,001$ ). Результаты анкетирования показали, что регулярное посещение медицинских специалистов является одним из основных условий поддержания оптимальной приверженности к лечению. По мнению большинства пациентов (59,6%), ключевой фактор, влияющий на приверженность к терапии, — это забывчивость.

**Выводы.** Приверженность к терапии необходимо оценивать у всех больных, перенесших инсульт, особенно у пациентов с ПИКН. Выявление и коррекция «модифицируемых» факторов риска — это путь к повышению приверженности к лечению.

**Ключевые слова:** инсульт, постинсультные когнитивные нарушения, факторы риска, приверженность к терапии.

**Адрес для корреспонденции:** 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.  
E-mail: ekaterinakov90@mail.ru. Коваленко Е.А.

**Для цитирования:** Боголепова А.Н., Коваленко Е.А. Анализ факторов, влияющих на приверженность к терапии постинсультных больных. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(3): 20–27.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.3

## Analysis of factors affecting adherence to treatment in post-stroke patients

Anna N. Bogolepova, Ekaterina A. Kovalenko

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Introduction.** The effectiveness of secondary stroke prevention depends not only on the prescribed medications but also on patients' compliance with doctors' recommendations in general. Adherence to therapy among post-stroke patients remains insufficient. This is due to factors that negatively affect compliance with medical recommendations. Among those factors, post-stroke cognitive impairment deserves particular attention.

**Study aim** — to identify the main factors that determine adherence to long-term therapy in patients after stroke and to assess the impact of post-stroke cognitive impairment on compliance with medical recommendations.

**Materials and methods.** A total of 56 patients (mean age  $64,67 \pm 10,19$  years), who experienced a hemispheric ischaemic stroke 6 months ago, were examined. Cognitive function was evaluated using the Montreal Cognitive Assessment tool, the battery of tests to assess frontal dysfunction, drawing and clock copying tests, and tests of phonetic and semantic speech activity. Adherence to long-term therapy after stroke was determined using the Morisky–Green test. We also studied the role of sociodemographic and vascular risk factors, that determine treatment adherence.

**Results.** More than half (51.8%) of post-stroke patients did not comply with medical recommendations. The main barriers to optimal adherence were the male gender, engagement in physical labour throughout life, and the presence of left ventricular hypertrophy, chronic heart failure or bad health habits. The presence of post-stroke cognitive impairment had a negative impact on the adherence to medical recommendations ( $r=0.49$ ;  $p<0.001$ ). The results of the survey showed that regular visits to medical specialists were one of the main requirements for maintaining optimal adherence to treatment. Most patients (59.6%) thought that forgetfulness is a key factor affecting adherence to therapy.

**Summary.** Treatment adherence should be evaluated in all patients after stroke, especially in those with post-stroke cognitive impairment. The identification and correction of 'modifiable' risk factors is a way to increase adherence to treatment.

**Keywords:** *stroke, post-stroke cognitive impairment, risk factors, adherence to treatment.*

**For correspondence:** 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1. Russian National Research Medical University.  
E-mail: ekaterinakov90@mail.ru. Kovalenko E.A.

**For citation:** Bogolepova A.N., Kovalenko E.A. [Analysis of factors affecting adherence to treatment in post-stroke patients]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(3): 20–27. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.3

## Введение

В развитых странах инсульт является второй по значимости причиной смертности и может приводить к выраженным неблагоприятным последствиям: ухудшению профессиональных и бытовых навыков, качества жизни, снижению социальной активности, развитию осложнений и т.д. [1, 2]. Для улучшения прогноза заболевания всем пациентам, перенесшим острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), рекомендован прием лекарственных препаратов (ЛП), направленных на коррекцию основных факторов риска развития инсульта. Многие ЛП, применяемые для вторичной профилактики инсульта, доказали свою эффективность, однако приверженность постинсультных больных к терапии по-прежнему остается субоптимальной [3].

По определению Всемирной организации здравоохранения, приверженность к терапии — это «степень, в которой поведение человека — прием препарата, соблюдение диеты и/или изменение стиля жизни соответствует согласованным рекомендациям медицинского специалиста» [4]. Приверженность к лечению рассматривается как серьезная проблема в сфере здравоохранения. Несоблюдение медицинских рекомендаций приводит к увеличению частоты госпитализаций, их длительности и, следовательно, повышению расходов на лечение [5]. Так, от 33% до 69% случаев госпитализации в медицинские учреждения являются результатом низкой приверженности к длительной терапии [6].

Многие постинсультные больные не соблюдают медицинские рекомендации, что отрицательно влияет на реабилитационный потенциал. Так, в исследовании P.S. Chen и соавт. [7] только 34,7% пациентов через год после инсульта полностью придерживались рекомендаций по приему статинов. Оптимальная приверженность к гиполипидемическим ЛП была связана с лучшим клиническим исходом у пациентов с ОНМК и транзиторной ишемической атакой.

В экономически развитых странах приверженность к терапии у пациентов с хроническими заболеваниями составляет около 50% [4]. Еще более драматичная ситуация наблюдается в странах с низким уровнем дохода. Кросс-секционное исследование в Уганде показало, что только 17% пациентов были привержены к гипотензивной терапии. К основным факторам, определяющим низкую приверженность к лечению, были отнесены недостаточная осведомленность о заболевании и высокая стоимость ЛП [8].

Приверженность к терапии — это мультифакторная проблема, которая носит глобальный характер. Поэтому многие работы посвящены изучению предикторов низкой приверженности к терапии [9–19].

Наиболее традиционным вариантом разделения факторов (барьеров), влияющих на приверженность к лечению, является классификация, предложенная ВОЗ [4]:

- социально-экономические;
- связанные с медицинским персоналом и системой здравоохранения;
- связанные с проводимой терапией;
- связанные с пациентом;
- связанные с заболеванием пациента/его состоянием в данный момент.

Однако есть и другие классификации. А.М. Delamater [18] приводит следующие барьеры на пути оптимальной приверженности: демографические, психологические, медицинские, социальные и связанные с заболеванием и лечением. В литературе встречаются данные о том, что роль каждой из выделенных групп факторов неоднозначна. Поэтому их изучение представляет особый интерес.

Все вышеперечисленные факторы можно также разделить на две группы: немодифицируемые и модифицируемые. К немодифицируемым барьерам в основном относят социально-демографические характеристики больного: возраст, пол, расовую принадлежность, социально-экономический статус, уровень образования и семейное положение [19]. Количество модифицируемых факторов риска значительно больше. Отказ от вредных привычек, повышение уровня мотивации и осведомленности о своем заболевании, улучшение взаимоотношений между врачом и пациентом, повышение доступности медицинской помощи, адекватная замена лекарственной терапии при наличии побочных эффектов, коррекция депрессивных и когнитивных расстройств — все это может способствовать повышению приверженности к лекарственной терапии.

Наличие постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН) — одна из основных причин нарушения приема ЛП [20]. Частота их встречаемости довольно высока — от 24 до 96,7% [21]. ПИКН варьируют от минимальных расстройств до деменции и затрагивают разные когнитивные домены [22]. Характерными являются дизрегуляторные расстройства: снижение времени реакций, инициативности, трудности концентрации внимания, нарушение абстрактного мышления, программирования и структурирования действий, контроля познавательной деятельности [23]. Но могут наблюдаться и другие расстройства когнитивного спектра, например, нарушения памяти [24]. Поэтому постинсультным больным с ПИКН сложно соблюдать медицинские рекомендации.

На примере группы амбулаторных пожилых пациентов с ПИКН N.L. Campbell и соавт. [25] показали, что наиболее часто встречающимися предикторами низкой приверженности к лечению были трудности, связанные с запоминанием количества или времени приема ЛП (49%), сложности с пониманием инструкции по применению (42%), ухудшение самочувствия при приеме ЛП (29%) и проблемы с получением ЛП (26%).

Таким образом, назначение лекарственной терапии является одним из основополагающих моментов вторичной профилактики инсульта. Однако существуют барьеры, включая ПИКН, препятствующие достижению оптимальной приверженности к лечению. Медицинские специалисты должны быть осведомлены о взаимосвязи этих факторов с несоблюдением врачебных рекомендаций.

**Цель** исследования — выявить основные факторы, определяющие приверженность к длительной терапии у пациентов после инсульта и оценить влияние ПИКН на соблюдение медицинских рекомендаций.

## Материалы и методы

Отбор пациентов для участия в исследовании осуществлялся на базе неврологических отделений двух стационаров г. Москвы: ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» и ГБУЗ «ГКБ № 12 им. В.М. Буянова ДЗМ». Первичный осмотр 103 больных проводился в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе, подтвержденного по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Через 6 мес после ОНМК 56 человек были осмотрены повторно в раннем восстановительном периоде. Средний возраст составил  $64,67 \pm 10,19$  года. Большинство пациентов были женщинами — 29 (51,8%).

У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на проведение исследования. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Критерии включения:**

- первичный ишемический инсульт в каротидной системе;
- возраст больных 40–90 лет;
- сохранность сознания;
- данные по шкале оценки мышечной силы от 3,5 до 5 баллов в правой верхней конечности;
- больной способен понять и подписать добровольное информированное согласие и готов к сотрудничеству.

**Критерии не включения:**

- афазия;
- депрессивные и тревожные расстройства;
- тяжелая и крайне тяжелая неврологическая симптоматика по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS);
- наблюдение у психиатра;
- прием психотропных препаратов в течение последних 6 мес.

В рамках стационарного этапа у всех пациентов проводился сбор жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания. При анализе историй болезни полученные при личной беседе данные были дополнены и перепроверены. С целью обобщения информации для каждого участника исследования была создана регистрационная карта, в которой отмечались все данные о пациенте, включая социально-экономические характеристики, сосудистые факторы риска, результаты клинико-неврологического обследования, инструментальных методов исследования и диагностических тестов. Для уточнения этиологии ОНМК проводили оценку результатов электрокардиографии, эхокардиографии и ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий. Локализацию очага ишемии, наличие лейкоареоза и атрофических изменений голов-

ного мозга определяли по данным нейровизуализации. В исследовании использовали 160-срезовый 4D компьютерный томограф «Toshiba Aquilion Prime-160» и магнитно-резонансный томограф «Vantage Titan» с напряженностью основного магнитного поля 1,5 Т. Тяжесть инсульта оценивали по шкале NIHSS [26]; среднее значение —  $4,33 \pm 1,86$  балла. Уровень повседневной активности определяли по шкале Бартель; среднее значение —  $86,45 \pm 12,87$  балла [27].

Как в остром, так и в восстановительном периоде ишемического инсульта у больных оценивали неврологический и когнитивный статус, приверженность к терапии. Основным скрининговым инструментом для выявления когнитивных нарушений была Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) [28]. Также были использованы батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB) [29], тесты рисования и копирования часов, тесты на фонетическую и семантическую речевую активность. Для исключения из исследования пациентов с депрессией использовалась шкала Гамильтона (HDRS-17) [30].

Приверженность к длительной терапии оценивали с помощью опросника Мориски–Грина (MMAS-4) [31]. Всем пациентам было предложено заполнить анкету по приверженности к длительной терапии.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами описательной и сравнительной статистики. Описательные методы включали в себя вычисление среднего арифметического значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ); абсолютных значений ( $n$ ) и процентного соотношения величин (%). Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких качественных показателей использовали критерий  $\chi^2$ . При работе с малыми частотами определяли критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера. Достоверность различий в группах определяли при  $p < 0,05$ . Взаимосвязь количественных признаков оценивали с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена. При описании взаимосвязи номинальных переменных рассчитывали отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Все данные были проанализированы с помощью программ Microsoft Excel 2016 и IBM SPSS Statistics версии 23, 2015.

## Результаты

Оценка приверженности 56 пациентов к длительной терапии через 6 мес после ОНМК показала, что из них 12 (21,4%) полностью соблюдали рекомендации медицинских специалистов, 15 (26,8%) были недостаточно привержены к проводимой терапии и 29 (51,8%) совершенно не придерживались врачебных назначений. По результатам опросника MMAS-4 пациенты были разделены на 2 группы:

- приверженные и недостаточно приверженные к лечению (3 и 4 балла по MMAS-4);
- не приверженные к длительной терапии (0–2 балла по MMAS-4).

По нашим наблюдениям, пациенты старше 70 лет хуже соблюдали медицинские рекомендации, однако статистически достоверных различий не получено. Нами было установлено, что приверженность к длительной терапии достоверно зависела от двух социально-демографических характеристик: пола и профессиональной занятости пациента в течение жизни. Так, лица мужского пола, перенесшие ОНМК, достоверно хуже придерживались врачебных



Таблица 1. Взаимосвязь между приверженностью к терапии и степенью тяжести ПИКН по данным шкалы МоСА

Table 1. The relationship between adherence to treatment and severity of post-stroke cognitive impairment based on the MoCA score

Степень тяжести ПИКН / Severity of post-stroke cognitive impairment	п	Не привержены к терапии / Not adhered to treatment	Привержены к терапии / Adhered to treatment
Норма / Normal	11	2 (18,2)	9 (81,8)
Умеренные когнитивные расстройства / Mild cognitive impairment	33	16 (48,5)	17 (51,5)
Деменция / Dementia	12	11 (91,7)	1 (8,3)

Примечание. В скобках — %.  
Note. In brackets — %.

предписаний ( $\chi^2=5,84$ ;  $p=0,016$ ), а больные умственного труда лучше соблюдали медицинские назначения ( $\chi^2=3,90$ ;  $p=0,049$ ). В нашем исследовании уровень образования (среднее/высшее), семейное положение (отсутствие/наличие супруга), совместное проживание с семьей (одинок/проживает в семье), способность выполнения трудовой деятельности (не трудоспособен/трудоспособен) не оказывали достоверного влияния на приверженность к длительной терапии ( $p>0,05$ ).

Среди сосудистых факторов риска наибольшее значение имели наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и вредных привычек. Пациенты с ХСН реже соблюдали рекомендации медицинских специалистов ( $\chi^2=4,78$ ;  $p=0,029$ ). Отмечено негативное влияние таких факторов риска, как курение умеренное потребление или злоупотребление спиртными напитками ( $p<0,05$ ).

Анализ взаимосвязи приверженности к терапии с другими сосудистыми факторами риска (артериальная гипертензия, атеросклероз брахиоцефальных артерий, отягощенная сосудистая наследственность, инфаркт миокарда в анамнезе, фибрилляция предсердий, пороки сердца, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение) не показал статистически значимых различий.

После сопоставления данных инструментальных исследований с результатами MMAS-4 выявлено, что достоверно чаще пациенты с гипертрофическими изменениями миокарда левого желудочка не придерживались врачебных назначений ( $p<0,05$ ). Атрофия головного мозга, лейкоареоз, выраженный стеноз брахиоцефальных артерий не оказывали достоверного влияния на приверженность к терапии.

Помимо определения предикторов низкой приверженности к лечению среди социально-демографических характеристик и сосудистых факторов риска, целью нашего исследования было оценить влияние ПИКН на соблюдение врачебных назначений. Пациентам был проведен ряд нейропсихологических тестов, направленных на изучение изменений в когнитивной сфере. Оценка когнитивного статуса в раннем восстановительном периоде показала, что ПИКН отсутствовали у 11 (19,7%) пациентов, умеренные когнитивные расстройства определялись у 33 (58,9%), а выраженные — у 12 (21,4%). Полученные результаты по шкале МоСА сопоставлялись с данными о приверженности к терапии (табл. 1).

При сравнении полученных результатов обнаружена корреляционная связь между данными по шкале МоСА и баллами по опроснику MMAS-4 ( $r=0,49$ ;  $p<0,001$ ). Чем выше были баллы по шкале МоСА, тем лучше пациенты соблюдали врачебные назначения.

На основе данных FAB, тестов рисования и копирования часов, тестов на семантическую и фонетическую речевую активность, а также тестов на непосредственное и отсроченное воспроизведение (в рамках шкалы МоСА) определяли нейропсихологический профиль пациентов (сосудистые, нейродегенеративные, смешанные ПИКН). По нашим данным, больные, у которых преобладали нейродегенеративные расстройства, хуже следовали медицинским рекомендациям ( $p<0,05$ ).

Всем пациентам был назначен прием ЛП на длительный период или пожизненно. При анкетировании на вопрос о контроле за приемом ЛП большинство пациентов — 46 (82,2%) человек ответили, что делают это самостоятельно. У 10 (17,8%) пациентов контроль за приемом ЛП осуществлялся другими людьми (в 70% случаев — лицами трудоспособного возраста или работающими; в 30% — пенсионного возраста, не выполняющими трудовые обязанности). Большинство пациентов принимали 4–6 ЛП (рис. 1).

Более половины участников исследования принимали ЛП 2 раза в сутки (рис. 2). Из 56 пациентов у 41 (73,3%) человека отмечены пропуски приема ЛП; 3 (5,3%) пациента были невнимательны к часам приема ЛП, но не забывали принимать ЛП; 12 (21,4%) человек полностью соблюдали прием ЛП.

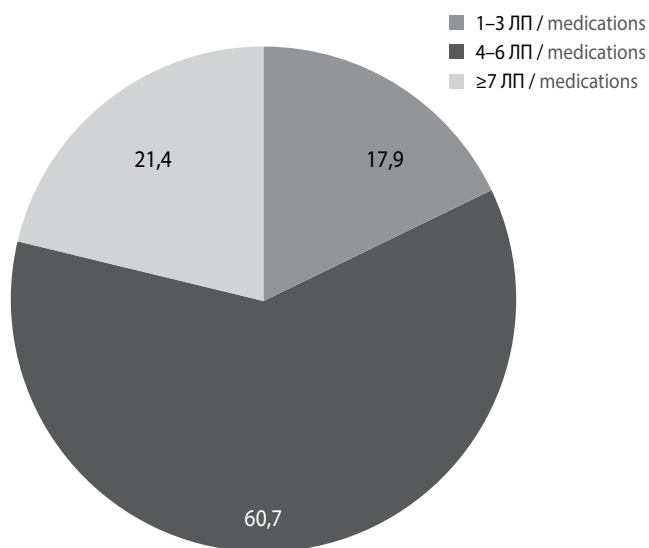


Рис. 1. Распределение пациентов по количеству приема ЛП

Fig. 1. Distribution of patients according to the number of medications being taken

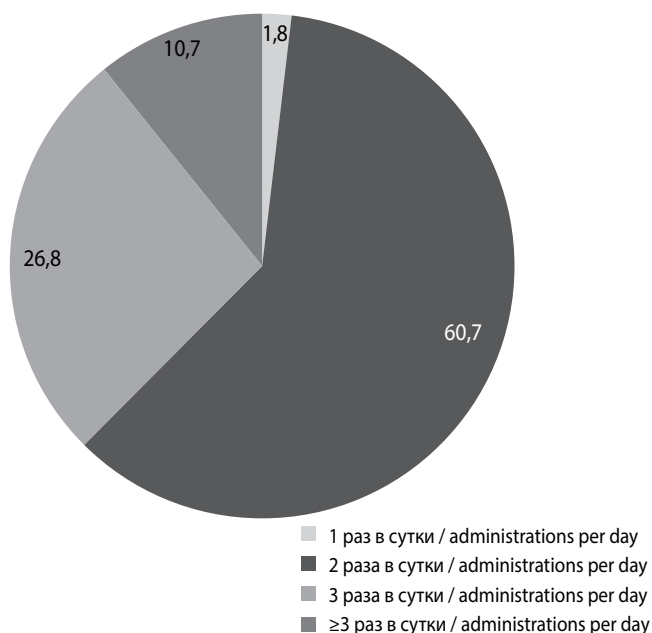


Рис. 2. Кратность приема ЛП

Fig. 2. Frequency of medication administration per day

Было оценено мнение пациентов, перенесших ОНМК, относительно факторов риска несоблюдения врачебных рекомендаций. Всем пациентам был предложен список основных факторов риска низкой приверженности к длительной терапии, разделенных по группам. В данном списке необходимо было отметить 3 основных барьера, оказывающих влияние на приверженность к длительной терапии. Наибольшее значение получила группа факторов риска, связанных с пациентом (табл. 2). По мнению большинства пациентов, ключевую роль в снижении приверженности к проводимой терапии играла «забывчивость» (59,6%).

Эффективной проводимую лекарственную терапию считал 31 (55,3%) больной, 10 (17,9%) пациентов не наблюдали ожидаемого эффекта от терапии, 15 (26,8%) человек затруднились ответить на поставленный вопрос.

Из 56 обследованных больных 40 (71,4%) человек регулярно наблюдались у медицинских специалистов, 16 (28,6%) пациентов не обращались за консультациями к врачам. Построение одномерной логистической регрессионной модели позволило выявить, что пациенты с более низкой оценкой по шкале MMAS-4 реже проходили регулярные амбулаторные обследования (ОШ 0,408; 95% ДИ 0,199–0,838;  $p=0,015$ ). Таким образом, пациенты, регулярно посещающие врача, лучше соблюдали медицинские рекомендации.

Таблица 2. Факторы, влияющие на приверженность к терапии: мнение постинсультных больных

Table 2. Factors affecting adherence to treatment: opinion of post-stroke patients

Факторы риска / Risk factors		n (%)
Связанные с пациентом / Patient-related (n=52)	Отсутствие достаточной осведомленности о тяжести заболевания / Lack of sufficient understanding of disease severity	11 (21,2)
	Отсутствие мотивации к лечению / Lack of motivation for treatment	6 (11,5)
	Забывчивость / Forgetfulness	31 (59,6)
	Предыдущий неудачный опыт лечения / Previous negative experience of treatment	4 (7,7)
Социально-экономические / Socioeconomic (n=21)	Низкий уровень образования / Low level of education	4 (19,1)
	Отсутствие материального благополучия / Lack of material wealth	10 (47,6)
	Семейные конфликты / Family conflicts	5 (23,8)
	Отсутствие социальной поддержки / Lack of social support	2 (9,5)
Связанные с медицинским персоналом и системой здравоохранения / Related to the medical personnel and healthcare system (n=34)	Недостаточная степень развития медицинской системы в целом / Insufficiently developed medical system as a whole	4 (11,8)
	Отсутствие преемственности между лечебными учреждениями / Lack of continuity between different treatment facilities	8 (23,5)
	Недостаточное количество времени для осмотра / Insufficient time for medical examination	6 (17,6)
	Отсутствие взаимопонимания между врачом и пациентом / Lack of mutual understanding between doctor and patient	9 (26,5)
	Недостаточная образованность медицинского персонала / Insufficient education of medical personnel	7 (20,6)
Связанные с проводимой терапией / Treatment-related (n=39)	Сложный режим приема препаратов, их количество / Complicated medication administration regimen and number of medications	8 (20,5)
	Длительное или пожизненное лечение / Long-term or lifelong treatment	16 (41)
	Побочные эффекты препарата / Side effects of the medication	15 (38,5)
Связанные с состоянием пациента на данный момент / Related to the patient's current condition (n=22)	Отсутствие выраженных клинических симптомов / Lack of significant clinical symptoms	4 (18,2)
	Эмоциональное состояние (например, депрессия) / Emotional state (e.g., depression)	8 (36,3)
	Снижение познавательных функций (нарушение памяти, внимания и т.д.) / Reduced cognitive function (disturbances in memory, attention, etc.)	10 (45,5)

## Обсуждение

Данные исследования свидетельствуют о том, что через 6 мес после ОНМК большинство пациентов не придерживались врачебных назначений (51,8%). Результаты нашей работы совпадают с данными других авторов [32].

В литературе нет единого мнения относительно влияния возраста больного на приверженность к лечению. Часть авторов склоняется к тому, что люди пожилого возраста хуже следуют рекомендациям медицинских специалистов [10]. Это совпадает с результатами нашего исследования. Другие работы, напротив, определяют молодой возраст как один из предикторов низкой приверженности к лечению [9].

Большинство исследователей склоняется к тому, что нет существенных гендерных различий в соблюдении пациентом предписанного лекарственного режима. Однако в литературе имеются противоречивые данные. Так в PHARMO study — ретроспективном анализе данных за 1997–2001 гг., показано, что мужчины лучше соблюдали медицинские рекомендации по приему гипотензивной терапии [33]. С другой стороны, E. Jokisalo и соавт. [11] продемонстрировали, что женщины лечатся более последовательно. Это нашло подтверждение и в нашем исследовании.

По нашим данным, больные, которые на протяжении жизни занимались физическим трудом, хуже соблюдали медицинские назначения. Лучшую приверженность к лечению у больных умственного труда можно объяснить тем, что данная группа пациентов обладает более широкими способностями к изучению своего заболевания, осведомленностью о его тяжести и последствиях, к которым может привести отмена, смена или нерегулярный прием ЛП. Также пациенты умственного труда чаще всего имеют высшее образование, выполняют важные социальные роли и обладают более высоким «когнитивным резервом». Как показало исследование D.J. Oates и соавт. [12], ухудшение приверженности к терапии отмечается чаще у пациентов, имеющих низкий уровень грамотности и ограниченные знания о своем здоровье.

Интересные данные получены относительно взаимосвязи приверженности к длительной терапии с гипертрофией миокарда левого желудочка и ХСН. Мы предполагаем, что влияние этих двух факторов риска обусловлено наличием большого числа сердечно-сосудистых заболеваний у данной группы больных. Вследствие этого они вынуждены принимать широкий спектр ЛП. Это приводит к явлению полипрагмазии и увеличению кратности приема ЛП, что, по данным некоторых авторов, может быть предиктором низкой приверженности к лечению [13]. Результаты ранее проведенных зарубежных исследований продемонстрировали, что только 10% пациентов с ХСН привержены к терапии, при этом 64% повторных госпитализаций в стационар по поводу ухудшения течения ХСН связаны с нарушением соблюдения медицинских рекомендаций [34].

Наличие вредных привычек, таких как курение и употребление спиртных напитков, негативно сказывается на соблюдении медицинских рекомендаций. Несмотря на ухудшение состояния здоровья, многим больным сложно отказаться от существовавших ранее вредных привычек. Это приводит к отмене, длительному перерыву, нарушению режима приема или изменению дозировок ЛП, что отрицательно влияет на эффективность проводимого лечения и здоровье пациента [14, 15].

Еще одним из основных барьеров на пути достижения оптимальной приверженности к лечению являются ПИКН [20, 35]. Среди постинсультных больных их частота встречаемости довольно высока [21], что подтверждено и в нашем исследовании — 80,3%. Результаты нашей работы доказывают тесную взаимосвязь приверженности к терапии и ПИКН. Следует отметить, что пациенты с наличием нейродегенеративных расстройств хуже следуют рекомендациям медицинских специалистов. Объяснить данное явление можно тем, что у таких пациентов преобладают нарушения памяти. В двух зарубежных исследованиях мнестические расстройства были названы основными предикторами низкой приверженности к лечению [36, 37].

Многие авторы, которые исследовали факторы, влияющие на приверженность к лечению, отмечают, что забывчивость — это один из ключевых барьеров оптимальной приверженности к терапии. По результатам исследования О.Н. Семенов и соавт. [38], которые оценивали мнение пациентов кардиологического отделения относительно факторов, влияющих на приверженность к лечению, наибольшую значимость среди отрицательных факторов риска имела забывчивость (43,5%). В нашей работе данный барьер был также основным (59,6%). Интересно, что многие исследователи включают забывчивость в группу факторов риска, которые связаны с пациентом, что, безусловно, оправдано: некоторые пациенты забывают принять препарат в силу различных отвлекающих моментов, связанных с их поведением и образом жизни. Однако забывчивость может быть одним из симптомов, обусловленных когнитивными расстройствами. Поэтому оценка когнитивного статуса и своевременное выявление когнитивной дисфункции, назначение адекватной терапии может стать одним из способов, повышающих приверженность к длительной терапии.

В нашем исследовании особой значимостью обладала регулярность посещения медицинских специалистов, что совпадает с данными отечественных и зарубежных авторов [39, 40]. Пациенты, регулярно посещающие очные консультации врача и получающие исчерпывающую информацию о состоянии своего здоровья и назначаемой терапии, склонны лучше соблюдать медицинские рекомендации. Анкетирование больных из амбулаторного проспективного регистра «ПРОФИЛЬ» показало, что пациенты, регулярно посещающие врачей (не реже 1 раза в 1–2 года), были более привержены к терапии, чем те, которые посещали медицинских специалистов реже, чем 1 раз в 2 года ( $p=0,014$ ) [40].

## Заключение

Изучение приверженности к длительной терапии как одного из ключевых звеньев, обеспечивающих эффективность вторичной профилактики инсульта, — актуальное и перспективное направление. Для достижения адекватного контроля за заболеванием и профилактики повторных острых сосудистых эпизодов необходимо знать факторы, которые влияют на соблюдение медицинских рекомендаций, а также предикторы низкой приверженности к терапии. Опираясь на эти данные, медицинские специалисты смогут уделять больше внимания больным с высоким риском развития низкой приверженности к лечению и частично или полностью корректировать «модифицируемые» барьеры на пути к оптимальной приверженности терапии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.*

## Список литературы

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Церебральный инсульт: проблемы и решения. *Вестник РГМУ* 2006; (4): 28–32.
2. Сулина З.А., Пирадов М.А., Домашенко М.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2014; 114(11): 5–13. PMID: 25591629.
3. Crayton E., Fahey M., Ashworth M. et al. Psychological determinants of medication adherence in stroke survivors: a systematic review of observational studies. *Ann Behav Med* 2017; 51: 833–845. DOI: 10.1007/s12160-017-9906-0. PMID: 28421453.
4. De Geest S., Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003; 2: 323. DOI: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4. PMID: 14667488.
5. Brown M.T., Bussell J.K. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clinic Proc* 2011; 86: 304–314. DOI: 10.4065/mcp.2010.0575. PMID: 21389250.
6. McDonnell P.J., Jacobs M.R. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1331–1336. DOI: 10.1345/aph.1A333. PMID: 12196047.
7. Chen P.S., Cheng C.L., Yang Y.H.K., Li Y.H. Statin adherence after ischemic stroke or transient ischemic attack is associated with clinical outcome. *Circ J* 2016; 80: 731–737. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0753. PMID: 26742588.
8. Mugwano I., Kaddumukasa M., Mugenyi L. et al. Poor drug adherence and lack of awareness of hypertension among hypertensive stroke patients in Kampala, Uganda: a cross sectional study. *BMC Res Notes* 2016; 9: 3. DOI: 10.1186/s13104-015-1830-4. PMID: 26725042.
9. Соколова Н.Ю. Приверженность к терапии у пациентов со стабильной ИБС после различных реваскуляризирующих операций. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2019; 12(1): 25–30. DOI: 10.17116/kardio20191201125.
10. Kumbhani D.J., Fonarow G.C., Cannon C.P. et al. Predictors of adherence to performance measures in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 2013; 126: 74. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.02.025. PMID: 22925314.
11. Jokisalo E., Enlund H., Halonen P. et al. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive drug therapy. *Blood Press* 2003; 12: 4955. PMID: 12699136.
12. Oates D.J., Paasche-Orlow M.K. Health literacy: communication strategies to improve patient comprehension of cardiovascular health. *Circulation* 2009; 119: 1049–1051. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.818468. PMID: 19237675.
13. Botelho R.J., Dudrak R. Home assessment of adherence to long-term medication in the elderly. *J Fam Pract* 1992; 35: 61–66. PMID: 1613477.
14. Mann D.M., Allegrante J.P., Natarajan S. et al. Predictors of adherence to statins for primary prevention. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 311–316. DOI: 10.1007/s10557-007-6040-4. PMID: 17665294.
15. Kim M.T., Han H.R., Hill M.N. et al. Depression, substance use, adherence behaviors, and blood pressure in urban hypertensive black men. *Ann Behav Med* 2003; 26: 2431. DOI: 10.1207/S15324796ABM2601\_04. PMID: 12867351.
16. Foot H., La Caze A., Gujral G., Cottrell N. The necessity-concerns framework predicts adherence to medication in multiple illness conditions: A meta-analysis. *Patient Educ Couns* 2016; 99: 706–717. DOI: 10.1016/j.pcc.2015.11.004. PMID: 26613666.
17. Rodriguez F.C.C., Steg P.G., Kubhani D.J. et al. Predictors of long-term adherence to evidence-based cardiovascular disease medications in outpatient with stable atherothrombotic disease: findings from the REACH Registry. *Clin Cardiol* 2013; 16: 721–727. DOI: 10.1002/clc.22217.
18. Delamater A.M. Improving patient adherence. *Clin Diabetes* 2006; 24: 71–77. DOI: 10.2337/diaclin.24.2.71.
19. Лиходей Н.В., Калашникова М.Ф., Лиходей Е.М., Фадеев В.В. Анализ факторов, препятствующих формированию приверженности лечению среди больных сахарным диабетом, и стратегий, способствующих ее повышению. *Сахарный диабет* 2018; 21(1): 5–14. DOI: 10.14341/DM8781.
20. Mellon L., Brewer L., Hall P. et al. Cognitive impairment six months after ischaemic stroke: a profile from the ASPIRE-S study. *BMC Neurol* 2015; 15: 31. DOI: 10.1186/s12883-015-0288-2. PMID: 25879880.
21. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О. и др. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта. *Медицинский совет* 2015; (10): 14–20. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-10-14-21.
22. Танащян М.М., Коновалов Р.Н., Лагода О.В. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях. *Аналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(3): 30–39. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.4.
23. Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярной патологией. *Лечение заболеваний нервной системы* 2011; 3(3): 16–22.
24. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Сосудистые недемментные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2017; 9(3): 68–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75.
25. Campbell N.L., Zhan J., Tu W. et al. Self-reported medication adherence barriers among ambulatory older adults with mild cognitive impairment. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 196–202. DOI: 10.1002/phar.1702. PMID: 26890914.

## References

1. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Martynov M.Yu., Kamchatnov P.R. [Cerebral stroke: problems and solutions]. *Vestnik RGMU* 2006; (4): 28–32. (In Russ.)
2. Suslina Z.A., Piradov M.A., Domashenko M.A. [Stroke: the review of the problem (15 years after)]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2014; 114(11): 5–13. PMID: 25591629. (In Russ.)
3. Crayton E., Fahey M., Ashworth M. et al. Psychological determinants of medication adherence in stroke survivors: a systematic review of observational studies. *Ann Behav Med* 2017; 51: 833–845. DOI: 10.1007/s12160-017-9906-0. PMID: 28421453.
4. De Geest S., Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003; 2: 323. DOI: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4. PMID: 14667488.
5. Brown M.T., Bussell J.K. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clinic Proc* 2011; 86: 304–314. DOI: 10.4065/mcp.2010.0575. PMID: 21389250.
6. McDonnell P.J., Jacobs M.R. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1331–1336. DOI: 10.1345/aph.1A333. PMID: 12196047.
7. Chen P.S., Cheng C.L., Yang Y.H.K., Li Y.H. Statin adherence after ischemic stroke or transient ischemic attack is associated with clinical outcome. *Circ J* 2016; 80: 731–737. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0753. PMID: 26742588.
8. Mugwano I., Kaddumukasa M., Mugenyi L. et al. Poor drug adherence and lack of awareness of hypertension among hypertensive stroke patients in Kampala, Uganda: a cross sectional study. *BMC Res Notes* 2016; 9: 3. DOI: 10.1186/s13104-015-1830-4. PMID: 26725042.
9. Sokolova N.Yu. [Adherence to therapy in patients with stable coronary artery disease after various revascularizing operations]. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya* 2019; 12(1): 25–30. DOI: 10.17116/kardio20191201125. (In Russ.)
10. Kumbhani D.J., Fonarow G.C., Cannon C.P. et al. Predictors of adherence to performance measures in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 2013; 126: 74. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.02.025. PMID: 22925314.
11. Jokisalo E., Enlund H., Halonen P. et al. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive drug therapy. *Blood Press* 2003; 12: 4955. PMID: 12699136.
12. Oates D.J., Paasche-Orlow M.K. Health literacy: communication strategies to improve patient comprehension of cardiovascular health. *Circulation* 2009; 119: 1049–1051. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.818468. PMID: 19237675.
13. Botelho R.J., Dudrak R. Home assessment of adherence to long-term medication in the elderly. *J Fam Pract* 1992; 35: 61–66. PMID: 1613477.
14. Mann D.M., Allegrante J.P., Natarajan S. et al. Predictors of adherence to statins for primary prevention. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 311–316. DOI: 10.1007/s10557-007-6040-4. PMID: 17665294.
15. Kim M.T., Han H.R., Hill M.N. et al. Depression, substance use, adherence behaviors, and blood pressure in urban hypertensive black men. *Ann Behav Med* 2003; 26: 2431. DOI: 10.1207/S15324796ABM2601\_04. PMID: 12867351.
16. Foot H., La Caze A., Gujral G., Cottrell N. The necessity-concerns framework predicts adherence to medication in multiple illness conditions: A meta-analysis. *Patient Educ Couns* 2016; 99: 706–717. DOI: 10.1016/j.pcc.2015.11.004. PMID: 26613666.
17. Rodriguez F.C.C., Steg P.G., Kubhani D.J. et al. Predictors of long-term adherence to evidence-based cardiovascular disease medications in outpatient with stable atherothrombotic disease: findings from the REACH Registry. *Clin Cardiol* 2013; 16: 721–727. DOI: 10.1002/clc.22217.
18. Delamater A.M. Improving patient adherence. *Clin Diabetes* 2006; 24: 71–77. DOI: 10.2337/diaclin.24.2.71.
19. Lihodey N.V., Kalashnikova M.F., Lihodey E.M., Fadeev V.V. [Analysis of the factors that prevent adherence to treatment in patients with diabetes mellitus and the strategies that contribute to the improvement in adherence]. *Diabetes Mellitus* 2018; 21(1): 5–14. DOI: 10.14341/DM8781. (In Russ.)
20. Mellon L., Brewer L., Hall P. et al. Cognitive impairment six months after ischaemic stroke: a profile from the ASPIRE-S study. *BMC Neurol* 2015; 15: 31. DOI: 10.1186/s12883-015-0288-2. PMID: 25879880.
21. Zaharov V.V., Vahnina N.V., Gromova D.O. et al. [Diagnostic and treatment of cognitive impairment after stroke]. *Meditsinskiy sovet* 2015; (10): 14–20. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-10-14-21. (In Russ.)
22. Tanashyan M.M., Konovalev R.N., Lagoda O.V. [New approaches to correction of cognitive disorders in cerebrovascular diseases]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(3): 30–39. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.4. (In Russ.)
23. Bogolepova A.N. [Cognitive impairment in patients with cerebrovascular disease]. *Lechenie zabolevaniy nervnoy sistemy* 2011; 3(3): 16–22. (In Russ.)
24. Kulesh A.A., Shestakov V.V. [Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention]. *Nevrologiya, neiropsikihiatriya, psikhosomatika* 2017; 9(3): 68–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75. (In Russ.)
25. Campbell N.L., Zhan J., Tu W. et al. Self-reported medication adherence barriers among ambulatory older adults with mild cognitive impairment. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 196–202. DOI: 10.1002/phar.1702. PMID: 26890914.



26. Goldstein L.B., Bertels C., Davis J.N. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol* 1989; 46: 660–662. DOI:10.1001/archneur.1989.00520420080026. PMID: 2730378.
27. Mahoney F., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61–65. PMID: 14258950.
28. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
29. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621–1626. DOI: 10.1212/WNL.55.11.1621. PMID: 11502945.
30. Hamilton M. The Hamilton rating scale for depression. Assessment of depression. Berlin, Heidelberg, 1986: 143–152. DOI: 10.1007/978-3-642-70486-4\_14.
31. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67–74. PMID: 3945130.
32. Журавская Н.Ю., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Изучение приверженности врачебным рекомендациям пациентов, перенесших мозговой инсульт: роль тревоги и депрессии (результаты регистра ЛИС-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015; 14(2): 46–51. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-2-46-51.
33. Erkens J.A., Panneman M.M., Klungel O.H. et al. Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 795–803. DOI: 10.1002/pds.1156. PMID: 16178043.
34. Hauptman P.J. Medication adherence in heart failure. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 99–106. DOI: 10.1007/s10741-007-9020-7. PMID: 17479364.
35. Jankowska-Polańska B., Katarzyna L., Lidia A. et al. Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13: 559. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.006. PMID: 27605935.
36. Hawkins L.A., Kilian S., Firek A. et al. Cognitive impairment and medication adherence in outpatients with heart failure. *Heart Lung* 2012; 41: 572–582. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2012.06.001. PMID: 22784869.
37. Thiruchselvam T., Nagile G., Moineddin R. et al. Risk factors for medication nonadherence in older adults with cognitive impairment who live alone. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27:1275–1282. DOI: 10.1002/gps.3778. PMID: 22337284.
38. Семенова О.Н., Наумова Е.А. Факторы, влияющие на приверженность к терапии: параметры ВОЗ и мнение пациентов кардиологического отделения. *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2013; 3(3): 507–511.
39. Hines R., Stone N.J. Patients and physicians beliefs and practices regarding adherence to cardiovascular medication. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 470–473. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0634. PMID: 27438324.
40. Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Кутишенко Н.П. и др. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра “ПРОФИЛЬ”). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2018; 17(5): 72–78. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-72-78.
26. Goldstein L.B., Bertels C., Davis J.N. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol* 1989; 46: 660–662. DOI:10.1001/archneur.1989.00520420080026. PMID: 2730378.
27. Mahoney F., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61–65. PMID: 14258950.
28. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
29. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621–1626. DOI: 10.1212/WNL.55.11.1621. PMID: 11502945.
30. Hamilton M. The Hamilton rating scale for depression. Assessment of depression. Berlin, Heidelberg, 1986: 143–152. DOI: 10.1007/978-3-642-70486-4\_14.
31. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67–74. PMID: 3945130.
32. Zhuravskaya N.Yu., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. et al. [Study of the physician recommendation adherence in patients after stroke. The role of anxiety and depression (registry LIS-2)]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2015; 14(2): 46–51. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-2-46-51. (In Russ.)
33. Erkens J.A., Panneman M.M., Klungel O.H. et al. Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 795–803. DOI: 10.1002/pds.1156. PMID: 16178043.
34. Hauptman P.J. Medication adherence in heart failure. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 99–106. DOI: 10.1007/s10741-007-9020-7. PMID: 17479364.
35. Jankowska-Polańska B., Katarzyna L., Lidia A. et al. Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13: 559. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.006. PMID: 27605935.
36. Hawkins L.A., Kilian S., Firek A. et al. Cognitive impairment and medication adherence in outpatients with heart failure. *Heart Lung* 2012; 41: 572–582. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2012.06.001. PMID: 22784869.
37. Thiruchselvam T., Nagile G., Moineddin R. et al. Risk factors for medication nonadherence in older adults with cognitive impairment who live alone. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27:1275–1282. DOI: 10.1002/gps.3778. PMID: 22337284.
38. Semenova O.N., Naumova E.A. [Factors affecting on medication adherence: WHO parameters and the opinion of patients in the cardiology department]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy* 2013; 3(3): 507–511. (In Russ.)
39. Hines R., Stone N.J. Patients and physicians beliefs and practices regarding adherence to cardiovascular medication. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 470–473. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0634. PMID: 27438324.
40. Lukina Yu.V., Dmitrieva N.A., Kutishenko N.P. et al. [The relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with cardiovascular diseases (by the data from outpatient registry “PROFILE”)]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2018; 17(5): 72–78. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-72-78. (In Russ.)

Поступила 09.04.2019

Принята в печать 15.05.2019

Received 09.04.2019

Accepted 15.05.2019

**Информация об авторах:** Боголепова Анна Николаевна — д.м.н., проф., проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; Коваленко Екатерина Андреевна — к.м.н., зав. учебной лабораторией кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Anna N. Bogolepova, D. Sci. (Med.), Prof., Professor, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Ekaterina A. Kovalenko, PhD (Med.), Head of Educational laboratory, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

# Экспериментальный паркинсонизм при моделировании повреждения астроцитов стриатума

А.В. Ставровская, Д.Н. Воронков, А.С. Ольшанский, А.С. Гущина, Н.Г. Ямщикова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

**Введение.** Нарушение функции астроцитов характерно для многих патологий ЦНС, при этом экспериментальные модели избирательного повреждения астроцитов, позволяющие более полно оценить роль последних в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, немногочисленны.

**Цель исследования** — охарактеризовать морфологические изменения в головном мозге при введении глиального токсина —  $\alpha$ -аминоадипиновой кислоты (L-AA) в стриатум (полосатое тело) крыс и оценить влияние дисфункции астроцитов на двигательную активность животных.

**Материалы и методы.** Повреждение астроцитов осуществляли путем введения L-AA (100 мкг в 5 мкл) в стриатум мозга крыс справа; в левое полушарие в качестве контроля вводили фосфатно-солевой буфер в том же объеме. Двигательные нарушения оценивали при нормальной и сниженной после введения ингибитора тирозингидроксилазы  $\alpha$ -метил-*p*-тирозина дофаминергической нейротрансмиссии на 3-и сутки после введения L-AA. При иммуногистохимическом исследовании выявляли глиофибрилярный белок GFAP, ядерный антиген нейронов NeuN и тирозингидроксилазу.

**Результаты.** Повреждение астроцитов стриатума, подтвержденное иммуногистохимическим исследованием, при ингибировании синтеза дофамина вызывало снижение двигательной активности в открытом поле и увеличение количества ошибок в тесте «сужающаяся дорожка». В условиях снижения дофаминергической передачи при ингибировании тирозингидроксилазы нарушения движения, вызванные повреждением астроцитов, сохранялись и усиливались.

**Заключение.** Полученные данные указывают на регуляторную роль астроглии в nigrostriatal системе и подчеркивают возможный вклад глиальной дисфункции в моторные нарушения при болезни Паркинсона.

**Ключевые слова:** астроциты,  $\alpha$ -аминоадипиновая кислота,  $\alpha$ -метилтирозин, стриатум, двигательная активность.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: alla\_stav@mail.ru. Ставровская А.В.

**Для цитирования:** Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Ольшанский А.С., Гущина А.С., Ямщикова Н.Г. Экспериментальный паркинсонизм при моделировании повреждения астроцитов стриатума. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(3): 28–33.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.4

## Experimental parkinsonism in modeling striatal astrocyte damage

Alla V. Stavrovskaya, Dmitry N. Voronkov, Artyem S. Ol'shansky, Anastasiya S. Gushchina, Nina G. Yamshchikova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Introduction.** Astrocyte dysfunction is typical for many CNS pathologies, yet few experimental models of selective astrocyte damage, which would enable a fuller understanding of the role of astrocytes in the pathogenesis of neurodegenerative disorders, exist.

**Study aim** — to characterize the morphological brain changes with the administration of  $\alpha$ -aminoadipic acid (L-AA), a glial toxin, into the rat striatum and to assess the effect of astrocyte dysfunction on motor activity in animals.

**Materials and methods.** Astrocyte damage was achieved by administering L-AA (100  $\mu$ g in 5  $\mu$ l) into the rats' right striatum; the same volume of phosphate-buffered saline was injected into the left hemisphere as a control. On the third day after L-AA administration, motor impairment was assessed with normal and reduced dopaminergic neurotransmission; the latter was achieved with administration of the  $\alpha$ -methyl-*p*-tyrosine, a tyrosine hydroxylase inhibitor. The immunohistochemical studies included assays for glial fibrillary acidic protein (GFAP), neuronal nuclear antigen (NeuN), and tyrosine hydroxylase.

**Results.** When dopamine synthesis was inhibited, damage to the striatal astrocytes, which was confirmed by immunohistochemistry, caused a reduction in motor activity in the open field test and an increase in the number of errors in the beam walking test. When dopaminergic transmission was reduced through the inhibition of tyrosine hydroxylase by  $\alpha$ -methyl-*p*-tyrosine, the motor disturbances caused by astrocyte damage sustained and worsened.

**Conclusion.** The obtained data indicate the regulatory role of astroglia in the nigrostriatal system and emphasize the possible contribution of glial dysfunction to the motor disturbances in Parkinson's disease.

**Keywords:** astrocytes,  $\alpha$ -aminoadipic acid,  $\alpha$ -methyl-*p*-tyrosine, striatum, motor activity.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: alla\_stav@mail.ru. Stavrovskaya A.V.

**For citation:** Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Ol'shansky A.S., Gushchina A.S., Yamshchikova N.G. [Experimental parkinsonism in modeling striatal astrocyte damage]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(3): 28–33. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.4

## Введение

Дисфункция астроцитов показана при ряде заболеваний ЦНС: эпилепсии, депрессии и многих нейродегенеративных заболеваниях, в том числе болезнях Альцгеймера, Гентингтона, Паркинсона (БП), лобновисочной деменции [1–3]. В качестве одного из механизмов повреждения нейронов при нейродегенеративных заболеваниях с выраженным глиозом в веществе мозга предполагается избыточная провоспалительная реакция астроцитов [1, 4]. Дегенерация астроцитов рассматривается в ряду причин, приводящих к хроническим депрессивным расстройствам [5] и лобно-височной деменции [6]. Примером генетической патологии астроцитов служит болезнь Александра: она вызывается мутациями в гене *GFAP* (кислого глиофибрилярного белка), приводящими к нарушениям цитоскелета астроцитов и функциональной недостаточности астроглии, нейровоспалению и лейкодистрофии [7].

Астроциты влияют на функции нейронов несколькими путями: секретируют факторы, регулирующие синаптогенез и синаптический прунинг, контролируют концентрацию внеклеточного калия, модулируют метаболическую активность нейронов и нейротрансмиссию [8]. Активация астроглии и глиоз — универсальная реакция нервной ткани на повреждение, возникающая в результате как острых повреждений, так и хронического процесса. Активация астроцитов в результате ишемии и нейровоспаления происходит разными путями, и выделены фенотипически различающиеся A1- и A2-типы активированных астроцитов [4, 9]. Транскриптомный анализ реактивных астроцитов первого типа демонстрирует усиление экспрессии генов, связанных с нейровоспалением, например генов каскада комплемента, тогда как второй тип активированной астроглии экспрессирует нейротрофные факторы, стимулирующие аксональный рост и формирование синапсов [4]. Реактивные астроциты продуцируют матриксные металлопротеиназы и молекулы клеточного матрикса, принимая участие в ремоделировании ткани и формируя глиальный рубец. Активированная астроглия вырабатывает нейротрофные и ростовые факторы, в том числе BDNF и TGF $\beta$ , цитокины и хемокины, и взаимодействует с микроглияй. Показана способность астроцитов захватывать клеточный детрит [8]. Кроме того, астроциты обеспечивают компенсаторную регуляцию нейротрансмиссии, взаимодействия с синапсами и контролируя содержание внеклеточного глутамата, ГАМК и дофамина [8].

При БП значение астроцитов не ограничивается их провоспалительным ответом на нейродегенерацию или участием в пластических изменениях. Астроциты, как и нейроны, экспрессируют гены *PARK2*, *PINK1*, *DJ-1* и *LRRK2*, связанные с аутосомно-рецессивными формами БП [2]. Мутации в этих генах приводят к нарушениям функций астроцитов [10, 11]. Кроме того, при БП, деменции с тельцами Леви и ряде тауопатий в астроцитах обнаруживают патологические белковые включения, подобные нейрональным [12, 13]. При БП астроциты предположительно не только повреждаются токсическими формами  $\alpha$ -синуклеина, но и участвуют в их распространении в структурах мозга [14, 15].

Накопленные к настоящему времени данные позволяют обсуждать терапевтический потенциал и возможности фармакологической регуляции функций астроцитов и «управления» глиальной реакцией при травме, инсульте и нейродегенеративных заболеваниях [4]. Отмечен нейропротекторный эффект трансплантации астроцитов [16, 17]

и их котрансплантации с нейронами [18] на моделях нейродегенеративных заболеваний. Более того, по некоторым данным, в структурах мозга, не являющихся нейрогенными нишами, в патологических условиях может происходить дифференцировка астроцитов в нейроны; так, при ишемическом инфаркте мозга у грызунов показано образование нейронов из астроцитов стриатума [19].

Хотя значение астроглии при нейровоспалении и нейродегенерации охарактеризовано достаточно полно, её роль в интактной нервной системе изучена недостаточно. Взаимодействие астроглии с нейронами и её влияние на нейрональную активность подтверждено как *in vivo*, так и *in vitro* [8]. По-видимому, специфичное для каждой области мозга распределение астроцитов тесно связано с участием глии в синаптической передаче и отражает её взаимодействие с нейронами [20]. Отростки астроцитов, во всяком случае в коре и гиппокампе, занимают определенные области (домены), формируя нейроглиососудистые структурные единицы [8]. В свою очередь астроциты связаны друг с другом тесными контактами, однако неясно, формируют ли они функциональные сети и каким образом глия влияет на обработку информации в нервных сетях [21, 22].

В эксперименте возможности избирательного воздействия на астроглию ограничены. В отличие от нейронов для астроцитов разработано весьма небольшое количество моделей избирательного повреждения. Среди них — трансгенные животные с возможностью направленного повреждения GFAP<sup>+</sup>-астроглии [23] и нокаутные по виментину и GFAP мыши, демонстрирующие сниженную реактивность глии [24, 25]. Недостаток генетических моделей в том, что они вызывают лишь частичную гибель астроглии, поскольку в нормальных условиях экспрессия GFAP характерна не для всех астроцитов [23].

Для избирательного повреждения астроцитов применяются лишь два токсина: флуороцитрат [26] и L-аминоадипиновая кислота [27]. Флуороцитрат — ингибитор аконитазы (фермента цикла Кребса), активно захватывается глиальными клетками, благодаря чему подавляет активность астроглии и ведет к её повреждению [28, 29]. При этом он проявляет и неспецифическое токсическое действие, что ограничивает возможность его использования [30]. L-изоформа  $\alpha$ -аминоадипиновой кислоты (L-AA), структурный аналог глутамата, проявляет избирательную токсичность по отношению к астроцитам *in vitro* и *in vivo*. Механизм действия данного токсина неясен, но показано, что L-AA захватывается Na-зависимыми транспортерами глутамата и вызывает снижение синтеза белка и апоптоз астроцитов [5, 31]. Однократные инъекции L-AA в префронтальную кору, стриатум и амигдалу приводят к гибели глиальных клеток [5, 34], не влияя при этом непосредственно на нейроны, что показано методами электронной микроскопии [33]. Восстановление иммунореактивности к GFAP происходит к 7–10-м суткам после введения за счет деления и миграции астроглии к области повреждения [27]. Данных о влиянии введения L-AA в стриатум на двигательную активность животных мы не обнаружили. Вместе с тем показано, что повреждение L-AA астроцитов коры и миндалина приводит к развитию депрессивно-подобного поведения у крыс [3, 5]. Имеются и сообщения об отсутствии глиотоксического действия L-AA в стриатуме [34].

Таким образом, данные литературы указывают на участие астроглии в модуляции активности нейронов стриатума

в норме и при патологии [35–37], но вклад глиальной дисфункции в патогенез экстрапирамидных заболеваний недостаточно освещен, а существующие модели охарактеризованы не полностью. Кроме того, хотя астроциты содержат ферменты катаболизма дофамина — моноаминоксидазу и катехол-О-метилтрансферазу, роль глии в модуляции функций nigrostriатной дофаминергической системы как в норме, так и при паркинсонизме, изучена недостаточно [41]. Перспективный экспериментальный подход для решения этих вопросов — направленная регуляция глиальных функций *in vivo*, в том числе специфическое повреждение астроцитов.

В связи с этим **целью** нашего исследования было описание морфологических изменений в стриатуме под действием глиального токсина L-AA и оценка влияния глиальной дисфункции на двигательную активность животных, в том числе в условиях снижения синтеза дофамина.

## Материалы и методы

Эксперименты проводили на крысах-самцах Вистар в возрасте 3,5–4 мес ( $n=27$ ). Животные содержались в виварии ФГБНУ ИЦН при свободном доступе к пище и воде и чередовании суточной освещенности 12 ч света/12 ч темноты. Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами.

Астроциты повреждали путем введения L-AA в стриатум мозга крыс. L-AA («Acros Organics») растворяли в 1 М HCl в концентрации 120 мкг/мл, затем на фосфатном солевом буфере (ФСБ) готовили раствор для введения, который доводили до pH 7,3 с помощью 1 М NaOH. Итоговая концентрация L-AA составляла 20 мкг/мл [27]. Для проведения стереотаксических операций анестезированных животных помещали на раму двойного лабораторного стереотаксического манипулятора («Stoelting Co.»). Крысам экспериментальной группы ( $n=14$ ) во время операции в вышеуказанную область мозга унилатерально справа вводили 5 мкл раствора L-AA в соответствии с координатами атласа мозга крыс [38] (AP=1,5; L=2,5; V=4,8), в левое полушарие вводили ФСБ в том же объеме. Ложнооперированные (ЛО) крысы ( $n=13$ ) получали инъекции 5 мкл ФСБ билатерально. В качестве анестезии применяли золетил 100 в дозе 3 мг/100 г и ксиланит в дозе 3 мг/кг внутримышечно, для премедикации использовали атропин в дозе 0,04 мг/кг подкожно за 10–15 мин до введения ксиланита.

Двигательную активность животных изучали в условиях нормальной и сниженной дофаминергической нейротрансмиссии, для чего за час до тестирования животным внутривентриально вводили ингибитор тирозингидроксилазы (ТГ)  $\alpha$ -метил-*p*-тирозин ( $\alpha$ -MT, «Sigma») [39] в дозе 100 мг/кг. В качестве контроля остальные животные получали внутривентриальные инъекции 0,9% раствора NaCl.

Таким образом, животные были разделены на следующие группы:

- животные с введением L-AA ( $n=8$ );
- животные с введением L-AA и  $\alpha$ -MT ( $n=6$ );
- ЛО ( $n=7$ );
- ЛО с введением  $\alpha$ -MT ( $n=6$ ).

Изменение поведения крыс исследовали с помощью тестов «открытое поле» и «сужающаяся дорожка». Установка для оценки двигательной активности «открытое поле» пред-

ставляла собой квадратный короб, со стороной 75 см, высотой стенок 40 см, пол которого был разделен на 25 равных квадратов. При тестировании в течение 3 мин учитывали общее количество пересеченных квадратов.

Установка для изучения двигательных нарушений «сужающаяся дорожка» представляла собой 2 планки, наложенные друг на друга, длиной 100 см. Ширина верхней планки 0,5–2,0 см, высота 1 см, ширина нижней планки 2,5–4,0 см. На узком конце «дорожки» располагается короб (укрытие), имеющий съемную крышку и отверстие в передней панели, через которое животное может проникнуть внутрь. Вся конструкция приподнята над полом на высоту 70 см. Животное должно пройти по верхней планке от начала дорожки до укрытия. Подсчитывалось число оступаний (соскальзываний) передними и задними конечностями с верхней планки на нижнюю при проходе по всей длине установки, и их процент от общего количества шагов.

Двигательную активность животных регистрировали на 3-и сутки после введения L-AA. Этот срок был выбран на основании данных литературы, поскольку показано, что максимальное снижение плотности астроглии выявляется через 2–4 сут после введения, после чего происходит замещение поврежденных областей вновь образованными астроцитами [27].

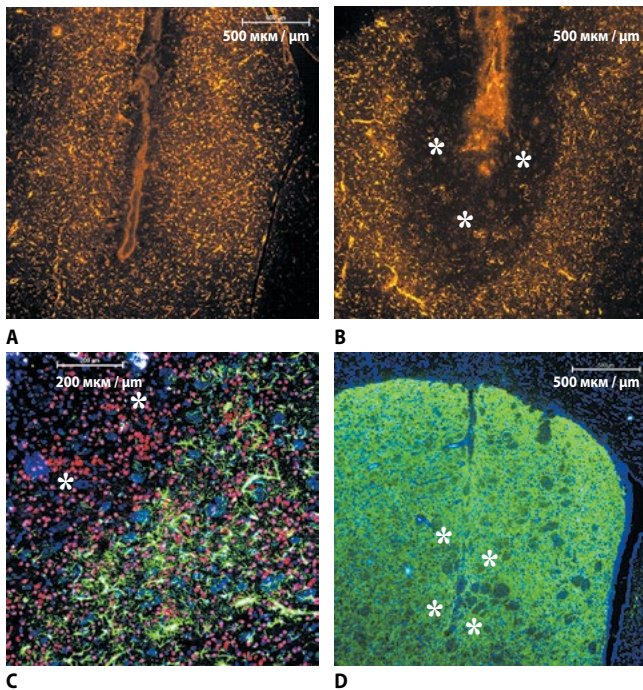
Через 72 ч после операции животных из группы, получившей L-AA ( $n=5$ ), и ЛО ( $n=5$ ) декапитировали, извлекали мозг и фиксировали 24 ч в 4% формалине. После этого образцы пропитывали 30% сахарозой и средой O.C.T. («Tissue Tek») и готовили замороженные фронтальные срезы на криостате «Sakura Cryo 3». Для иммуноморфологического исследования срезы подвергали тепловой обработке в микроволновой печи в цитратном буфере (1 М, pH 6,0) с 0,1% Твин-80. Иммунофлюоресцентным методом выявляли GFAP, ядерный антиген нейронов NeuN и ТГ — ключевой фермент синтеза дофамина. Связывание определяли при помощи соответствующих антител («Sigma») к иммуноглобулинам кролика или мыши, меченных флюорохромами CF488 или CF555.

Статистическую обработку проводили в программе «Statistica», используя тест ANOVA. Гомогенность дисперсии проверяли с помощью Brown & Forsythe's test (homogeneity of variances), а сравнение различий между группами оценивали в Post-hoc тестах Fisher LSD и Tukey. Проведенный дополнительно непараметрический тест Краскела–Уоллиса (K-W ANOVA) на наших данных демонстрировал аналогичные однофакторному дисперсионному анализу результаты. Различия считали значимыми при  $p<0,05$ .

## Результаты

### Морфологические изменения в стриатуме

У животных в хвостатом ядре на стороне введения L-AA через 72 ч после инъекции обнаруживали обширную область со сниженной GFAP-реактивностью шириной до 1000 мкм (рис. 1). В области повреждения наблюдали резкое снижение экспрессии GFAP и гибель астроцитов, а вокруг нее выявляли вал активированных астроцитов с утолщенными отростками. На противоположной стороне активированные астроциты с высокой экспрессией GFAP обнаруживались в непосредственной близости к треку иглы, вокруг которого были незначительные повреждения ткани. При



**Рис. 1. Морфологические изменения через 72 ч после введения L-AA в хвостатое ядро.**

A — контроль. B — введение L-AA, иммунофлюоресцентное окрашивание на GFAP. C — отсутствие дегенеративных изменений нейронов стриатума через 72 ч после введения L-AA, иммунофлюоресцентное окрашивание на NeuN (красным) и GFAP (зеленым). D — иммунофлюоресцентное окрашивание (зеленым) на ТГ (нигростриатные дофаминергические окончания) в стриатуме на стороне введения L-AA, ядра клеток докрашены DAPI. \* — область повреждения, лишенная астроглии

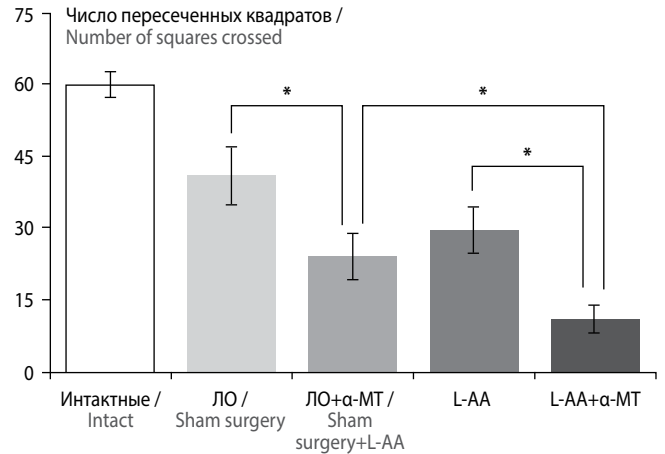
**Fig. 1. Morphological changes after the administration of L-AA into the caudate nucleus, 72 hours after injection.**

A — control. B — administration of L-AA, immunofluorescence staining for GFAP. C — absence of degenerative changes in the striatal neurons 72 hours after administration of L-AA, immunofluorescence staining for NeuN (red) and GFAP (green). D — immunofluorescence staining (green) for tyrosine hydroxylase (nigrostriatal dopaminergic endings) in the striatum on the side of L-AA administration; the cell nuclei were additionally stained with DAPI. \* — area of damage devoid of astroglia

выявлении маркерного белка ядер нейронов NeuN на стороне введения L-AA иммуноокрашивание ядер нейронов в области повреждения не снижалось, а плотность нейронов не менялась по сравнению с контролем, что свидетельствует о жизнеспособности нейронов и подтверждает избирательное действие L-AA на астроциты (см. рис. 1). При выявлении ТГ снижения интенсивности окрашивания в области повреждения также не выявлено, что свидетельствует об отсутствии повреждения дофаминергических нигростриатных волокон. Таким образом, иммуноморфологическое исследование продемонстрировало, что на 3-и сутки после введения L-AA в стриатум повреждается GFAP-позитивная астроглия в обширной зоне вокруг области введения, однако не обнаруживаются дегенеративных изменений собственных нейронов хвостатого ядра и нигростриатных дофаминергических окончаний.

**Изменения двигательной активности животных**

При тестировании в «открытом поле» не выявлено значимых различий между группой ЛО животных и группой, получавшей L-AA, однако наблюдалась тенденция ( $p=0,08$ ) к

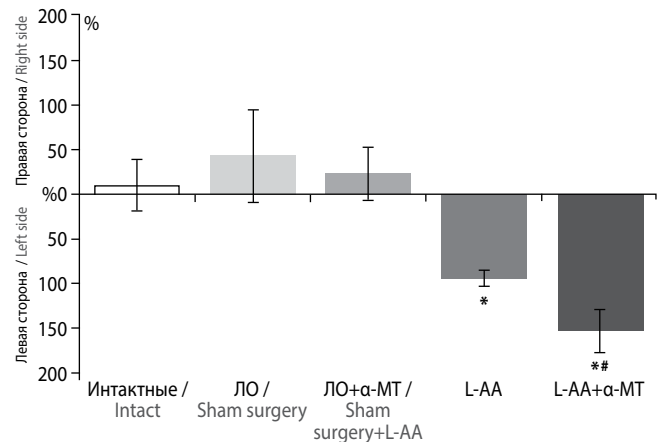


**Рис. 2. Влияние введения L-AA и  $\alpha$ -MT на двигательную активность в тесте «открытое поле».**

\* $p<0,05$  (ANOVA Fisher LSD test)

**Fig. 2. Effect of L-AA and  $\alpha$ -MT administration on motor activity in the open field test.**

\* $p<0,05$  (ANOVA Fisher LSD test)



**Рис. 3. Количество оступаний в тесте «сужающаяся дорожка» (разность в процентах относительно противоположной стороны).**

\* $p<0,05$  по сравнению с контролем; # $p=0,09$  по сравнению с группой L-AA; ANOVA Post hoc Fisher LSD test

**Fig. 3. A number of slips in the beam walking test (percentage difference compared with the opposite side).**

\* $p<0,05$  compared with the control; # $p=0,09$  compared with the L-AA group; ANOVA Post hoc Fisher LSD test

снижению двигательной активности под действием L-AA. Введение  $\alpha$ -MT значительно уменьшало пройденное животными расстояние как у получавших L-AA, так и у ЛО крыс, что согласуется с данными литературы [39]. Такое изменение двигательной активности соответствует снижению синтеза дофамина под действием  $\alpha$ -MT. При этом эффект  $\alpha$ -MT в группе животных с интрастриатным введением L-AA был более выраженным по сравнению с группой, получавшей только  $\alpha$ -MT (рис. 2). Следует отметить, что в определенной степени снижение двигательной активности у всех прооперированных крыс связано с тем, что тестирование проводилось спустя короткое время после хирургических процедур [40].

Изменения, согласующиеся с полученным в «открытом поле» результатом, выявили и в тесте «сужающаяся дорожка». Интактные и ЛО животные не имели значимых отли-



чий по доле оступаний слева и справа, а подавление дофаминергической передачи  $\alpha$ -МТ у ЛО животных не влияло на этот показатель. У животных, получавших L-AA, значительно возросло количество ошибок (оступаний) со стороны, контралатеральной введению токсина (рис. 3). При этом, как и в тесте «открытое поле» усиление эффекта L-AA отмечалось на фоне введения  $\alpha$ -МТ, хотя и лишь на уровне тенденции ( $p=0,09$  по сравнению с группой L-AA).

## Обсуждение

Повреждение астроцитов под действием L-AA оказывало влияние на стриатные функции, что проявлялось в снижении двигательной активности и асимметричных нарушениях походки животных. В условиях снижения дофаминергической передачи при ингибировании ТГ токсином  $\alpha$ -МТ нарушения движения, вызванные повреждением астроцитов, сохранялись и усиливались.

Мы предполагаем, что выявленное влияние введения L-AA связано с повреждением астроцитов, что подтверждается морфологическим контролем сохранности нейронов и нигростриатных окончаний. Однако введение L-AA сопровождается как дегенерацией астроцитов, так и выраженными реактивными изменениями глии вокруг области введения глиального токсина. Следовательно, введение L-AA необходимо считать в большей степени моделью дисфункции астроцитов, чем полноценной моделью их удаления, поскольку дегенерация астроглии сопровождается пролиферацией и миграцией вновь образованных клеток, замещающих поврежденные. В целом, выявляемая глиальная реакция соответствует изменениям, наблюдаемым при широком спектре нейродегенеративных патологий, когда повреждение глии, нарушение глионейрональных взаимодействий и контактов астроцитов друг с другом сопровождается глиозом [1].

Ранее на моделях БП были продемонстрированы активация и увеличение числа астроцитов в хвостатом ядре при дегенерации нигростриатных дофаминергических окончаний; предполагается, что эти изменения имеют компенсаторное значение. Так, при введении специфического нейро-

токсина МРТР приматам в стриатуме возрастает площадь контакта астроцитарных ножек с синапсами, что связано с регуляцией глутаматергической нейротрансмиссии [37]. С другой стороны, повреждение астроцитов черной субстанции флуороцитратом замедляет восстановление двигательных нарушений после введения нигрального нейротоксина 6-OHDA, что свидетельствует о нейропротекторной роли астроглии [29]. Следовательно, компенсаторные процессы как на тканевом, так и на нейрхимическом уровнях при повреждении нигростриатной системы связаны с астроглией, а повреждение или дисфункция астроцитов отягчают нейродегенеративный процесс при БП.

Проведенная работа согласуется с предполагаемым значением астроцитов в регуляции функций стриатума [36]. В нашем эксперименте развитие двигательных нарушений, по-видимому, было связано с медиаторными нарушениями в хвостатом ядре, вызванными дисфункцией астроцитов. Известно, что астроциты участвуют в обмене глутамата и ГАМК, а также катаболизируют дофамин [41] — основные медиаторы, контролирующие активность проекционных нейронов стриатума. Повреждение астроглии, вероятно, приводит не только к увеличению содержания внеклеточного глутамата, но и к нарушению дофаминергической модуляции кортикостриатного пути, а также дисбалансу тормозных и возбуждающих влияний в нигрострионигральной петле. Выявленное усиление брадикинезии при подавлении синтеза дофамина на фоне повреждения астроцитов согласуется с предположением об их влиянии на нигростриатные дофаминергические окончания.

В целом проведенное исследование демонстрирует перспективность модели глиальной дисфункции с введением L-AA для исследования роли астроглии в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Полученные результаты указывают на регуляторную роль астроцитов в нигростриатной системе и подчеркивают возможный вклад глиальной дисфункции в моторные нарушения при БП.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflict of interest.**

## Список литературы / References

1. Verkhatsky A., Parpura V., Pekna M. et al. Glia in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Biochem Soc Trans* 2014; 42: 1291–1301. DOI: 10.1042/BST20140107. PMID: 25233406.
2. Halliday G.M., Stevens C.H., Hons B. Glia: initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 6–17. DOI: 10.1002/mds.23455. PMID: 21322014.
3. Banasr M., Duman R.S. Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressive-like behaviors. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 863–870. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.06.008. PMID: 18639237.
4. Liddelov S.A., Barres B.A. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity* 2017; 46: 957–967. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.06.006. PMID: 28636962.
5. Smiałowska M., Szewczyk B., Woźniak M. et al. Glial degeneration as a model of depression. *Pharmacol Rep* 2013; 65: 1572–1579. PMID: 24553005.
6. Broe M. Astrocytic degeneration relates to the severity of disease in frontotemporal dementia. *Brain* 2004; 127: 2214–2220. DOI: 10.1093/brain/awh250. PMID: 15282215.
7. Olabarria M., Goldman J.E. Disorders of astrocytes: alexander disease as a model. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2017; 12: 131–152. DOI: 10.1146/annurev-pathol-052016-100218. PMID: 28135564.
8. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 7–35. DOI: 10.1007/s00401-009-0619-8. PMID: 20012068.
9. Anderson M.A., Ao Y., Sofroniew M.V. Heterogeneity of reactive astrocytes. *Neurosci Lett* 2014; 565: 23–29. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.12.030. PMID: 24361547.

10. Zhao Y., Keshiya S., Atashrazm F. et al. Nigrostriatal pathology with reduced astrocytes in LRRK2 S910/S935 phosphorylation deficient knockin mice. *Neurobiol Dis* 2018; 120: 76–87. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.09.003. PMID: 30194047.
11. Mullett S.J., Di Maio R., Greenamyre J.T., Hinkle D.A. DJ-1 expression modulates astrocyte-mediated protection against neuronal oxidative stress. *J Mol Neurosci* 2013; 49: 507–511. DOI: 10.1007/s12031-012-9904-4. PMID: 23065353.
12. Kovacs G.G. Invited review: neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2015; 41: 3–23. DOI: 10.1111/nan.12208. PMID: 25495175.
13. Rostami J., Holmqvist S., Lindström V. et al. Human astrocytes transfer aggregated alpha-synuclein via tunneling nanotubes. *J Neurosci* 2017; 37: 11835–11853. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0983-17.2017. PMID: 29089438.
14. Lindström V., Gustafsson G., Sanders L.H. et al. Extensive uptake of  $\alpha$ -synuclein oligomers in astrocytes results in sustained intracellular deposits and mitochondrial damage. *Mol Cell Neurosci* 2017; 82: 143–156. DOI: 10.1016/j.mcn.2017.04.009. PMID: 28450268.
15. Cavaliere F., Cerf L., Dehay B. et al. *In vitro*  $\alpha$ -synuclein neurotoxicity and spreading among neurons and astrocytes using Lewy body extracts from Parkinson disease brains. *Neurobiol Dis* 2017; 103: 101–112. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.04.011. PMID: 28411117.
16. Proschel C., Stripay J.L., Shih C.H. et al. Delayed transplantation of precursor cell-derived astrocytes provides multiple benefits in a rat model of Parkinsons. *EMBO Mol Med* 2014; 6: 504–518. DOI: 10.1002/emmm.201302878. PMID: 24477866.

17. Nicaise C. Transplantation of stem cell-derived astrocytes for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis and spinal cord injury. *World J Stem Cells* 2015; 7: 380. DOI: 10.4252/wjsc.v7.i2.380. PMID: 25815122.
18. Song J.J., Oh S.M., Kwon O.C. et al. Cografting astrocytes improves cell therapeutic outcomes in a Parkinson's disease model. *J Clin Invest* 2017; 128: 463–482. DOI: 10.1172/JCI93924. PMID: 29227284.
19. Duan C.L., Liu C.W., Shen S.W. et al. Striatal astrocytes transdifferentiate into functional mature neurons following ischemic brain injury. *Glia* 2015; 63: 1660–1670. DOI: 10.1002/glia.22837. PMID: 26031629.
20. Emsley J.G., Macklis J.D. Astroglial heterogeneity closely reflects the neuronal-defined anatomy of the adult murine CNS. *Neuron Glia Biol* 2006; 2: 175. DOI: 10.1017/S1740925X06000202. PMID: 17356684.
21. Savtchouk I., Volterra A. Gliotransmission: beyond black-and-white. *J Neurosci* 2018; 38: 14–25. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0017-17.2017. PMID: 29298905.
22. Fiacco T.A., McCarthy K.D. Multiple lines of evidence indicate that gliotransmission does not occur under physiological conditions. *J Neurosci* 2018; 38: 3–13. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0016-17.2017. PMID: 29298904.
23. Jäkel S., Dimou L. Glial cells and their function in the adult brain: a journey through the history of their ablation. *Front Cell Neurosci* 2017; 11. DOI: 10.3389/fncel.2017.00024. PMID: 28243193.
24. Wilhelmsson U., Li L., Pekna M. et al. Absence of glial fibrillary acidic protein and vimentin prevents hypertrophy of astrocytic processes and improves post-traumatic regeneration. *J Neurosci* 2004; 24: 5016–5021. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0820-04.2004. PMID: 15163694.
25. Laterza C., Uoshima N., Tornero D. et al. Attenuation of reactive gliosis in stroke-injured mouse brain does not affect neurogenesis from grafted human iPSC-derived neural progenitors. *PLoS One* 2018; 13: e0192118. DOI: 10.1371/journal.pone.0192118. PMID: 29401502.
26. Willoughby J.O., Mackenzie L., Broberg M. et al. Fluorocitrate-mediated astroglial dysfunction causes seizures. *J Neurosci Res* 2003; 74: 160–166. DOI: 10.1002/jnr.10743. PMID: 13130518.
27. Khurgel M., Koo A.C., Ivy G.O. Selective ablation of astrocytes by intracerebral injections of  $\alpha$ -aminoadipate. *Glia* 1996; 16: 351–358. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1136(199604)16:4<351::AID-GLIA7>3.0.CO;2-2. PMID: 8721675.
28. Voloboueva L.A., Suh S.W., Swanson R.A., Giffard R.G. Inhibition of mitochondrial function in astrocytes: implications for neuroprotection. *J Neurochem* 2007; 102: 1383–1394. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.4634.x. PMID: 17488276.
29. Kuter K., Olech L., Głowacka U. Prolonged dysfunction of astrocytes and activation of microglia accelerate degeneration of dopaminergic neurons in the rat substantia nigra and block compensation of early motor dysfunction induced by 6-OHDA. *Mol Neurobiol* 2018; 55: 3049–3066. DOI: 10.1007/s12035-017-0529-z. PMID: 28466266.
30. Fonnum F., Johnsen A., Hassel B. Use of fluorocitrate and fluoroacetate in the study of brain metabolism. *Glia* 1997; 21: 106–113. PMID: 9298853.
31. Nishimura R.N., Santos D., Fu S.T., Dwyer B.E. Induction of cell death by L-alpha-aminoadipic acid exposure in cultured rat astrocytes: relationship to protein synthesis. *Neurotoxicology* 2000; 21: 313–320. PMID: 10894121.
32. Lima A., Sardinha V.M., Oliveira A.F. et al. Astrocyte pathology in the pre-frontal cortex impairs the cognitive function of rats. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 834–841. DOI: 10.1038/mp.2013.182. PMID: 24419043.
33. Takada M., Hattori T. Fine structural changes in the rat brain after local injections of gliotoxin, alpha-aminoadipic acid. *Histol Histopathol* 1986; 1: 271–275. PMID: 2485166.
34. Saffran B.N., Crutcher K.A. Putative gliotoxin, alpha-aminoadipic acid, fails to kill hippocampal astrocytes *in vivo*. *Neurosci Lett* 1987; 81: 215–220. PMID: 3696468.
35. Chai H., Diaz-Castro B., Shigetomi E. et al. Neural Circuit-specialized astrocytes: transcriptomic, proteomic, morphological, and functional evidence. *Neuron* 2017; 95: 531–549.e9. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.06.029. PMID: 28712653.
36. Dvorzhak A., Melnick I., Grantyn R. Astrocytes and presynaptic plasticity in the striatum: Evidence and unanswered questions. *Brain Res Bull* 2018; 136: 17–25. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.01.001. PMID: 28069435.
37. Villalba R.M., Mathai A., Smith Y. Morphological changes of glutamatergic synapses in animal models of Parkinson's disease. *Front Neuroanat* 2015; 9. DOI: 10.3389/fnana.2015.00117. PMID: 26441550.
38. Paxinos G., Watson Ch. The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego, 2006.
39. Watanabe S., Fusa K., Takada K. et al. Effects of alpha-methyl-p-tyrosine on extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens and the dorsal striatum of freely moving rats. *J Oral Sci* 2005; 47: 185–190. PMID: 16415562.
40. Stavrovskaya A.V., Yamshchikova N.G., Ol'shanskiy A.S., Konovalova E.V., Ilarioshkin S.N. [Transplantation of neuronal precursors derived from induced pluripotent stem cells into the striatum of rats with the toxin-induced model of Huntington's disease] *Annals of clinical and experimental neurology* 2016; 10(4): 39–44.
41. Jennings A., Rusakov D.A. Do astrocytes respond to dopamine? *Opera Medica Physiol.* 2016; 2: 34–43. DOI: 10.20388/OMP2016.001.0017.

Поступила / Received 05.04.2019  
 Принята в печать / Accepted 15.05.2019

**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.м.н., с.н.с. лаб. функциональной морфохимии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
 Ольшанский Артем Сергеевич — к.б.н., с.н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
 Гушина Анастасия Сергеевна — научный сотрудник лаборатории экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.  
 Ямшикова Нина Гавриловна — к.б.н., в.н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

**Information about the authors:** Alla V. Stavrovskaya, PhD (Biol.), Head of Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
 Dmitry N. Voronkov, PhD (Med.), senior researcher, Laboratory of functional morphochemistry, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
 Artyem S. Ol'shansky, PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
 Anastasiya S. Gushchina, researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
 Nina G. Yamshchikova, PhD (Biol.), leading researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

# Трансляционный потенциал экспериментальной фармакологии цереброваскулярных расстройств

Р.С. Мирзоян<sup>1</sup>, Т.С. Ганьшина<sup>1</sup>, Г.А. Ким<sup>2</sup>, Е.В. Курза<sup>1</sup>, Д.В. Масленников<sup>1</sup>, И.Н. Курдюмов<sup>1</sup>, А.И. Турилова<sup>1</sup>, А.А. Горбунов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Консорциум-ПИК», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Общепризнанна эффективность реперфузионной терапии для восстановления кровоснабжения мозга у пациентов с расстройствами мозгового кровообращения ишемической природы. В неврологической практике успешно применяются лекарственные средства с доказанной цереброваскулярной активностью: оксиметилэтилпиридина сукцинат (мексидол), никотиноил  $\gamma$ -аминомасляная кислота (пикамилон) и нимодипин, первые два из которых обладают также антиагрегационной активностью. В обзоре анализируются сосудистые и антиагрегационные эффекты этих препаратов, их влияние на мозговое кровообращение, артериальное давление и центральную нервную систему, нейропротекторная активность. Рассмотрены также потенциальные соединения: S-амлодипина никотинат и эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она, которые обладают выраженной цереброваскулярной противоишемической активностью, но оказывают диаметрально противоположное влияние на уровень артериального давления. S-амлодипина никотинат понижает уровень артериального давления, а эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она, напротив, повышает. В механизме действия изученных препаратов, за исключением нимодипина, присутствует ГАМК-позитивный компонент. Экспериментальные данные о влиянии веществ на состояние мозгового кровообращения, артериального давления и агрегации тромбоцитов, а также на взаимодействие с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами существенно повышают трансляционный потенциал цереброваскулярных препаратов.

**Ключевые слова:** мексидол, пикамилон, нимодипин, S-амлодипина никотинат, эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она, мозговое кровообращение, артериальное давление, система ГАМК, цереброваскулярные расстройства ишемической и геморрагической природы, агрегация тромбоцитов.

**Адрес для корреспонденции:** 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8. ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». E-mail: cerebropharm@mail.ru. Мирзоян Р.С.

**Для цитирования:** Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А., Курза Е.В., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., Турилова А.И., Горбунов А.А. Трансляционный потенциал экспериментальной фармакологии цереброваскулярных расстройств. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019. 13(3): 34–40.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.5

## The translational potential of experimental pharmacology for cerebrovascular disorders

Ruben S. Mirzoyan<sup>1</sup>, Tamara S. Gan'shina<sup>1</sup>, Galina A. Kim<sup>2</sup>, Elena V. Kurza<sup>1</sup>,  
Denis V. Maslennikov<sup>1</sup>, Ilya N. Kurdyumov<sup>1</sup>, Antonina I. Turilova<sup>1</sup>, Aleksander A. Gorbunov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Consortium-PIK LLC, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The efficacy of reperfusion therapy to restore cerebral blood supply in patients with ischaemic cerebrovascular disorders is well recognized. Medications with proven cerebrovascular activity, such as oxymethylethylpyridine succinate (Mexidol), nicotinoyl-gamma-aminobutyric acid (Picamilon), and nimodipine, are successfully used in neurological practice with the first two having antiplatelet activity. This review analyses the vascular and antiplatelet effects of those medications, their effect on cerebral blood circulation, blood pressure and the central nervous system, and their neuroprotective activity. Potential compounds are also reviewed: S-amlopidine nicotinate and succinic acid ester of 5-hydroxyadamantan-2-one, which have significant cerebrovascular anti-ischaemic activity but a diametrically opposite effect on blood pressure. S-amlopidine nicotinate lowers blood pressure, while the succinic acid ester of 5-hydroxyadamantan-2-one elevates it. A GABA-positive component is present in the mechanism of action of all the studied drugs except for nimodipine. Experimental data on the effect of substances on cerebral circulation, blood pressure and platelet aggregation, as well as the interaction with GABA<sub>A</sub> receptors, significantly increase the translational potential of cerebrovascular medications.

**Keywords:** Mexidol, Picamilon, Nimodipine, S-amlopidine nicotinate, succinic acid ester of 5-hydroxyadamantan-2-one, cerebral blood flow, blood pressure, GABA-ergic system, ischaemic and haemorrhagic cerebrovascular disorders, platelet aggregation.

**For correspondence:** 125315, Russia, Moscow, Baltiyskaya str., 8. Research Zakusov Institute of Pharmacology. E-mail: cerebropharm@mail.ru. Mirzoyan R.S.

**For citation:** Mirzoian R.S., Gan'shina T.S., Kim G.A., Kurza E.V., Maslennikov D.V., Kurdyumov I.N., Turilova A.I., Gorbunov A.A. [The translational potential of experimental pharmacology for cerebrovascular disorders]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(3): 34–40. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.5

## Введение

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) занимают одно из ведущих мест среди основных причин смертности и инвалидизации населения России и других стран [1–3]. В многочисленных работах доказана высокая эффективность методов восстановления кровоснабжения ишемизированного мозга, а именно двух методов реперфузии: системной тромболитической терапии с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена и механической тромбэкстракции [3, 4]. Поэтому термин «реперфузия», который ранее имел негативное значение, что было связано с высвобождением и повреждающим воздействием свободных радикалов (оксида азота и кислорода) на ткань мозга, приобрел положительный смысл. В результате произошел коренной пересмотр представлений о патогенетической терапии ишемических поражений мозга и получил распространение термин «реперфузионная терапия».

Таким образом, на первый план при лечении пациентов с ЦВЗ ишемической природы выходит восстановление нарушенного кровоснабжения мозга. Лекарственные препараты, которые восстанавливают кровоснабжение мозга, понижая тонус церебральных сосудов и обладая антиагрегационной активностью, также защищают ткань мозга при ишемии. Это менее радикальный метод лечения ишемических поражений мозга, чем хирургический, но не менее важный, т.к. фармакологические препараты, в отличие от методов реперфузионной терапии, воздействуют на всю сосудистую систему мозга и систему крови, способствуя восстановлению кровоснабжения мозга не только во время ишемического поражения мозга, но и до и после наступления этой катастрофы.

Сосудосуживающий компонент прослеживается и в патогенезе ишемического инсульта неизвестной этиологии, или криптогенного инсульта. Спазм сосудов мозга играет существенную роль в патогенезе и геморрагического инсульта (субарахноидального кровоизлияния) [1, 5]. Констрикторные реакции сосудов мозга характерны также для нейрохирургических оперативных вмешательств [5, 6]. Следовательно, применение сосудорасширяющих препаратов и антиагрегантов обосновано и в этих случаях.

Неслучайно в клинической практике при лечении пациентов с острыми и хроническими ЦВЗ и в нейрохирургической практике успешно применяются фармакологические препараты, обладающие сосудорасширяющей, противоишемической и антиагрегационной активностью. Это оксиметилэтилпиридина сукцинат (мексидол) [7, 8], никотиноил  $\gamma$ -аминомасляная кислота (пикамилон) [8] и блокатор медленных кальциевых каналов нимодипин [6, 9].

**Цель работы** — проанализировать сосудистые и антиагрегационные эффекты известных (мексидол, пикамилон, нимодипин) и потенциальных цереброваскулярных препаратов (S-амлодипина никотинат, эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамтан-2-она).

## Мексидол

Мексидол обладает выраженным антиоксидантным, антигипоксическим, мембранопротекторным, ноотропным, цереброваскулярным противоишемическим, нейропротекторным, кардиопротекторным действием и антиагрегационной активностью.

В условиях различных гипоксических состояний препарат увеличивает продолжительность жизни и число выживших животных; ингибирует свободнорадикальное окисление липидов мембран посредством связывания перекисных радикалов липидов; повышает активность антиоксидантных ферментов, ответственных за образование и расходование активных форм кислорода, в частности супероксиддисмутазы; стабилизирует биологические мембраны, в частности мембраны эритроцитов и тромбоцитов. Выявлена нейропротекторная активность мексидола [10, 11].

Цереброваскулярная противоишемическая активность мексидола выражается в его способности существенно увеличивать локальный мозговой кровоток у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга в среднем на 43% по сравнению с интактными животными. В меньшей степени цереброваскулярная активность препарата выражена в условиях моделирования геморрагического инсульта (20%,  $p < 0,05$ ) [12]. При сравнительном изучении цереброваскулярного эффекта препарата при отдельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца выявлено, что препарат улучшает кровоснабжение мозга при ишемии мозга и при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца, но не при экспериментальном инфаркте миокарда [13].

Механизм цереброваскулярного противоишемического эффекта мексидола обусловлен его воздействием на биккуллин-чувствительные ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы сосудов мозга, т.к. этот эффект устраняется или существенно ослабляется биккуллином [14].

Установлена высокая терапевтическая эффективность мексидола при лечении различных неврологических заболеваний, в том числе острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (инсульта, дисциркуляторной энцефалопатии и вегетососудистой дистонии). Препарат входит в состав комбинированной терапии инсульта и его последствий. Он ускоряет восстановление двигательных функций больных, перенесших инсульт, наблюдается положительная динамика психоэмоционального состояния и улучшение церебральной гемодинамики [7, 8].

Систематические исследования, проведенные в Научном центре неврологии, выявили новые особенности действия мексидола у больных с хроническими ЦВЗ. Препарат способствует уменьшению инсулинрезистентности, гипертриглицеридемии, гипергликемии, а у пациентов с исходно повышенными цифрами АДФ-агрегации вызывает улучшение базового показателя агрегации тромбоцитов с АДФ, а также улучшение или появление адекватной реакции

в виде уменьшения агрегации тромбоцитов с АДФ после манжеточной пробы, свидетельствующей о нормализации антиагрегационных возможностей сосудистой стенки [15].

Не вызывает сомнений, что эффективность мексидола при ЦВЗ обусловлена его способностью восстанавливать кровоснабжение ишемизированного мозга, препятствовать негативному воздействию свободных радикалов на мозговую ткань и оказывать антиагрегационное действие.

### **Пикамилон**

Пикамилон разработан в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» совместно с НПО «Витамины». Он проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает влияние на мозговое кровообращение и центральную нервную систему. В экспериментах выявлено, что препарат вызывает выраженное усиление мозгового кровообращения, обусловленное понижением тонуса церебральных сосудов (у кошек), а также значительное расширение пиллярных артериол и увеличение локального кровотока в коре головного мозга (у крыс) [16, 17]. По силе и длительности цереброваскулярного эффекта препарат значительно превосходит ГАМК, никотиновую кислоту, а также папаверин, циннаризин, ницерголин, пирацетам и компламин (теоникол). Под влиянием препарата отмечается ослабление нейrogenных спазмов церебральных сосудов адренергической природы [18].

Пикамилон вызывает также увеличение локального кровотока в теменной области коры большого мозга интактных крыс (22%) и у животных, подвергнутых глобальной проходящей ишемии (32%). Цереброваскулярный эффект препарата имеет ГАМК<sub>A</sub>-ергический механизм действия, т.к. на фоне действия блокатора ГАМК-рецепторов — пикротоксина его действие существенно ослабляется [19]. Это позволяет отнести пикамилон к ГАМК-позитивным препаратам.

Наряду с вазоактивным действием пикамилон оказывает выраженное влияние на центральную нервную систему, восстанавливая физическую и психическую работоспособность. При изучении влияния пикамилон на поведение мышей инбредных линий C57BL/6 и BALB/c в закрытом крестообразном лабиринте обнаружено его влияние только в отношении мышей C57BL/6. Отсутствие избирательного модулирования исследовательского дефицита и повышенной тревожности у мышей BALB/c существенно отличает эффект пикамилон от специфического ноотропного действия других препаратов: пирацетама, фенотропила, пантогама, нооглютила, ацефена и некоторых других [20].

Полученные данные указывают на вторичный характер ноотропного эффекта препарата, а первичным следует считать цереброваскулярный. Вместе с тем пикамилон обладает и антиагрегационной активностью.

Препарат широко применяется для лечения пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью [8].

### **Нимодипин**

Блокатор медленных кальциевых каналов нимодипин обладает выраженной цереброваскулярной активностью. Он легко проникает через гематоэнцефалический барьер и преимущественно распределяется в ткани головного мозга.

Препарат в первую очередь воздействует на сосуды головного мозга, тогда как периферические сосуды лишь в малой степени подвержены вазодилатирующему действию препарата [21]. В экспериментах *in vitro* нимодипин снижает сократительную способность изолированных гладких мышц и предотвращает спазмы сосудов мозга, вызванные катехоламинами, серотонином, гистамином, тромбоксаном и цельной кровью [22]. Увеличение мозгового кровотока под влиянием нимодипина продемонстрировано у собак, кошек, кроликов, крыс и обезьян при различных способах введения [21, 22].

Исследовано влияние нимодипина на мозговое кровообращение в условиях различных экспериментальных устройств. Препарат в одинаковой степени усиливает кровоток в теменной области коры головного мозга интактных крыс и крыс, перенесших глобальную проходящую ишемию головного мозга, тогда как в меньшей степени увеличивает мозговой кровоток после экспериментального инфаркта миокарда и не проявляет цереброваскулярной активности при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца [13]. В условиях моделирования как субарахноидального [23], так и внутримозгового кровоизлияния [24], выявлен сосудорасширяющий эффект нимодипина, однако он выражен в значительно меньшей степени, чем при ишемическом поражении мозга (10,3% и 44,3%;  $p < 0,05$ ) [24].

Анализ механизма действия нимодипина с использованием специфического блокатора ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикуккуллина показал, что на фоне действия этого анализатора цереброваскулярный эффект препарата не претерпевает существенных изменений. Результаты радиолигандного анализа (*in vitro*) не выявили способности нимодипина взаимодействовать с бикуккуллин-чувствительными ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами мозга [25, 26]. Следовательно, цереброваскулярная активность нимодипина заключается лишь во влиянии препарата на обмен ионов кальция в сосудах мозга.

Нимодипин препятствует повышению внутриклеточной концентрации кальция, тем самым защищая нейроны от необратимого повреждения [27].

Многочисленные клинические исследования, включая рандомизированные и контролируемые, продемонстрировали эффективность нимодипина при лечении больных с субарахноидальными кровоизлияниями [28, 29]. Одной из основных причин неврологических осложнений, ассоциированных с субарахноидальным кровоизлиянием, является ишемия головного мозга. Полагают, что препарат предотвращает развитие отсроченного спазма сосудов головного мозга, развивающегося после субарахноидального кровоизлияния. Нимодипин существенно снижает как выраженность, так и частоту развития различных неврологических осложнений, связанных с вторичной ишемией головного мозга.

Блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, в частности нимодипин, широко применяются для устранения спазмов сосудов мозга, которые сопровождают нейрохирургические оперативные вмешательства [5, 6].

### **S-амлодипина никотинат**

В структуре нарушений мозгового кровообращения особое место занимает гипертонический церебральный криз, когда имеет место резкое повышение артериального давления (АД) с сосудистым поражением мозга. Для лечения таких



состояний необходимо воздействовать и на АД, и на тонус сосудов мозга. В этом аспекте большой интерес представляет S-амлодипина никотинат, который сочетает в себе два свойства: антигипертензивное [30, 31] и цереброваскулярное [24, 25].

S-амлодипина никотинат обладает выраженной цереброваскулярной противоишемической активностью, увеличивая локальный мозговой кровоток у крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию мозга, не уступающей по силе действия мексидолу, нимодипину, пикамилолу и превосходящей по длительности действия нимодипин и пикамилон [25]. Выявлена способность S-амлодипина никотината усиливать кровоснабжение мозга в условиях модели геморрагического инсульта в большей степени, чем нимодипин [24].

При анализе механизма противоишемического действия S-амлодипина никотината установлен его ГАМК-ергический компонент, т.к. бикикуллин блокирует цереброваскулярный эффект препарата у крыс с глобальной преходящей ишемией мозга, а результаты радиолигандного анализа (*in vitro*) указывают на непосредственное взаимодействие блокатора кальциевых каналов S-амлодипина никотината с бикикуллин-чувствительными ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами мозга [26].

Следовательно, в механизме цереброваскулярного эффекта S-амлодипина никотината присутствуют два сосудорасширяющих компонента: блокада медленных кальциевых каналов и стимуляция ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов. По-видимому, это обстоятельство лежит в основе более сильного вазоактивного эффекта S-амлодипина никотината по сравнению с нимодипином в условиях геморрагического поражения мозга, когда наблюдается более выраженный спазм сосудов мозга [26].

#### *Эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она*

Обсуждая проблему фармакологической коррекции ЦВЗ, необходимо учитывать способность препарата оказывать влияние на уровень АД. Снижение АД у пациентов с исходно невысоким его уровнем понижает поступление крови к мозгу и тем самым способствует усугублению патологического процесса. Поэтому для лечения пациентов с ЦВЗ и отсутствием гипертензии необходимы лекарственные препараты, которые улучшают кровоснабжение мозга и не обладают гипотензивным действием.

В результате проводимого в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» систематического синтеза в опытно-технологическом отделе Института (рук. — проф. Б.М. Пятин) и фармакологического изучения в лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств новых производных 5-гидроксиадамantan-2-она с гетероароматическими, ароматическими и алифатическими кислотами (никотиновой, янтарной, пара-хлорфеноксисукусной, 3,4,5-триметоксибензойной и анисовой) было выявлено новое перспективное соединение — эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она, который в дозе 100 мг/кг усиливает локальный мозговой кровоток на 59,3%. Уровень АД в этих опытах сразу после введения повышается, затем начинает снижаться и к 40-й минуте восстанавливается до исходного состояния [32]. Соединение также обладает низкой токсичностью, LD<sub>50</sub> составляет 740 мг/кг (676–804) при изучении на крысах при внутривенном введении.

5-Гидроксиадамantan-2-она обладает выраженной антиагрегационной активностью [33], поэтому целесообразно изучить состояние тромбоцитов и под влиянием эфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она.

Анализ цереброваскулярного эффекта эфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она с помощью бикикуллина выявил участие в этом процессе ГАМК-ергического механизма, что позволяет отнести его к ГАМК-позитивным цереброваскулярным соединениям [32].

Эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она, обладающий выраженной цереброваскулярной противоишемической активностью и не оказывающий гипотензивного эффекта, выгодно отличается от используемых в неврологии препаратов (мексидола, пикамилола, нимодипина, циннаризина и кавинтона).

#### **Заключение**

Эффективность реперфузионной терапии, которая обеспечивает восстановление кровоснабжения мозга у пациентов с ЦВЗ, указывает на необходимость при изучении и изыскании лекарственных препаратов оценивать их влияние на состояние мозгового кровообращения и агрегацию тромбоцитов. В неврологической практике успешно применяются лекарственные средства с доказанной цереброваскулярной активностью: оксиметилэтилопиридина сукцинат (мексидол), никотиноил гамма-аминомасляная кислота (пикамилон) и нимодипин, первые два из которых обладают антиагрегационной активностью.

В обзоре литературы представлены результаты изучения новых потенциальных цереброваскулярных препаратов: S-амлодипина никотината и эфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она, которые восстанавливают нарушенное мозговое кровообращение, но оказывают диаметрально противоположное влияние на уровень АД. Первый из них обладает гипотензивной активностью, а второй не снижает АД, а даже первоначально его повышает. Если первый целесообразно применять для купирования гипертонического церебрального криза, то второй — у пациентов с невысоким уровнем АД.

При анализе механизма цереброваскулярного действия исследованных в статье препаратов обращает на себя внимание тот факт, что в реализации эффектов этих соединений, за исключением нимодипина, принимают участие ГАМК-ергические процессы регуляции сосудов мозга. Как известно, ГАМК<sub>A</sub>- [34, 35], а не ГАМК<sub>B</sub>-рецепторные [36] механизмы играют существенную роль в регуляции мозговых сосудов, в особенности в условиях экспериментальной патологии [37].

В заключение следует отметить, что для повышения трансляционного потенциала веществ, предлагаемых в качестве препаратов для лечения сосудистых заболеваний мозга, крайне важно располагать рядом экспериментальных данных. В первую очередь, данными о влиянии веществ на мозговое кровообращение, АД, агрегацию тромбоцитов в норме и при различных патологических состояниях. Далее, учитывая существенную роль ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в регуляции тонуса сосудов мозга, оценивать их возможное взаимодействие с указанными структурами.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflict of interest.*

## Список литературы

1. Пирадов М.А., Танащян М.М., Максимова М.Ю. (ред.) Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. М., 2018; 360 с.
2. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139: e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659. PMID: 30700139.
3. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.1.
4. Park J. (ed.). *Acute Ischemic Stroke. Acute Ischemic Stroke Medical, Endovascular, and Surgical Techniques*. Springer, 2017; 270 p.
5. Boccardi E., Cenzato M., Curto F. et al. (eds.) *Hemorrhagic Stroke*. Springer, 2017; 172 p.
6. Kiris T., Zhang J.H. (eds.) *Cerebral vasospasm. New strategies in research and treatment*. Springer-Verlag Wien; 2008; 450 p.
7. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Коновалов Р.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания и метаболический синдром: подходы к патогенетической терапии когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016; (9): 106–110.
8. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение). М., 2018; 189 с.
9. Li Y., Fang W., Tao L. et al. Efficacy and safety of intravenous nimodipine administration for treatment of hypertension in patients with intracerebral hemorrhage. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1231–1238. DOI: 10.2147/NDT.S76882. PMID: 26056454.
10. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов. *Вестник РАМН* 2000; (9): 27–34.
11. Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксипиридина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1993; 115(3): 259–260.
12. Курдюмов И.Н., Ганьшина Т.С., Маслеников Д.В. и др. Влияние мексидола и гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на церебральную гемодинамику при геморрагическом и ишемическом поражении мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2019; 82(2): 3–6.
13. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А. и др. Цереброваскулярная фармакология раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2014; 77(3): 3–8.
14. Гнездилова А.В., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного эффекта мексидола. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2010; 73(10): 11–13.
15. Танащян 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; (11): 21–26.
16. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. Новый цереброваскулярный препарат пикамилон. *Фармакология и токсикология* 1989; 52(1): 23–26.
17. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Косой М.Ю. и др. Влияние пикамилон на кровоснабжение коры и микроциркуляцию в системе пияльных артериол. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1989; 107(5): 581–582.
18. Бендиков Э.А., Шмуйлович Л.М., Копелевич В.М. О влиянии гамма-аминомасляной кислоты, никотиноил-гамма-аминомасляной кислоты и ее этилового эфира на центральные процессы формирования сосудодвигательных рефлексов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1972; 73(1): 65–69.
19. Силкина И.В., Ганьшина Т.С., Середин С.Б., Мирзоян Р.С. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного и нейропротекторного эффектов афобазола и пикамилон. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2005; 68(1): 20–24.
20. Ковалёв Г.И., Васильева Е.В., Салимов Р.М. Влияние пикамилон на ГАМК-рецепторы префронтальной коры мозга и поведение мышей C57BL/6 и BALB/c в закрытом крестообразном лабиринте. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2017; 80(3): 3–9.
21. Scriabine A., van den Kerckhoff W. Pharmacology of nimodipine. A review. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 522: 698–706. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1988.tb33415.x. PMID: 3288065.
22. Towart R., Perzborn E. Nimodipine inhibits carbocyclic thromboxane-induced contractions of cerebral arteries. *Eur J Pharmacol* 1989; 69: 213–215. DOI: 10.1016/0014-2999(81)90417-9. PMID: 7202520.
23. Hänggi D., Turowski B., Perrin J. et al. The effect of an intracisternal nimodipine slow-release system on cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in the rat. *Acta Neurochi* 2008; 104(Suppl): 103–107.
24. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А. и др. Различия в цереброваскулярных эффектах 5-гидроксидамантан-2-она, нимодипина и S-амлодипина никотината при геморрагическом и ишемическом поражении мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2018; 81(5): 3–6. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5-3-6.

## References

1. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. (eds.) [Stroke: modern diagnostic and treatment technologies]. Moscow, 2018; 360 p. (In Russ.)
2. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139: e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659. PMID: 30700139.
3. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boyko E.L., Dashyan V.G., Krylov V.V. [Healthcare arrangement for patients with stroke in Russia. Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.1. (In Russ.)
4. Park J. (ed.). *Acute Ischemic Stroke. Acute Ischemic Stroke Medical, Endovascular, and Surgical Techniques*. Springer, 2017; 270 p.
5. Boccardi E., Cenzato M., Curto F. et al. (eds.) *Hemorrhagic Stroke*. Springer, 2017; 172 p.
6. Kiris T., Zhang J.H. (eds.) *Cerebral vasospasm. New strategies in research and treatment*. Springer-Verlag Wien; 2008; 450 p.
7. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V., Kononov R.N. [Chronic cerebrovascular diseases and metabolic syndrome: approaches to the pathogenetic treatment of cognitive impairment]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova* 2016; 9: 106–110. (In Russ.)
8. Gusev E.I., Chukanova E.I., Chukanova A.S. [Chronic cerebrovascular insufficiency (risk factors, pathogenesis, clinic, treatment)]. Moscow, 2018; 189 p. (In Russ.)
9. Li Y., Fang W., Tao L. et al. Efficacy and safety of intravenous nimodipine administration for treatment of hypertension in patients with intracerebral hemorrhage. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1231–1238. DOI: 10.2147/NDT.S76882. PMID: 26056454.
10. Voronina T.A. [Hypoxia and memory. Features of the effects and use of nootropic drugs]. *Vestnik RAMN* 2000; 9: 27–34. (In Russ.)
11. Lukyanova L.D., Atabaeva R.E., Shepeleva S.Yu. [Bioenergetic mechanisms of the antihypoxic action of mexidol, the succinate-containing derivative of 3-hydroxypyridine]. *Biull Eksp Biol Med* 1993; 115: 259–260. PMID: 8054612. (In Russ.)
12. Kurdyumov I.N., Gan'shina T.S., Maslennikov D.V. et al. [Influence of mexidol and hemisuccinate 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine on cerebral hemodynamics in the hemorrhagic and ischemic damage of the brain]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2019; 82(2): 3–6. (In Russ.)
13. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Khailov N.A. et al. [Cerebrovascular pharmacology of separate and combined vascular pathology of brain and heart]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2014; 77(3): 3–12. (In Russ.)
14. Gnezdiolova A.V., Gan'shina T.A., Mirzoyan R.S. [GABAergic mechanism of cerebrovascular effect of mexidol]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2010; 73(10): 11–13. (In Russ.)
15. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V. [Chronic cerebrovascular diseases on the background of the metabolic syndrome: new approaches to treatment]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova* 2012; (11): 21–26. (In Russ.)
16. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S. [The new cerebrovascular preparation pikamilon]. *Farmakol Toksikol* 1989; 52(1): 23–26. PMID: 2707413. (In Russ.)
17. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Kosoi M.Iu. et al. [Effect of pikamilon on the cortical blood supply and microcirculation in the pial arteriole system]. *Biull Eksp Biol Med* 1989; 107: 581–582. PMID: 2736292. (In Russ.)
18. Bendikov E.A., Shmuylovich L.M., Kopelevich V.M. [Effect of gamma-aminobutyric acid, nicotinoyl-gamma-aminobutyric acid and its ethyl ester on central processes of formation of vasomotor reflexes] *Biull Eksp Biol Med* 1972; 73: 65–69. PMID: 5011195. (In Russ.)
19. Silkina I.V., Gan'shina T.S., Seredenin S.B., Mirzoyan R.S. [GABA-ergic mechanism of cerebrovascular and neuroprotective effects of afobazole and pikamilon]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2005; 68(1): 20–24. (In Russ.)
20. Kovalev G.I., Vasilyeva E.V., Salimov R.M. [The effect of pikamilon on the GABA receptors of the prefrontal cortex and the behavior of C57BL/6 and BALB/c mice in a closed cruciform labyrinth]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2017; 80(3): 3–9. (In Russ.)
21. Scriabine A., van den Kerckhoff W. Pharmacology of nimodipine. A review. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 522: 698–706. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1988.tb33415.x. PMID: 3288065.
22. Towart R., Perzborn E. Nimodipine inhibits carbocyclic thromboxane-induced contractions of cerebral arteries. *Eur J Pharmacol* 1989; 69: 213–215. DOI: 10.1016/0014-2999(81)90417-9. PMID: 7202520.
23. Hänggi D., Turowski B., Perrin J. et al. The effect of an intracisternal nimodipine slow-release system on cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in the rat. *Acta Neurochi* 2008; 104(Suppl): 103–107.
24. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Kim G.A. et al. [Differences between cerebrovascular effects of 5-hydroxydamantane-2-one, nimodipine and S-amlodipine nicotinate in the hemorrhagic and ischemic model damage of rat brain]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2018; 81(5): 3–6. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-5-3-6. (In Russ.)

25. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А. и др. Особенности фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения при различных экспериментальных патологических состояниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(1): 31–37. DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.5.
26. Ким Г.А., Ганьшина Т.С., Васильева Е.В. и др. ГАМК<sub>A</sub>-рецепторные механизмы противоишемического цереброваскулярного эффекта S-амлодипина никотината. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2017; 80(5): 7–10.
27. Pisani A., Calabresi P., Tozzi A. et al. L-type Ca<sup>2+</sup> channel blockers attenuate electrical changes and Ca<sup>2+</sup> rise induced by oxygen/glucose deprivation in cortical neurons. *Stroke* 1998; 29: 196–201. PMID: 9445351.
28. Tomassoni D., Lanari A., Silvestrelli G. et al. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30: 744–766. DOI: 10.1080/10641960802580232. PMID: 19021025.
29. Hockel K., Diedler J., Steiner J. et al. Effect of intra-arterial and intravenous nimodipine therapy of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage on cerebrovascular reactivity and oxygenation. *World Neurosurg* 2017; 101: 372–378. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.02.014. PMID: 28232152.
30. Kim S.A., Park S., Chung N. et al. Efficacy and safety profiles of a new S(-)-amlodipine nicotine formulation versus racemic amlodipine besylate in adult Korean patients with mild to moderate hypertension: an 8-week, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, phase III, noninferiority clinical trial. *Clin Ther* 2008; 30: 845–857. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.05.013. PMID: 18555932.
31. Ганьшина Т.С., Ким Г.А., Гнездилова А.В. и др. Сравнительное изучение влияния S-амлодипина никотината и амлодипина безилата на артериальное давление бодрствующих крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2014; 77(8): 20–22.
32. Курза Е.В., Авдюнина Н.И., Ганьшина Т.С. и др. Синтез и цереброваскулярная противоишемическая активность новых производных 5-гидроксиадамantan-2-она. *Химико-фармацевтический журнал* 2018; 52(2): 3–7. DOI: 10.30906/0023-1134-2018-52-2-3-7.
33. Танашян М.М., Шабалина А.А., Гнедовская Е.В. и др. Изучение антиагрегационного и противоишемического действия мемантина и 5-гидроксиадамantan-2-она у пациентов с цереброваскулярной патологией и в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2016; 79(2): 20–23. PMID: 27416678.
34. Krause D.N., Wong E., Degener P., Roberts E. GABA receptors in bovine cerebral blood vessels: binding studies with [<sup>3</sup>H]muscimol. *Brain Res* 1980; 185: 51–57. DOI: 10.1016/0006-8993(80)90669-1. PMID: 6243504.
35. Napoleone P., Erdo S., Amenta F. Autoradiographic localization of the GABA<sub>A</sub>-receptor agonist [<sup>3</sup>H]muscimol in rat cerebral vessels. *Brain Res* 1987; 423: 109–115. DOI: 10.1016/0006-8993(87)90830-4. PMID: 2823981.
36. Napoleone P., Ferrante F., Amenta F. Evidence against the existence of GABA<sub>B</sub> receptor sites in rat cerebrovascular tree. *Pharmacol Res* 1990; 22: 337–342. PMID: 2164190.
37. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Горбунов А.А. и др. Фармакология разнонаправленных нейромедиаторных механизмов регуляции мозгового кровообращения. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2017; 80(9): 35–39.
25. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Kim G.A. et al. [Pharmacological correction of cerebrovascular disorders in various experimental pathological conditions]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(1): 31–37. DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.5. (In Russ.)
26. Kim G.A., Gan'shina T.S., Vasil'eva E. V. et al. [GABA<sub>A</sub> receptor mechanism of anti-ischemic cerebrovascular effect of S-amlodipine nicotine]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2017; 80(5): 7–10. (In Russ.)
27. Pisani A., Calabresi P., Tozzi A. et al. L-type Ca<sup>2+</sup> channel blockers attenuate electrical changes and Ca<sup>2+</sup> rise induced by oxygen/glucose deprivation in cortical neurons. *Stroke* 1998; 29: 196–201. PMID: 9445351.
28. Tomassoni D., Lanari A., Silvestrelli G. et al. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30: 744–766. DOI: 10.1080/10641960802580232. PMID: 19021025.
29. Hockel K., Diedler J., Steiner J. et al. Effect of intra-arterial and intravenous nimodipine therapy of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage on cerebrovascular reactivity and oxygenation. *World Neurosurg* 2017; 101: 372–378. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.02.014. PMID: 28232152.
30. Kim S.A., Park S., Chung N. et al. Efficacy and safety profiles of a new S(-)-amlodipine nicotine formulation versus racemic amlodipine besylate in adult Korean patients with mild to moderate hypertension: an 8-week, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, phase III, noninferiority clinical trial. *Clin Ther* 2008; 30: 845–857. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.05.013. PMID: 18555932.
31. Gan'shina T.S., Kim G.A., Gnezdilova A.V. et al. [Comparative study of the effect of S-amlodipine nicotine and amlodipine besylate on the arterial pressure of awake rats]. *Eksp Klin Farmakol* 2014; 77(8): 20–22. PMID: 25335386. (In Russ.)
32. Kurza E.V., Avdyunina N.I., Gan'shina T.S. et al. [Synthesis and cerebrovascular anti-ischemic activity of new 5-hydroxyadamantan-2-one derivatives]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 2018; 52(2): 3–7. (In Russ.)
33. Tanashyan M.M., Shabalina A.A., Gnedovskaya E.V. et al. [Antiplatelet and anti-ischemic effects of memantine and 5-hydroxyadamantan-2-one in patients with cerebrovascular disease and in experiment]. *Eksp Klin Farmakol* 2016; 79(2): 20–23. PMID: 27416678.
34. Krause D.N., Wong E., Degener P., Roberts E. GABA receptors in bovine cerebral blood vessels: binding studies with [<sup>3</sup>H]muscimol. *Brain Res* 1980; 185: 51–57. DOI: 10.1016/0006-8993(80)90669-1. PMID: 6243504.
35. Napoleone P., Erdo S., Amenta F. Autoradiographic localization of the GABA<sub>A</sub>-receptor agonist [<sup>3</sup>H]muscimol in rat cerebral vessels. *Brain Res* 1987; 423: 109–115. DOI: 10.1016/0006-8993(87)90830-4. PMID: 2823981.
36. Napoleone P., Ferrante F., Amenta F. Evidence against the existence of GABA<sub>B</sub> receptor sites in rat cerebrovascular tree. *Pharmacol Res* 1990; 22: 337–342. PMID: 2164190.
37. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Gorbunov A.A. et al. [Pharmacology of various neuromediator mechanisms of regulation of cerebral circulation]. *Eksp Klin Farmakol* 2017; 80(9): 35–39.

Поступила 04.03.2019  
 Принята в печать 15.05.2019

Received 04.03.2019  
 Accepted 15.05.2019

**Информация об авторах:** Мирзоян Рубен Симонович — д.м.н., проф., зав. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»;  
Ганьшина Тамара Сергеевна — д.б.н., проф., в.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;  
Ким Галина Александровна — специалист по регистрации интеллектуальной собственности ООО «Консорциум-ПИК», Москва, Россия;  
Курза Елена Владимировна — к.б.н., н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;  
Масленников Денис Вадимович — к.б.н., с.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;  
Курдюмов Илья Николаевич — к.б.н., с.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;  
Турилова Антонина Ивановна — к.б.н., с.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;  
Горбунов Александр Анатольевич — к.б.н., н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия; доц. каф. фармакологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Ruben S. Mirzoian, D. Sci. (Med.), prof., Head of the Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;  
Tamara S. Gan'shina, D. Sci. (Biol.), prof., leading researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;  
Galina A. Kim, manager for intellectual property registration, LLC «Consortium-PIK», Moscow, Russia;  
Elena V. Kurza, PhD (Biol.), researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;  
Denis V. Maslennikov, PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;  
Ilya N. Kurdyumov, PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;  
Antonina I. Turilova, PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;  
Aleksander A. Gorbunov, PhD (Biol.), researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia; Assoc. Prof., Department of pharmacology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia.

# Роль микроРНК в цереброваскулярной патологии

А.А. Раскуражев, М.М. Танащян

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*В обзоре рассматриваются микроРНК как новые, потенциально значимые диагностические, прогностические и терапевтические биомаркеры при цереброваскулярной патологии. Описаны процессы синтеза и эффекторные механизмы микроРНК. Подробно рассмотрены микроРНК, играющие важную роль в патогенезе основных состояний — факторов риска сосудистой патологии головного мозга (атеросклероза, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, сахарного диабета), и микроРНК при острых нарушениях мозгового кровообращения. Доказана необходимость проведения тщательных репликативных исследований, детально обосновывающих выбор и методики определения микроРНК.*

**Ключевые слова:** микроРНК, факторы риска, нарушения мозгового кровообращения, цереброваскулярная патология.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: raskkey@live.com. Раскуражев А.А.

**Для цитирования:** Раскуражев А.А., Танащян М.М. Роль микроРНК в цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019. 13(3): 41–46.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.6

## The role of micro-RNA in cerebrovascular disease

Anton A. Raskurazhev, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*The article touches upon micro-RNA as new, potentially significant diagnostic, prognostic and therapeutic biomarkers in cerebrovascular pathology. Synthesis processes and effector mechanisms of micro-RNA are described. The micro-RNA that play an important role in the pathogenesis of major risk factors for cerebrovascular pathology (atherosclerosis, arterial hypertension, atrial fibrillation, diabetes mellitus) and the micro-RNA in acute cerebrovascular disorders are reviewed in detail. The need for thorough replication studies to justify the choice of micro-RNA and methods for micro-RNA detection is substantiated.*

**Keywords:** micro-RNA, risk factors, cerebral circulatory disorders, cerebrovascular disease.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: raskkey@live.com. Raskurazhev A.A.

**For citation:** Raskurazhev A.A., Tanashyan M.M. [The role of micro-RNA in cerebrovascular disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(3): 41–46. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.6

### Введение

Цереброваскулярная патология (ЦВП) является одной из основных причин инвалидизации и смертности, однако несомненные успехи ангионеврологии в диагностике и терапии этой категории нозологий, к сожалению, не сопровождаются значимым снижением основных показателей заболеваемости. Необходим поиск новых прогностических и/или диагностических маркеров с целью раннего выявления группы пациентов высокого риска по развитию осложненных форм ЦВП.

С более широким внедрением в рутинную клиническую практику новейших методик лабораторной диагностики одним из таких потенциальных маркеров стали микроРНК — небольшие (около 22 нуклеотидов), состоящие из одной цепочки некодирующие последовательности РНК, которые, по всей видимости, влияют на большинство (если не все) биологические процессы. МикроРНК

выполняют важную регуляторную роль в деятельности сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии [1]. Помимо диагностического потенциала, уже одобрены ряд терапевтических технологий, основанных на РНК. В частности, препарат мипомерсен (антисмысловый олигонуклеотид, мишенью которого является аполипопротеин В) применяется в лечении пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией [2].

Основные аспекты биогенеза микроРНК и механизм их действия заключаются в транскрибировании гена микроРНК в первичную молекулу микроРНК (в виде так называемой «шпильки»). Последняя при участии микропроцессингового комплекса, состоящего из ферментов DROSHA и DGCR8, становится прекурсорной микроРНК. После транспорта из ядра клетки эта пре-микроРНК подвергается процессингу ферментом Dicer с образованием двухцепочечной молекулы микроРНК [3]. Функциональная направляющая цепь этой спирали представляет собой зрелую



микроРНК, которая при объединении с белками Ago образует РНК-индуцируемый комплекс выключения гена (RISC). Благодаря конформационным изменениям, комплекс RISC связывается с комплементарным участком матричной РНК (мРНК) и вызывает посттранскрипционный «сайленсинг» путем дестабилизации мРНК и репрессии трансляции, что ведет к изменению синтеза белкового продукта [4]. Важным нюансом является то, что большинство микроРНК могут влиять на экспрессию более чем одного целевого гена, а тот, в свою очередь, регулируется более чем одной микроРНК. Таким образом, микроРНК являются важнейшими «дирижерами» клеточного ответа на патофизиологические стимулы. Также микроРНК циркулируют в плазме крови, где они защищены от разрушения в экзосомах, микровезикулах или в ассоциации с РНК-связывающими белками или липопротеиновыми комплексами. Молекулы микроРНК могут активно секретироваться клетками. Эти данные, вкуче с современными представлениями о роли экзосом и микровезикул в паракринной регуляции, потенциально свидетельствуют о значении микроРНК в межклеточных взаимодействиях [5].

Именно «неожиданная» стабильность циркулирующих форм микроРНК является их важной характеристикой с клинической точки зрения [6]. В нескольких исследованиях микроРНК в образцах цельной и периферической крови, плазмы и сыворотки выявлено, что микроРНК плазмы крови устойчивы и определяются с достаточной долей надежности как в «свежих» образцах, так и в образцах, подвергшихся хранению в течение длительного периода времени [7]. К одним из причин такой стабильности следует отнести вышеупомянутую особенность ассоциации циркулирующих микроРНК с экзосомами, где они оказываются недоступны РНКазам, которые присутствуют в крови в высокой концентрации [8].

Такая устойчивость циркулирующих микроРНК делает их потенциальными биомаркерами различных патологических состояний — особенно в клинической практике. В ряде исследований продемонстрирована роль этих молекул в качестве диагностических маркеров при различных заболеваниях. Так, установлены значимые отличия в уровне циркулирующих miR-155, miR-21 и miR-210 в группе пациентов с лимфомой по сравнению с группой контроля [9]. В других исследованиях показаны изменения целого спектра циркулирующих микроРНК при различных онкологических заболеваниях, а также при инфаркте миокарда (miR-1, miR-133a, miR-208a и miR-499) [10].

Столь же многообещающими выглядят результаты изучения микроРНК при ЦВП. Для некоторых микроРНК, в частности, показана каузальная роль в развитии инсульта. По данным анализа 2763 участников популяционного исследования Framingham Heart Study циркулирующие miR656-3p и miR-941 ассоциированы с острыми нарушениями мозгового кровообращения [11], а мутация в месте связывания miR-29 в 3'-нетранслируемом регионе гена *COL4A1* вызывает понтийную аутосомно-доминантную микроангиопатию с лейкоэнцефалопатией (PADMAL) [12]. Экспериментальные данные также свидетельствуют о роли микроРНК в ключевых механизмах развития ЦВП, включая атеросклероз [13] и фибрилляцию предсердий [14].

#### *МикроРНК при атеросклерозе*

Лежащий в основе большого количества ЦВП системный и прогрессирующий процесс атеросклероза проходит не-

сколько стадий. Наиболее важными из них являются дисфункция эндотелия (в том числе вызванная дислипидемией и изменением тока крови), адгезия лейкоцитов к эндотелиоцитам и дальнейшая их инвазия в интимальный слой, миграция и пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК), формирование фиброзной покрышки и, в конечном итоге, разрыв атеросклеротической бляшки [15]. Показано, что микроРНК играют роль во многих аспектах атерогенеза. Так, miR-33 является мощным ингибитором белка-транспортера холестерина ABCA1, который отвечает за обратный транспорт холестерина и биогенез липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [16]. Ингибирование miR-33 у мышей и обезьян вызывало повышение уровня ЛПВП плазмы крови [17], а также снижение плазменного уровня триглицеридов, ассоциированных с липопротеидами очень низкой плотности (ЛПОНП) [18]. Помимо этого, ингибирование miR-33 способствовало накоплению регуляторных Т-клеток и противовоспалительных макрофагов внутри атеросклеротической бляшки, тем самым уменьшая размеры бляшек у мышей, склонных к атеросклерозу [19]. Авторы данного исследования предполагают, что антагонизм к miR-33 является атеропротективным феноменом: с одной стороны, в результате повышения концентрации ЛПВП, с другой — путем интенсификации функций макрофагов и Т-регуляторных клеток в подавлении воспалительных процессов в атеросклеротической бляшке. К микроРНК, влияющим на синтез и обмен липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), относятся также miR-148a [20], miR-758 [21], miR-26 [22], miR-106 [23] и miR-144 [24].

Изменение напряжения сдвига (так называемого «shear stress») в наиболее уязвимых местах сосудистой стенки (в основном, в области бифуркации) является еще одним важным фактором, усиливающим эндотелиальную дисфункцию. Оно индуцирует уменьшение активности miR-126-5p («пассажирской» цепочки miR-126) в эндотелии, причем внутривенное введение этой микроРНК (на ночь мышам, склонным к развитию атеросклероза, в течение 4 нед приводило к уменьшению объема атеросклеротического поражения корня аорты на ~75% [25]. Данное наблюдение подчеркивает потенциал основанных на микроРНК терапевтических интервенций в клинической практике с атеропротективной целью.

Другой механочувствительной (т.е. зависимой от тока крови и напряжения сдвига эндотелия) микроРНК является miR-92a. *In vivo* ее экспрессия намного выше в участках аорты, подверженных развитию атеросклероза, чем в зонах, где атеросклероз практически не развивается [26]. Учитывая протективную роль дефицита miR-92a в других патологиях, включая резидентализацию после механического повреждения артерий [27] и ангиогенез после ишемии миокарда или периферических артерий [28], miR-92a может быть потенциальной мишенью для терапии ряда сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1).

Кратко остановимся на роли микроРНК при ряде других состояний, ассоциированных с развитием ЦВП.

#### *Артериальная гипертензия*

На сегодняшний день известно немного о вовлечении микроРНК в формирование гипертензии. Показана экспрессия различных микроРНК у пациентов с эссенциальной гипертензией [29]. Предполагается связь miR-155,

**Таблица 1. Основные микроРНК, влияющие на развитие атеросклероза**

**Table 1. The main micro-RNA affecting the development of atherosclerosis**

МикроРНК / Micro-RNA	Механизм / Mechanism
miR-21	Индукцирует пролиферацию ГМК и транспорт холестерина из макрофагов / Induces smooth muscle cell proliferation and transport of cholesterol from macrophages
miR-33a/b	Связана с биосинтезом ЛПВП и обратным транспортом холестерина. Ее ингибирование приводит к повышению уровня ЛПВП и снижению ЛПОНП / Associated with HDL biosynthesis and reverse cholesterol transport. Its inhibition leads to an increase in HDL and a decrease in VLDL
miR-92a	Экспрессия этой механочувствительной микроРНК снижена в эндотелии при ламинарном токе крови (атеропротективная роль) / The expression of this mechanosensitive micro-RNA is reduced in the endothelium during laminar blood flow (atheroprotective role)
miR-122	Влияет на экспрессию множества генов, участвующих в биосинтезе холестерина / Affects the expression of multiple genes involved in cholesterol biosynthesis
miR-126-5p	Изменения напряжения сдвига снижают экспрессию miR-126-5p в эндотелии, уменьшая пролиферативный потенциал сосудистой стенки. Длительное внутривенное введение этой микроРНК уменьшает объем атеросклеротической бляшки / Changes in the shear stress reduce the expression of miR-126-5p in the endothelium, reducing the proliferative potential of the vascular wall. Long-term intravenous administration of this micro-RNA reduces the size of atherosclerotic plaques
miR-128	Основными мишенями являются гены рецептора к ЛПНП и ABCA1; при терапевтическом ингибировании уровень общего холестерина снижается на 35% / The primary targets are genes for LDL and ABCA1 receptors; the total cholesterol level is reduced by 35% with therapeutic inhibition
miR-143/-145	Являясь посредниками между эндотелием и ГМК, поддерживают функционирование сосудистой стенки; воздействуя на KLF4 и KLF5, приводят к уменьшению пролиферации ГМК / These micro-RNAs support vascular wall function by acting as intermediaries between the endothelium and smooth muscle cells; they lead to a decrease in SMC proliferation by acting on KLF4 and KLF5
miR-146a	Обладает в первую очередь противовоспалительным действием в области эндотелия / This micro-RNA primarily has an anti-inflammatory effect on the endothelium
miR-148a	Регулирует экспрессию рецепторов к ЛПНП; при длительном ингибировании повышается уровень ЛПВП и снижается уровень ЛПНП / Regulates the expression of LDL receptors; long-term inhibition increases HDL levels and decreases LDL levels
miR-181b	Экспрессия этой микроРНК в эндотелиоцитах снижается с развитием атеросклеротического процесса; уменьшает лейкоцитарную инфильтрацию / The expression of this micro-RNA is reduced in endothelial cells as the atherosclerotic process develops; reduces leukocyte infiltration
miR-210	Сниженный уровень этой микроРНК обнаружен в нестабильных атеросклеротических бляшках сонных артерий. Применение miR-210 способствовало стабилизации бляшки / A reduced level of this micro-RNA was found in unstable atherosclerotic plaques in the carotid arteries. The use of miR-210 helped to stabilize the plaques
miR-223	Регулирует экспрессию множества генов, связанных с гомеостазом липопротеидов / Regulates the expression of many genes associated with lipoprotein homeostasis

Примечание. Адаптировано из [5].  
Note. Adapted from [5].

полиморфизма A1166C в гене рецептора 1 к ангиотензину II (*AT1R*) и экспрессии *AT1R* с эффективностью контроля артериального давления [30]. С риском гипертензии также может быть ассоциирован распространенный однонуклеотидный полиморфизм в гене *ATP6V0A1*, создающий локус для связывания miR-637 [31]. Экспериментальные данные *in vitro* подтвердили, что miR663 и miR-181a, по-разному экспрессируемые в корковом слое почек у пациентов с артериальной гипертензией, влияют на синтез ренина [32].

#### Фибрилляция предсердий (ФП)

Любая микроРНК, вовлеченная в процессы электрического ремоделирования предсердий, может вносить свой вклад в развитие и поддержание ФП [33]. Так, в ткани предсердий пациентов с ФП уровень miR-1 оказался сниженным, в то время как экспрессия Kir2.1 (калиевые каналы внутреннего выпрямления, играющего важную роль в патогенезе ФП) — напротив, повышенной. Исследования *in vitro* подтвердили регуляцию Kir2.1 при помощи miR-1 [34].



**Наиболее значимые микроРНК при ЦВП (адаптировано из [38])**

The most significant micro-RNAs in cerebrovascular disease (adapted from [38])

Экспрессия miR-26 также была снижена у пациентов с ФП, что приводило к усилению тока калия через вышеупомянутые каналы. При этом *in vivo* введение антагонистов к miR-26 повышало риск возникновения ФП. К одним из факторов неблагоприятного ремоделирования предсердий при ФП относится miR-328, влияющий на кальциевые каналы L-типа. *In vitro* повышение экспрессии miR-328 вело к увеличению риска ФП, а ингибирование этой микроРНК приводило к противоположному результату [35].

**Сахарный диабет**

К специфическим микроРНК, экспрессия которых снижается у пациентов с сахарным диабетом, по данным проспективного исследования, относятся miR-15a, -20b, -21, -24, -126, -191, -197, -223 и -320 [36]. Особое внимание уделено уже знакомой нам (по атеросклерозу) miR-126, уровень которой, наряду с miR-15a, -29b, -223 и -28-3p, был снижен у пациентов на доклинической стадии. В более позднем исследовании продемонстрировано, что экспрессия miR-9, -29a, -30d, 34a, -124a, 146a и -375 была повышена у пациентов со впервые установленным диагнозом сахарного диабета [37].

На рисунке схематически представлены точки приложения ряда микроРНК при различных аспектах ЦВП.

**Острые нарушения мозгового кровообращения**

При ишемии мозга нервные клетки претерпевают каскад реакций, связанных, в частности, с изменениями экспрессии генов. В соответствии с этим изменения касаются и микроРНК, которые в условиях экспериментальной ишемии становятся регуляторами таких патофизиологических процессов, как эксайтотоксичность, программируемая гибель клеток, воспаление, нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [39]. При ишемическом инсульте микроРНК сохраняют свои основные свойства: несколь-

ко микроРНК участвуют в регуляции одного процесса, и, напротив, одна микроРНК может влиять на целый спектр реакций. Хорошим примером является miR-124 — одна из наиболее экспрессируемых в ткани головного мозга микроРНК. Показано, что miR-124 регулирует экспрессию генов, отвечающих за эксайтотоксичность, апоптоз, проницаемость ГЭБ, ангио- и нейрогенез после инсульта. А примером конвергенции нескольких микроРНК на одном патофизиологическом механизме является эксайтотоксичность. Помимо уже упомянутой miR-124, было определено, что miR-223 (повсеместно распространенная микроРНК) может уменьшать NMDA-опосредованный ток кальция в клетку. Эта микроРНК ограничивает эксайтотоксичность путем влияния на гены субъединиц глутаматных рецепторов (*GluR2* и *NR2B*), а на модели транзиторной глобальной ишемии уменьшает объем инфаркта [40]. Другая микроРНК — miR-137 *in vivo* у мышей продемонстрировала нейропротективные свойства путем ограничения экспрессии везикулярного транспортера глутамата [41].

МикроРНК связаны и с инсульт-ассоциированным повреждением ГЭБ. В одном исследовании внутривенное введение анти-miR-терапии после экспериментального инсульта привело к уменьшению зоны инфаркта [42]. По мнению авторов, ингибирование miR-155 может стать многообещающим подходом для коррекции подобного патофизиологического механизма. Интересно отметить, что влияние микро-РНК на микрососудистую целостность прослеживается и при геморрагических нарушениях мозгового кровообращения. Так, Т. Хи с соавт. показали благоприятный эффект miR-126-3p (введенного после экспериментального внутримозгового кровоизлияния) на проницаемость ГЭБ, образование отека головного мозга, гибель нейронов и функциональный исход [43].

**Таблица 2. Циркулирующие микроРНК при инсульте**

Table 2. Circulating micro-RNAs in stroke

МикроРНК / Micro-RNA	Экспрессия микроРНК после инсульта / Micro-RNA expression after stroke
miR-363, miR-487b	+
miR-210	-
miR-124	+
miR-122, miR-148a, let-7i, miR-19a, miR-320d, miR-4429	-
miR-30a, miR-126	-
miR-125b-2, miR-27a, miR-422a, miR-488, miR-627	+
miR-290	+
hsa-miR-106b-5P, hsa-miR-4306	+
hsa-miR-320e, hsa-miR-320d	-
miR-124, miR-9, miR-219	-
miR-10a, miR-182, miR-200b, miR-298	+

Примечание. Адаптировано из [45]. «+» — повышение, «-» — уменьшение. Note. Adapted from [45]. '+' — increase, '-' — decrease.

Интерес в качестве биомаркеров инсульта представляют также микроРНК, циркулирующие в периферической крови. В одном из крупнейших исследований определялся miR-профиль пациентов, включенных в Framingham Heart Study, для оценки возможной связи циркулирующих микроРНК с инсультом [44]. С использованием количественной полимеразной цепной реакции обнаружено, что miR-877-5p, miR-124-3p и miR-320d ассоциированы с распространенностью инсульта, в то время как miR-656-3p и miR-941 — с возникновением новых случаев ишемических нарушений мозгового кровообращения. Исследования циркулирующих микроРНК в острой фазе инсульта продемонстрировали достаточно большой спектр изменений (табл. 2).

Несмотря на это, следует обратить внимание, что во всех работах использовались различные подходы как к выделению микроРНК, так и к ее определению. Помимо этого для правильной оценки результатов имеет значение время взятия образцов крови, поскольку препараты, применяемые в острый период инсульта, могут потенциально изменить количественные показатели микроРНК. Показательно в этом плане исследование С. Tian с соавт. [46], которые при строгом методологическом подходе идентифицировали 12 микроРНК, из которых только одна (miR-16-5p) была валидирована в независимой выборке с уровнем чувствительности и специфичности 70% и 87% соответственно. Дальнейшее исследование этого биомаркера показало, что использование комбинации miR-16-5p и miR-124-3p с достаточной долей достоверности способно дифференцировать ишемический и геморрагический инсульты [47].

S. Tiedt с соавт. [48] определяли диагностический потенциал ряда микроРНК в остром периоде инсульта. Секвенирование РНК проводили на этапе скрининга, на образцах обедненной тромбоцитами плазмы крови 3 независимых

выборок. Оказалось, что комбинация miR-125a-5p, 125b-5p и miR-143-3p была более чувствительной к детекции ишемического инсульта, чем мультимодальная компьютерная томография головного мозга.

### Заключение

В целом можно выделить два основных направления потенциального применения микроРНК в клинической практике:

- использование микроРНК как диагностических и прогностических биомаркеров различных патологических состояний (в частности, инсульта);
- терапевтическое влияние тем или иным образом на микроРНК (например, введение антагонистов микроРНК) с целью улучшения исходов инсульта, а также для профилактики.

Однако вышесказанное требует проведения более тщательных (а главное — репликативных) исследований, детально обосновывающих выбор и методики определения микроРНК. Развитие таргетной коррекции ЦВП с помощью микроРНК, несомненно, должно сочетаться с расширением спектра омиксных технологий, а также поиском адекватных методик доставки miR-таргетированной терапии. Упомянутые направления являются перспективными и требуют серьезного методологического подхода, а также ускорения внедрения наиболее значимых результатов в клиническую практику.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflict of interest.*

*Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации № МК-3978.2019.7.*

*The work is supported by the grant of the President of the Russian Federation No. МК-3978.2019.7.*

### Список литературы / References

1. Zhou S.S., Jin J.P., Wang J.Q. *et al.* miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol Sin* 2018; 39: 1073–1084. DOI: 10.1038/aps.2018.30. PMID: 29877320.
2. Raal F.J., Santos R.D., Blom D.J. *et al.* Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998–1006. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60284-X. PMID: 20227758.
3. Flynt A.S., Lai E.C. Biological principles of microRNA-mediated regulation: shared themes amid diversity. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 831–842. DOI: 10.1038/nrg2455. PMID: 18852696.
4. Ha M., Kim V.N. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 509–24. DOI: 10.1038/nrm3838. PMID: 25027649.
5. Tiedt S., Dichgans M. Role of non-coding RNAs in stroke. *Stroke* 2018; 49: 3098–3106. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021010. PMID: 30571439.
6. Reid G., Kirschner M.B., van Zandwijk N. Circulating microRNAs: association with disease and potential use as biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 80: 193–208. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.11.004. PMID: 21145252.
7. Schöler N., Langer C., Döhner H. *et al.* Serum microRNAs as a novel class of biomarkers: a comprehensive review of the literature. *Exp Hematol* 2010; 38: 1126–1130. DOI: 10.1016/j.exphem.2010.10.004. PMID: 20977925.
8. Valadi H., Ekstrom K., Bossios A. *et al.* Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 654–659. DOI: 10.1038/ncb1596. PMID: 17486113.
9. Lawrie C.H., Gal S., Dunlop H.M. *et al.* Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 141: 672–675. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x. PMID: 18318758.
10. Wang G.K., Zhu J.Q., Zhang J.T. *et al.* Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur*

- Heart J 2010; 31: 659–666. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq013. PMID: 20159880.
11. Mick E., Shah R., Tanriverdi K. *et al.* Stroke and circulating extracellular RNAs. *Stroke* 2017; 48: 828–834. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015140. PMID: 28289238.
12. Verdura E., Hervé D., Bergametti F. *et al.* Disruption of a miR-29 binding site leading to COL4A1 upregulation causes pontine autosomal dominant microangiopathy with leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2016; 80: 741–753. DOI: 10.1002/ana.24782. PMID: 27666438.
13. Feinberg M.W., Moore K.J. MicroRNA regulation of atherosclerosis. *Circ Res* 2016; 118: 703–720. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306300. PMID: 26892968.
14. Luo X., Yang B., Nattel S. MicroRNAs and atrial fibrillation: mechanisms and translational potential. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 80–90. DOI: 10.1038/nr-cardio.2014.178. PMID: 25421165.
15. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473: 317–325. DOI: 10.1038/nature10146. PMID: 215963864.
16. Dávalos A., Goedeke L., Smibert P. *et al.* miR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 9232–9237. DOI: 10.1073/pnas.1102281108. PMID: 21576456.
17. Najafi-Shoushtari S.H., Kristo F., Li Y. *et al.* MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis. *Science* 2010; 328: 1566–1569. DOI: 10.1126/science.1189123. PMID: 20466882.
18. Rayner K.J., Esau C.C., Hussain F.N. *et al.* Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides. *Nature* 2011; 478: 404–407. DOI: 10.1038/nature10486. PMID: 22012398.
19. Ouimet M., Ediriweera H.N., Gundra U.M. *et al.* MicroRNA-33-dependent regulation of macrophage metabolism directs immune cell polarization in atherosclerosis. *J Clin Invest* 2015; 125: 4334–4348. DOI: 10.1172/JCI81676. PMID: 26517695.

20. Goedeke L., Rotllan N., Canfran-Duque A. et al. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels. *Nat Med* 2015; 21: 1280–1289. DOI: 10.1038/nm.3949. PMID: 26437365.
21. Ramirez C.M., Davalos A., Goedeke L. et al. MicroRNA-758 regulates cholesterol efflux through posttranscriptional repression of ATP-binding cassette transporter A1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 2707–2714. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.232066. PMID: 21885853.
22. Sun D., Zhang J., Xie J. et al. MiR-26 controls LXR-dependent cholesterol efflux by targeting ABCA1 and ARL7. *FEBS Lett* 2012; 586: 1472–1479. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.03.068. PMID: 22673513.
23. Kim J., Yoon H., Ramirez C.M. et al. MiR-106b impairs cholesterol efflux and increases Abeta levels by repressing ABCA1 expression. *Exp Neurol* 2012; 235: 476–483. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.11.010. PMID: 22119192.
24. Ramirez C.M., Rotllan N., Vlassov A.V. et al. Control of cholesterol metabolism and plasma HDL levels by miRNA-144. *Circ Res* 2013; 112: 1592–1601. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.300626. PMID: 23519695.
25. Schober A., Nazari-Jahanigh M., Wei Y. et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1. *Nat Med* 2014; 20: 368–376. DOI: 10.1038/nm.3487. PMID: 24584117.
26. Fang Y., Davies P.F. Site-specific microRNA-92a regulation of Kruppel-like factors 4 and 2 in atherosusceptible endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 979–987. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.244053. PMID: 22267480.
27. Daniel J.M., Penzkofer D., Teske R. et al. Inhibition of miR-92a improves re-endothelialization and prevents neointima formation following vascular injury. *Cardiovasc Res* 2014; 103: 564–572. DOI: 10.1093/cvr/cvu162. PMID: 25020912.
28. Hinkel R., Penzkofer D., Zuhlke S. et al. Inhibition of microRNA-92a protects against ischemia/reperfusion injury in a large-animal model. *Circulation* 2013; 128: 1066–1075. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001904. PMID: 23897866.
29. Ceolotto G., Papparella I., Bortoluzzi A. et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. *Am J Hypertens* 2011; 24: 241–246. DOI: 10.1038/ajh.2010.211. PMID: 20966899.
30. Li S., Zhu J., Zhang W. et al. Signature microRNA expression profile of essential hypertension and its novel link to human cytomegalovirus infection. *Circulation* 2011; 124: 175–184. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.012237. PMID: 21690488.
31. Wei Z., Biswas N., Wang L. et al. A common genetic variant in the 3'-UTR of vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase ATP6V0A1 creates a micro-RNA motif to alter chromogranin A processing and hypertension risk. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 381–389. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.959767. PMID: 21558123.
32. Marques F.Z., Campain A.E., Tomaszewski M. et al. Gene expression profiling reveals renin mRNA overexpression in human hypertensive kidneys and a role for microRNAs. *Hypertension* 2011; 58: 1093–1098. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180729. PMID: 22042811.
33. Wang Z., Lu Y., Yang B. MicroRNAs and atrial fibrillation: new fundamentals. *Cardiovasc Res* 2011; 89: 710–721. DOI: 10.1093/cvr/cvq350. PMID: 21051420.
34. Weber M., Baker M.B., Moore J.P., Searles C.D. MiR-21 is induced in endothelial cells by shear stress and modulates apoptosis and eNOS activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393: 643–648. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.045. PMID: 20153722.
35. Zampetaki A., Kiechl S., Drozdov I. et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res* 2010; 107: 810–817. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226357. PMID: 20651284.
36. Zampetaki A., Kiechl S., Drozdov I. et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res* 2010; 107: 810–817. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226357. PMID: 20651284.
37. Kong L., Zhu J., Han W. et al. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study. *Acta Diabetol* 2011; 48: 61–69. DOI: 10.1007/s00592-010-0226-0. PMID: 20857148.
38. Koutsis G., Siasos G., Spengos K. The emerging role of microRNA in stroke. *Curr Top Med Chem* 2013; 13: 1573–1588. PMID: 23745809.
39. Jeyaseelan K., Lim K.Y., Armugam A. MicroRNA expression in the blood and brain of rats subjected to transient focal ischemia by middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2008; 39: 959–966. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.500736. PMID: 18258830.
40. Harraz M.M., Eacker S.M., Wang X. et al. MicroRNA-223 is neuroprotective by targeting glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 18962–18967. DOI: 10.1073/pnas.1121288109. PMID: 23112146.
41. Verma P., Augustine G.J., Ammar M.R. et al. A neuroprotective role for microRNA miR-1000 mediated by limiting glutamate excitotoxicity. *Nat Neurosci* 2015; 18: 379–385. DOI: 10.1038/nn.3935. PMID: 25643297.
42. Caballero-Garrido E., Pena-Philippides J.C., Lordkipanidze T. et al. *In vivo* inhibition of miR-155 promotes recovery after experimental mouse stroke. *J Neurosci* 2015; 35: 12446–12464. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1641-15.2015. PMID: 26354913.
43. Xi T., Jin F., Zhu Y. et al. MicroRNA-126-3p attenuates blood-brain barrier disruption, cerebral edema and neuronal injury following intracerebral hemorrhage by regulating PIK3R2 and Akt. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 494: 144–151. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.064. PMID: 29042193.
44. Mick E., Shah R., Tanriverdi K. et al. Stroke and circulating extracellular RNAs. *Stroke* 2017; 48: 828–834. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015140. PMID: 28289238.
45. Khoshnam S.E., Winlow W., Farbood Y. et al. Emerging Roles of microRNAs in Ischemic Stroke: As Possible Therapeutic Agents. *J Stroke* 2017; 19(2): 166–187. DOI: 10.5853/jos.2016.01368. PMID: 28480877.
46. Tian C., Li Z., Yang Z. et al. Plasma microRNA-16 is a biomarker for diagnosis, stratification, and prognosis of hyperacute cerebral infarction. *PLoS One* 2016; 11: e0166688. DOI: 10.1371/journal.pone.0166688. PMID: 27846323.
47. Leung L.Y., Chan C.P., Leung Y.K. et al. Comparison of miR-124-3p and miR-16 for early diagnosis of hemorrhagic and ischemic stroke. *Clin Chim Acta* 2014; 433: 139–144. DOI: 10.1016/j.cca.2014.03.007. PMID: 24650689.
48. Tiedt S., Prestel M., Malik R. et al. RNA-Seq identifies circulating miR-125a-5p, miR-125b-5p, and miR-143-3p as potential biomarkers for acute ischemic stroke. *Circ Res* 2017; 121: 970–980. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311572. PMID: 28724745.

Поступила / Received 10.04.2019  
Принята в печать / Accepted 15.05.2019

**Информация об авторах:** Раскуражев Антон Алексеевич — к.м.н., врач-невролог, н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф., зав. 1-м неврологическим отделением, зам. директора ФГБНУ НЦН по научной работе, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Anton A. Raskurazhev, PhD (Med.), neurologist, researcher, 1<sup>st</sup> Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Marine M. Tanashyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy director of science, Head of the 1<sup>st</sup> Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.



# Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (Full Outline of UnResponsiveness, FOUR): перевод и лингвокультурная адаптация русскоязычной версии

М.А. Пирадов<sup>1</sup>, Н.А. Супонева<sup>1</sup>, Ю.В. Рябинкина<sup>1</sup>, Д.В. Сергеев<sup>1</sup>, Л.А. Легостаева<sup>1</sup>, Е.Г. Язева<sup>1</sup>, Д.Г. Юсупова<sup>1</sup>, И.Е. Лунева<sup>1</sup>, М.А. Домашенко<sup>2</sup>, В.Ю. Саморуков<sup>2</sup>, А.Б. Зайцев<sup>3</sup>, А.А. Зимин<sup>1</sup>, Н.В. Полехина<sup>1</sup>, Р. Bundhun<sup>4</sup>, N.M. Ramchandani<sup>4</sup>, К.А. Ильина<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

**Введение.** Оценка уровня сознания у пациентов с острым повреждением головного мозга является обязательным и первостепенным этапом при проведении неврологического осмотра. Востребована разработка клинических шкал, позволяющих за 2–3 мин достоверно оценить уровень бодрствования и степень ареактивности пациента. Оптимальным инструментом такой клинической оценки стала шкала FOUR, сфокусированная на определении реакции глаз, двигательного ответа, стволовых рефлексов и дыхательного паттерна. Отсутствие официально переведенной и валидированной версии затрудняет применение шкалы FOUR в России, а использование клинических шкал, не подвергнутых процедуре валидации, приводит к риску ошибочной диагностики и снижает качество и информативность выполняемых исследований.

**Цель:** разработка официальной русскоязычной версии шкалы FOUR с учетом языковых и культурных особенностей в рамках проведения валидационного исследования.

**Материалы и методы.** Выполнен первый этап валидации: лингвокультурная адаптация шкалы FOUR. Специалистами выполнен прямой и обратный перевод текста оригинальной шкалы. Разработанная версия прошла проверку экспертной комиссии с участием филолога-лингвиста, неврологов и анестезиологов-реаниматологов. Следующим шагом явилось проведение пилотного тестирования.

**Результаты.** В ходе работы первого заседания экспертной комиссии были устранены основные трудности, возникшие при переводе текста шкалы. Затем, с учетом критериев включения и исключения, осуществлено пилотное тестирование с оценкой 15 пациентов по разработанной версии шкалы FOUR. Приведены статистические данные когорты пациентов. При проведении пилотного тестирования трудностей при понимании и интерпретации инструкций шкалы у исследователей не возникло. На основании данного этапа принята финальная версия, в статье приведен текст шкалы с инструкциями и иллюстрациями.

**Заключение.** На базе ФГБНУ НЦН выполнены перевод и лингвокультурная адаптация шкалы FOUR. На основе результатов пилотного тестирования впервые официально представлена русскоязычная версия шкалы, рекомендованная для широкого использования в клинической и научно-исследовательской практике в России и других русскоговорящих странах. В последующей публикации будут представлены результаты оценки психометрических свойств (надёжность, чувствительность и др.) данной версии шкалы.

**Ключевые слова:** Full Outline of UnResponsiveness, FOUR, острые нарушения сознания, кома, валидация, нейрореанимация.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: ksenia.a.ilina@gmail.com. Ильина К.А.

**Для цитирования:** Пирадов М.А., Супонева Н.А., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Легостаева Л.А., Язева Е.Г., Юсупова Д.Г., Лунева И.Е., Домашенко М.А., Саморуков В.Ю., Зайцев А.Б., Зимин А.А., Полехина Н.В., Bundhun Р., Ramchandani N.M., Ильина К.А. Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (Full Outline of UnResponsiveness, FOUR): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(3): 47–54.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.7

# Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) scale: translation and linguistic and cultural adaptation of the Russian language version

Mikhail A. Piradov<sup>1</sup>, Nataliya A. Suponeva<sup>1</sup>, Yuliya V. Ryabinkina<sup>1</sup>, Dmitry V. Sergeev<sup>1</sup>, Lyudmila A. Legostayeva<sup>1</sup>, Elizaveta G. Yazeva<sup>1</sup>,  
Djamilya G. Yusupova<sup>1</sup>, Irina E. Luneva<sup>1</sup>, Maxim A. Domashenko<sup>2</sup>, Vladislav Yu. Samorukov<sup>2</sup>, Aleksander B. Zaytsev<sup>3</sup>, Aleksey A. Zimin<sup>4</sup>,  
Nataliya V. Polekhina<sup>4</sup>, Pratih Bundhun<sup>4</sup>, Nisha Mohan Ramchandani<sup>4</sup>, Kseniya A. Ilyina<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup>S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov Moscow First State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Introduction.** The assessment of the level of consciousness in patients with acute brain injury is a mandatory first step of neurological examination. There is a need for clinical scales which allow to assess the level of wakefulness and degree of patient non-responsiveness in 2–3 minutes. The Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) scale is an optimal tool for such clinical assessment, which focuses on eye response, motor response, brainstem reflexes, and respiratory pattern. The absence of an officially translated and validated version impedes the use of FOUR scale in Russia, while the use of non-validated clinical scales carries a risk of erroneous diagnosis and reduces the quality and information value of research studies.

**Study aim:** to develop an official Russian language version of the FOUR scale, taking into account its linguistic and cultural characteristics as part of the validation study.

**Materials and methods.** The first stage of the validation process was completed, consisting of the linguistic and cultural adaptation of the FOUR scale. Medical professionals (Russian and English native speakers) performed forward and back translations of the original scale. The developed version then underwent review by the Expert Commission, which included a linguist, neurologists, anaesthesiologists and intensive care specialists. The next step was a pilot test of the scale.

**Results.** The main difficulties in the translated text of the scale were solved during the first meeting of the Expert Commission. Then, taking into account the inclusion and exclusion criteria, a pilot test was performed by assessing 15 patients with the developed version of the FOUR scale. The statistics of this cohort are presented. Investigators had no difficulties in understanding and interpreting the scale instructions during the pilot test. Based on the results, the final version of the scale was adopted. The Russian version of the scale text with instructions and illustrations is presented in this paper.

**Conclusion.** Translation, linguistic and cultural adaptation of the FOUR scale was conducted at the Research Center of Neurology (Moscow, Russia). For the first time, the Russian version of the scale is officially presented and recommended for widespread use in clinical and research practice in Russia and other Russian-speaking countries based on the results of pilot testing. The next publication will present the results of the evaluation of psychometric properties (reliability, sensitivity, etc.) of this version of the scale.

**Keywords:** Full Outline of UnResponsiveness, FOUR, acute disorders of consciousness, coma, validation, neurocritical care.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: ksenia.a.ilina@gmail.com. Ilyina K.A.

**For citation:** Piradov M.A., Suponeva N.A., Ryabinkina Yu.V., Sergeev D.V., Legostayeva L.A., Yazeva E.G., Yusupova D.G., Luneva I.E., Domashenko M.A., Samorukov V.Yu., Zaytsev A.B., Zimin A.A., Polekhina N.V., Bundhun P., Ramchandani N.M., Ilyina K.A. [Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) scale: translation and linguistic and cultural adaptation of the Russian language version]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(3): 47–54. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.7

## Введение

Острые нарушения сознания представляют собой неотложные медицинские состояния, требующие незамедлительного оказания помощи. Они диагностируются приблизительно у 5% пациентов, поступающих в стационар, в том числе у 1% пациентов регистрируется кома [2]. По статистике, 40% пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой поступают в отделение реанимации и интенсивной терапии в состоянии комы [3], и около половины из них умирают [4]. Летальность же пациентов, поступивших в приемное отделение с нарушением сознания вследствие иных причин, составляет 25–87%. Наиболее высокая частота смертельных исходов отмечается при инсульте (60–95%) и постановочной коме (54–89%). У четверти пациентов, переживших кому, наблюдаются последствия, приводящие к инвалидизации умеренной или тяжелой степени [5].

Быстрая оценка степени тяжести пациента в критическом состоянии в условиях приёмного отделения или отделения реанимации является важнейшим этапом в диагностике, отслеживании динамики и лечении данной категории больных. С этой целью в 1974 г. в Глазго (Шотландия) для больных с черепно-мозговой травмой была разработана шкала оценки комы, известная как «Шкала комы Глазго» (ШКГ) [6, 7]. Она продемонстрировала высокую прогностическую ценность для данного контингента и была включена в интегральные шкалы объективной оценки общей тяжести состояния больного, такие как APACHE II [8], APACHE III [9], SAPS II [10], и широко используется в настоящее время не только у лиц с черепно-мозговой травмой, но и у других пациентов в критическом состоянии. Тем не менее у ШКГ существуют серьезные недостатки, которые ограничивают ее применение, в особенности у пациентов неврологического профиля в отделении реанимации.

нимации, — это невыполнимость оценки речевого ответа при интубации, отсутствие оценки стволовых рефлексов, невозможность фиксировать малозаметные изменения в неврологическом статусе.

Принимая во внимание недостатки и ограничения применения ШКГ, а также необходимость максимально комплексного и в то же время простого опросника, в 2005 г. в клинике Mayo (США) была разработана новая шкала — Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (англ. Full Outline of UnResponsiveness — FOUR) [1]. Авторы шкалы проводили ее валидационное исследование на выборке из 120 пациентов отделения интенсивной терапии со сниженным уровнем бодрствования вследствие разных причин. Были показаны высокая согласованность оценок врачей-экспертов и высокая корреляция при сравнении с результатами по ШКГ [1].

Шкала FOUR отвечает основным требованиям, предъявляемым к опросникам и шкалам для оценки уровня сознания пациента в критическом состоянии (КС): она проста в использовании, содержит минимальный объем оценки неврологического статуса (включая стволовые рефлексy), который необходим для определения уровня бодрствования и степени ареактивности пациента. Более того, шкала FOUR применима у интубированных пациентов, а также оценивает дыхательный паттерн и потребность в протезировании дыхательной функции, информативна при нарастании тяжести состояния, когда пациент получает минимальную сумму баллов при оценке по ШКГ. Также важно отметить, что шкала обладает прогностической ценностью [1].

На сегодняшний день шкала FOUR активно применяется у пациентов в состоянии сниженного уровня бодрствования не только в США, но и в других странах. Об этом свидетельствуют многочисленные исследования по валидации, проведенные в Европе и Азии [11–17].

Шкала FOUR широко используется и в России. Официально переведенной и валидированной версии на русском языке пока не существует, но в свободном доступе в интернете и печатных изданиях можно найти несколько вариантов перевода шкалы и расчетов оценки по FOUR, созданных энтузиастами для облегчения использования в клинике. Многие из этих переводов не включают инструкции по использованию шкалы и иллюстрации, приведенные в оригинальном варианте. Применение таких инструментов на практике не гарантирует достижения такого же результата, как при использовании оригинальной шкалы. Некорректно также будет перенести психометрические свойства FOUR, оцененные разработчиками в 2005 г., на существующие в настоящее время русскоязычные переводы.

Отсутствие официального перевода и проведенного валидационного исследования на российской выборке с учетом языковых особенностей не позволяет получать достоверные клинические результаты при обследовании пациентов с нарушениями сознания, имеет риски ошибочной диагностики и значительно снижает качество выполняемых исследований. Сложившаяся практика использования клинических шкал и опросников, не подвергнутых процедуре валидации, является одной из причин, по которой полученные в России результаты не всегда принимаются сообществами других стран. Также это затрудняет сопоставление результатов с данными других исследователей,

что снижает информативность российских научных публикаций. Учитывая, что шкала FOUR представляет собой востребованный и надёжный клинический инструмент оценки нарушения сознания и ареактивности, разработка официальной русскоязычной версии с последующим исследованием психометрических свойств повысит её доступность для научного и клинического использования в нашей стране.

**Целью** работы была разработка русскоязычной версии шкалы FOUR и ее пилотное тестирование. Для адаптации данного инструмента с целью его применения на русском языке специалистами Центра валидации международных шкал и опросников ФГБНУ ИЦН был выполнен первый этап лингвокультурной адаптации.

## Материалы и методы

Письменное разрешение на адаптацию шкалы FOUR было получено у разработчика оригинальной версии E.F. Wijdicks. Лингвокультурная адаптация проводилась согласно общепринятым требованиям: прямой перевод был выполнен двумя русскоязычными медицинскими переводчиками, обратный перевод осуществлен носителями языка, имеющими медицинское образование. Разработанная русскоязычная версия прошла проверку экспертной комиссии под председательством переводчика-эксперта, не принимавшего ранее участие в переводе. В состав комиссии вошли анестезиологи-реаниматологи и неврологи со стажем работы в отделении реанимации более 5 лет, а также медицинские переводчики.

## Результаты

В ходе работы комиссии особое внимание было уделено адаптации перевода медицинских терминов на русский язык. Наибольшую трудность вызвал перевод инструкции «показать знак мира» (англ. *peace sign to command*) в связи с редким употреблением данного понятия в лексике русского языка и, следовательно, снижением вероятности правильного выполнения этой инструкции пациентом. Экспертной комиссией было принято решение в рамках языковой и культурной адаптации описать эту инструкцию как «показать два поднятых пальца в виде буквы V» («victory», «победа»), что является более информативным и доступным для понимания носителями русского языка.

Следующим шагом явилось проведение пилотного тестирования на 15 пациентах с острым нарушением сознания. Критериями включения было наличие следующих состояний: глушения, сопора, комы, а также ясного сознания у пациентов нейрореанимации в возрасте старше 18 лет. Обязательным было наличие информированного согласия, подписанного пациентом или его представителем.

Из тестирования были исключены больные, у которых во время проведения исследования имело место воздействие лекарственных препаратов с седативным действием или миорелаксантов, затрудняющее достоверное определение степени нарушения сознания и ареактивности. Если данные препараты использовались у пациента до момента оценки по шкале, то осмотр проводился после прекращения их действия, с учетом периода полувыведения [1].

При проведении пилотного тестирования оценка пациентов по шкале FOUR проводилась в день поступления или,

если нарушение сознания развивалось в стационаре, в 1-е сутки развития острого нарушения сознания. Исследование выполнялось на базе отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН и отделения анестезиологии-реанимации для больных с острым нарушением мозгового кровообращения № 35 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ». Средний возраст пациентов составил 75,2 года, 33,3% участников были мужчинами; 86,6% пациентов находились в отделении с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения» (46,2% — по ишемическому типу, 46,2% — по геморрагическому типу, 7,6% — тип не уточнен), 6,7% — с диагнозом «рассеянный склероз, агрессивное течение на фоне перенесенной инфекции *v. zoster*», 6,7% — с диагнозом «энцефалит неуточненной этиологии».

Трудностей при понимании и интерпретации инструкций шкалы у исследователей не возникло. Полученные при оценке по FOUR результаты фиксировались в соответствии с оцениваемыми параметрами в виде буквенно-численной кодировки (например, E3M4B3R4).

По завершении пилотного тестирования было проведено второе заседание прежнего состава экспертной комиссии с целью оценки результатов пилотного варианта русскоязычной версии. Утверждена окончательная русскоязычная версия шкалы (см. Приложение).

## Обсуждение

Современная тактика ведения пациентов в КС складывается из мониторинга ключевых параметров, а также профилактики возможных осложнений КС и интенсивной терапии [18]. Нейромониторинг КС у пациентов неврологического профиля заключается в клиническом (оценка неврологического статуса) и инструментальном (контроль внутричерепного давления, нейрофизиологические и нейровизуализационные методы) обследовании пациента и использовании лабораторных методов (оценка церебральной оксигенации, электролитных нарушений и др.) [19].

Наличие единого короткого структурированного инструмента, позволяющего быстро оценить тяжесть состояния пациента и его неврологический прогноз, помогает оптимизировать работу в отделении реанимации. К сожалению, отечественные инструменты клинической оценки, такие как шкала А.Р. Шахновича [20] и др., не получили широкого распространения за рубежом и в российской практике. В связи с этим врачи и исследователи в нашей стране пользуются аналогичными англоязычными шкалами. Их надёжность и прогностическая значимость были подтверждены в качественно проведённых исследованиях на языке оригинала, и поэтому они являются стандартными для обследования пациентов с нарушениями сознания [1]. Однако перенос этих шкал в отечественную практику не может ограничиваться только переводом на русский язык, а требует проведения валидации с использованием общепринятых подходов. Применение опросников, содержащих ошибки, значительно снижает качество исследований [21].

Для валидации нами была выбрана шкала FOUR как одна из самых востребованных и широко распространенных в настоящее время при оценке больных, находящихся в состоянии сниженного уровня бодрствования. Преимущество FOUR над ШКГ было продемонстрировано в

ряде зарубежных работ [22–23]. По сравнению с другими шкалами, также оценивающими состояние пациента при остром снижении уровня сознания (ШКГ, шкала Глазго–Льеж, шкала А.Р. Шахновича), шкала FOUR позволяет провести более детальный осмотр пациента за счет оценки стволовых рефлексов, позволяет определить различные стадии вклинения, с помощью нее можно заподозрить наличие синдрома запятого человека или вегетативного состояния (синдрома ареактивного бодрствования). Более того, шкала FOUR обладает прогностической ценностью и в отношении летальности, и в отношении функционального исхода [24]. Использование шкалы FOUR возможно врачами разных специальностей, при этом результаты будут сопоставимы друг с другом [25]. Всё это объясняет целесообразность применения данного инструмента клинической оценки больных с острыми нарушениями сознания и бодрствования в отечественной практике.

Создание официальной русскоязычной версии шкалы FOUR с последующей оценкой психометрических свойств позволит увеличить ее доступность и корректность применения во всех русскоговорящих регионах, продемонстрирует надёжность созданного инструмента, его применимость и воспроизводимость русскоязычными врачами. В данной статье представлен первый этап этой работы.

В процессе разработки русскоязычной шкалы FOUR в ФГБНУ НЦН совместно с лингвистами и практикующими врачами нами были исправлены речевые и смысловые неточности в имеющихся доступных неофициальных переводах. Также был осуществлен полноценный перевод инструкций и их адаптация для носителей русского языка. Проведенное пилотное тестирование подтвердило доступность и понятность русскоязычной версии.

По результатам исследования на заседании экспертной комиссии была утверждена разработанная русскоязычная версия шкалы FOUR. Проведенная нами работа была выполнена в соответствии с международными стандартами валидационного исследования. В настоящее время продолжается работа по оценке психометрических свойств представленной нами версии.

С русскоязычной версией шкалы FOUR можно ознакомиться в Приложении и на сайте <https://www.neurology.ru/reabilitaciya/centr-validacii-mezhdunarodnyh-shkal-i-oprosnikov>



## Заключение

Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов FOUR является незаменимым клиническим инструментом в отделении реанимации и интенсивной терапии при оценке степени тяжести пациентов со снижением

уровня бодрствования и проведении дифференциального диагноза между основными видами нарушения сознания: оглушением, сопором, комой. Представлена русскоязычная версия шкалы, прошедшая первый этап валидации — лингвокультурную адаптацию. На момент публикации продолжается работа по оценке её психометрических свойств (надежность, валидность, чувствительность). Авторы данной статьи приглашают заинтересованных специалистов (неврологов, нейрохирургов, анестезиологов-реаниматологов, специалистов по физической и реабилитационной медицине, нейропсихологов и др.) принять участие в муль-

тицентровом широкомасштабном валидационном исследовании русскоязычной версии шкалы FOUR для пополнения клинических данных и дальнейшего сотрудничества.

*Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения № 35 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ» за помощь в сборе и анализе данных.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare that there is no conflict of interest.*

## Список литературы

1. Wijdicks E.F., Bamlet W.R., Maramattom B.V. et al. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol* 2005; 58: 585–593. DOI: 10.1002/ana.20611. PMID: 16178024.
2. Kanich W., Brady W.J., Huff J.S. et al. Altered mental status: evaluation and etiology in the ED. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 613–617. DOI: 10.1053/ajem.2002.35464. PMID: 12442240.
3. Masson F., Thicoipe M., Aye P. et al. Epidemiology of severe brain injuries: a prospective population-based study. *J Trauma* 2001; 51: 481–489. DOI: 10.1097/00005373-200109000-00010. PMID: 11535895.
4. Masson F., Thicoipe M., Mokni T. et al. Epidemiology of traumatic comas: a prospective population-based study. *Brain Inj* 2003; 17: 279–293. PMID: 12637181.
5. Horsting M.W., Franken M.D., Meulenbelt J. et al. The etiology and outcome of non-traumatic coma in critical care: a systematic review. *BMC Anesthesiol* 2015; 15: 65. DOI: 10.1186/s12871-015-0041-9. PMID: 25924678.
6. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet Neurol* 1974; 304: 81–84. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0. PMID: 4136544.
7. Teasdale G., Knill-Jones R., Van Der Sande J. Observer variability in assessing impaired consciousness and coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 603–610. DOI: 10.1136/jnnp.41.7.603. PMID: 690637.
8. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–829. PMID: 3928249.
9. Knaus W.A., Wagner D.P., Draper E.A. et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100: 1619–1636. DOI: 10.1378/chest.100.6.1619. PMID: 1959406.
10. Le Gall J.R., Lemeshow S.S.F., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957–2963. DOI: 10.1001/jama.270.24.2957. PMID: 8254858.
11. Idrovo L., Fuentes B., Medina J. et al. Validation of the FOUR Score (Spanish Version) in acute stroke: an interobserver variability study. *Eur Neurol* 2010; 63: 364–369. DOI: 10.1159/000292498. PMID: 20551672.
12. Weiss N., Mutlu G., Essardy F. et al. [The French version of the FOUR score: A new coma score]. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165: 796–802. DOI: 10.1016/j.neuro.2009.01.045. PMID: 19296997.
13. Hickisch A., Holmefur M. Swedish translation and reliability of the Full Outline of Unresponsiveness Score. *J Neurosci Nurs* 2016; 48: 195–205. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000205. PMID: 27224684.
14. Sivula A., Luoto T., Heinilä J. et al. FOUR score in monitoring the level of consciousness of an intensive care patient: first experience of the use of the Finnish language version. *Duodecim* 2017; 133: 1081–1091. PMID: 29243901.
15. Marcati E., Ricci S., Casalena A. et al. Validation of the Italian version of a new coma scale: the FOUR score. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 145–152. DOI: 10.1007/s11739-011-0583-x. PMID: 21505790.
16. Peng J., Deng Y., Chen F. et al. Validation of the Chinese version of the FOUR score in the assessment of neurosurgical patients with different level of consciousness. *BMC Neurol* 2015; 15: 254. DOI: 10.1186/s12883-015-0508-9. PMID: 26652248.
17. Momenyan S., Mousavi S.M., Dadkhahtehrani T. et al. Predictive validity and inter-rater reliability of the Persian version of Full Outline of Unresponsiveness among unconscious patients with traumatic brain injury in an intensive care unit. *Neurocrit Care* 2017; 27: 229–236. DOI: 10.1007/s12028-016-0324-0. PMID: 28054286.
18. Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром). *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова* 2018; 2: 12–23. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-12.
19. Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Танащян М.М. (ред.) Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей в 3-х томах. М., 2015; 2: 217–270.
20. Mamadaliev A.M., Shakhnovich A.R., Abakumova L.Ia. [Information value of initial clinical signs for the prognosis of outcome in the first 24 hours after craniocerebral injury]. *Zh Nevropatol Psikiatr Im S S Korsakova* 1988; 88(5): 3–7. PMID: 3046207.
21. Beaton D.E., Bombardier C., Guillemin F., Ferraz M.B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25: 3186–3191. PMID: 11124735.

## References

1. Wijdicks E.F., Bamlet W.R., Maramattom B.V. et al. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol* 2005; 58: 585–593. DOI: 10.1002/ana.20611. PMID: 16178024.
2. Kanich W., Brady W.J., Huff J.S. et al. Altered mental status: evaluation and etiology in the ED. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 613–617. DOI: 10.1053/ajem.2002.35464. PMID: 12442240.
3. Masson F., Thicoipe M., Aye P. et al. Epidemiology of severe brain injuries: a prospective population-based study. *J Trauma* 2001; 51: 481–489. DOI: 10.1097/00005373-200109000-00010. PMID: 11535895.
4. Masson F., Thicoipe M., Mokni T. et al. Epidemiology of traumatic comas: a prospective population-based study. *Brain Inj* 2003; 17: 279–293. PMID: 12637181.
5. Horsting M.W., Franken M.D., Meulenbelt J. et al. The etiology and outcome of non-traumatic coma in critical care: a systematic review. *BMC Anesthesiol* 2015; 15: 65. DOI: 10.1186/s12871-015-0041-9. PMID: 25924678.
6. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet Neurol* 1974; 304: 81–84. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0. PMID: 4136544.
7. Teasdale G., Knill-Jones R., Van Der Sande J. Observer variability in assessing impaired consciousness and coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 603–610. DOI: 10.1136/jnnp.41.7.603. PMID: 690637.
8. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–829. PMID: 3928249.
9. Knaus W.A., Wagner D.P., Draper E.A. et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100: 1619–1636. DOI: 10.1378/chest.100.6.1619. PMID: 1959406.
10. Le Gall J.R., Lemeshow S.S.F., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957–2963. DOI: 10.1001/jama.270.24.2957. PMID: 8254858.
11. Idrovo L., Fuentes B., Medina J. et al. Validation of the FOUR Score (Spanish Version) in acute stroke: an interobserver variability study. *Eur Neurol* 2010; 63: 364–369. DOI: 10.1159/000292498. PMID: 20551672.
12. Weiss N., Mutlu G., Essardy F. et al. [The French version of the FOUR score: A new coma score]. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165: 796–802. DOI: 10.1016/j.neuro.2009.01.045. PMID: 19296997.
13. Hickisch A., Holmefur M. Swedish translation and reliability of the Full Outline of Unresponsiveness Score. *J Neurosci Nurs* 2016; 48: 195–205. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000205. PMID: 27224684.
14. Sivula A., Luoto T., Heinilä J. et al. FOUR score in monitoring the level of consciousness of an intensive care patient: first experience of the use of the Finnish language version. *Duodecim* 2017; 133: 1081–1091. PMID: 29243901.
15. Marcati E., Ricci S., Casalena A. et al. Validation of the Italian version of a new coma scale: the FOUR score. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 145–152. DOI: 10.1007/s11739-011-0583-x. PMID: 21505790.
16. Peng J., Deng Y., Chen F. et al. Validation of the Chinese version of the FOUR score in the assessment of neurosurgical patients with different level of consciousness. *BMC Neurol* 2015; 15: 254. DOI: 10.1186/s12883-015-0508-9. PMID: 26652248.
17. Momenyan S., Mousavi S.M., Dadkhahtehrani T. et al. Predictive validity and inter-rater reliability of the Persian version of Full Outline of Unresponsiveness among unconscious patients with traumatic brain injury in an intensive care unit. *Neurocrit Care* 2017; 27: 229–236. DOI: 10.1007/s12028-016-0324-0. PMID: 28054286.
18. Belkin A.A. [Syndrome effects of intensive therapy — post intensive care syndrome (PICS)]. *Vestnik intensivnoy terapii* 2018; 2: 12–23. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-12.
19. Piradov M.A., Illarioshkin S.N., Tanashyan M.M. (eds.) [Neurology of the XXI century: diagnostic, therapeutic and research technologies: a guide for doctors in 3 vols]. Moscow, 2015; 2: 217–270. (In Russ.)
20. Mamadaliev A.M., Shakhnovich A.R., Abakumova L.Ia. [Information value of initial clinical signs for the prognosis of outcome in the first 24 hours after craniocerebral injury]. *Zh Nevropatol Psikiatr Im S S Korsakova* 1988; 88(5): 3–7. PMID: 3046207. (In Russ.)
21. Beaton D.E., Bombardier C., Guillemin F., Ferraz M.B. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25: 3186–3191. PMID: 11124735.

22. Iyer V.N., Mandrekar J.N., Danielson R.D. et al. Validity of the FOUR score coma scale in the medical intensive care unit. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 694–701. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60519-3. PMID: 19648386.  
23. Kevric J., Jelinek G.A., Knott J. et al Validation of the Full Outline of Unresponsiveness (FOUR) Scale for conscious state in the emergency department: comparison against the Glasgow Coma Scale. *Emerg Med J* 2011; 28: 486–490. DOI: 10.1136/emj.2009.085845. PMID: 20943845.  
24. Almojuela A., Hasen M., Zeiler F.A. The Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) Score and its use in outcome prediction: a scoping systematic review of the adult literature. *Neurocrit Care* 2018; 31: 162–175. DOI: 10.1007/s12028-018-0630-9. PMID: 30411302.  
25. Fischer M., Rüegg S., Czaplinski A. et al. Inter-rater reliability of the Full Outline of UnResponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2010; 14: R64. DOI: 10.1186/cc8963. PMID: 20398274.

Поступила 25.02.2019  
Принята в печать 15.05.2019

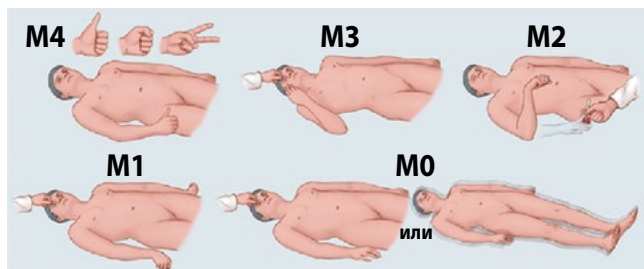
## Приложение

### Шкала подробной оценки состояния ареактивных пациентов (FOUR)



#### Реакция глаз (E)

- 4 Произвольное открывание глаз, пациент следит за объектами или моргает по просьбе
- 3 Глаза пациента открыты, но за объектом не следит
- 2 Глаза пациента закрыты, но открываются в ответ на громкий голос
- 1 Глаза пациента закрыты, но открываются в ответ на болевой стимул
- 0 Глаза пациента остаются закрытыми, несмотря на болевой стимул

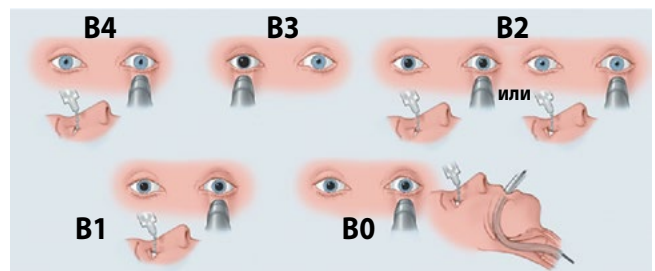


#### Двигательная реакция (M)

- 4 По просьбе врача пациент показывает большой палец, сжимает пальцы в кулак или показывает два поднятых пальца в виде буквы V
- 3 Локализует боль
- 2 Сгибательная реакция на боль
- 1 Разгибательная реакция на боль
- 0 Отсутствует реакция на боль или генерализованный миоклонический эпилептический статус

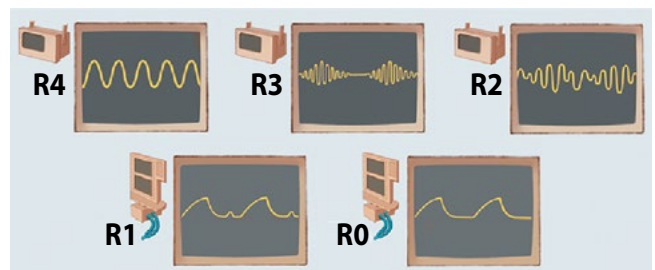
22. Iyer V.N., Mandrekar J.N., Danielson R.D. et al. Validity of the FOUR score coma scale in the medical intensive care unit. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 694–701. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60519-3. PMID: 19648386.  
23. Kevric J., Jelinek G.A., Knott J. et al Validation of the Full Outline of Unresponsiveness (FOUR) Scale for conscious state in the emergency department: comparison against the Glasgow Coma Scale. *Emerg Med J* 2011; 28: 486–490. DOI: 10.1136/emj.2009.085845. PMID: 20943845.  
24. Almojuela A., Hasen M., Zeiler F.A. The Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) Score and its use in outcome prediction: a scoping systematic review of the adult literature. *Neurocrit Care* 2018; 31: 162–175. DOI: 10.1007/s12028-018-0630-9. PMID: 30411302.  
25. Fischer M., Rüegg S., Czaplinski A. et al. Inter-rater reliability of the Full Outline of UnResponsiveness score and the Glasgow Coma Scale in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2010; 14: R64. DOI: 10.1186/cc8963. PMID: 20398274.

Received 25.02.2019  
Accepted 15.05.2019



#### Стволовые рефлексы (B)

- 4 Сохранены зрачковый и корнеальный рефлексы
- 3 Один зрачок расширен и не реагирует на свет
- 2 Отсутствует зрачковый *либо* корнеальный рефлекс
- 1 Отсутствуют *и* зрачковый, *и* корнеальный рефлексы
- 0 Отсутствуют зрачковый, корнеальный и кашлевой рефлексы



#### Дыхание (R)

- 4 Регулярное, пациент не интубирован
- 3 Чейна–Стокса, пациент не интубирован
- 2 Нерегулярное, пациент не интубирован
- 1 Частота дыхательных движений выше задаваемой аппаратом ИВЛ
- 0 Частота дыхательных движений совпадает с задаваемой аппаратом ИВЛ *либо* регистрируется апноэ

Англоязычный источник: Wijdicks E.F., Bamlet W.R., Maramattom B.V., Manno E.M., McClelland R.L. Validation of a new coma scale: the FOUR score. *Ann Neurol* 2005; 58: 585–593. DOI: 10.1002/ana.20611. PMID: 16178024.



## Инструкция по оценке отдельных категорий шкалы FOUR

### Реакция глаз (E)

Оцените лучший результат после выполнения не менее трех попыток добиться наилучшего уровня бодрствования.

Оценка **E4** означает наличие не менее трех произвольных движений. Если глаза пациента закрыты, следует открыть их и оценить слежение за пальцем или другим объектом. При наличии отека века или травмы лица для оценки слежения достаточно выявить его при открывании одного глаза. Если слежение по горизонтали отсутствует, необходимо проверить слежение по вертикали. В качестве альтернативы достаточно дважды зарегистрировать моргание по команде. Это позволит установить наличие синдрома запятого человека, при котором пациенты находятся в сознании. Оценка **E3** означает отсутствие произвольного слежения. Оценка **E2** означает способность пациента открывать глаз на громкий голос. Оценка **E1** означает открывание глаз в ответ на болевой стимул. Оценка **E0** означает, что глаза пациента остаются закрытыми, несмотря на болевой стимул.

### Двигательная реакция (M)

Оцените в баллах наилучшую реакцию со стороны рук.

Оценка **M4** означает, что пациент может выполнить любой рукой хотя бы одно движение из трех (поднять большой палец, сжать пальцы в кулак или показать два поднятых пальца в виде буквы V — «знак мира»).

Оценка **M3** означает, что пациент дотронулся до руки врача в ответ на болевой стимул в области височно-нижнечелюстного сустава или точки выхода надглазничного нерва (локализация боли).

Оценка **M2** означает присутствие любого сгибательного движения рук в ответ на боль.

Оценка **M1** означает разгибательную реакцию на боль.

Оценка **M0** означает отсутствие реакции на боль или генерализованный миоклонический эпилептический статус.

### Стволовые рефлексы (B)

Оцените в баллах наилучшую реакцию. Проверьте зрачковый и корнеальный рефлексы. Корнеальный рефлекс желательно проверять, нанеся на роговицу 2–3 капли стерильного физиологического раствора, с расстояния 10–15 мм (это позволяет свести к минимуму травмирование роговицы при повторном тестировании). Также можно использовать стерильные ватные тампоны. Кашлевого рефлекс оценивается при санации трахеи. Его следует проверять только при отсутствии обоих указанных выше рефлексов.

Оценка **B4** означает сохранность зрачкового и корнеального рефлексов.

Оценка **B3** означает, что один зрачок расширен и не реагирует на свет.

Оценка **B2** означает отсутствие либо зрачкового, либо корнеального рефлекса.

Оценка **B1** означает отсутствие обоих рефлексов.

Оценка **B0** означает отсутствие зрачкового, корнеального и кашлевого рефлексов (последний проверяется с помощью санации трахеи).

### Дыхание (R)

Оцените паттерн спонтанного дыхания у неинтубированного пациента.

Оценка **R4** означает регулярное дыхание.

Оценка **R3** означает дыхание Чейна–Стокса.

Оценка **R2** означает нерегулярное дыхание.

У пациентов, которым проводится ИВЛ, оцените график давления в дыхательных путях при спонтанных дыханиях пациента или срабатывание триггера в ответ на попытку вдоха (оценка **R1**). Для определения спонтанных дыхательных движений у пациента с ИВЛ необходимо оценивать паттерн дыхания, отображаемый на мониторе аппарата ИВЛ. Во время оценки не следует изменять параметры режима ИВЛ, однако оценку рекомендуется проводить при нормальном уровне  $P_aCO_2$ .

Оценка **R0** означает, что частота дыхательных движений пациента совпадает с задаваемой аппаратом, и может потребоваться проведение стандартного апноэтического теста.



Клиника Мейо  
200 First Street SW  
Rochester, Minnesota 55905  
[www.mayoclinic.org](http://www.mayoclinic.org)

© Фонд медицинского образования и научных исследований Мейо (MFMER), 2005. Все права защищены. MAYO, MAYO CLINIC и логотип Mayo с тремя щитами являются торговыми знаками и знаками обслуживания FMFER

**Информация об авторах:** Пирадов Михаил Александрович — д.м.н., проф., академик РАН, директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., проф. РАН, рук. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Рябинкина Юлия Валерьевна — д.м.н., рук. отд. анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Сергеев Дмитрий Владимирович — к.м.н., врач-невролог отд. анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Легостаева Людмила Александровна — к.м.н., м.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Язева Елизавета Григорьевна — врач-невролог отд. анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Юсупова Джамия Гереевна — врач-невролог, м.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Лунева Ирина Евгеньевна — врач-невролог, асп. отд. анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Домашенко Максим Алексеевич — к.м.н., зам. главного врача ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, Москва, Россия;  
Саморуков Владислав Юрьевич — к.м.н., рук. отд. анестезиологии-реанимации № 35 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, Москва, Россия;  
Зайцев Александр Борисович — к.ф.н., доц. Института лингвистики и межкультурной коммуникации, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;  
Зимин Алексей Алексеевич — к.п.н., н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Полехина Наталья Вадимовна — врач-невролог, асп. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Bundhun Pratih — студент ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;  
Ramchandani Nisha Mohan — студент ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;  
Ильина Ксения Александровна — клинический ординатор, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Mikhail A. Piradov, D. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Nataliya A. Suponeva, D. Sci. (Med.), Prof. of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Yuliya V. Ryabinkina, D. Sci. (Med.), Head of Department of anesthesiology and intensive care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Dmitry V. Sergeev, PhD (Med.), neurologist, Department of anesthesiology and intensive care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Lyudmila A. Legostayeva, PhD (Med.), junior researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Elizaveta G. Yazeva, neurologist, Department of anesthesiology and intensive care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Djamiya G. Yusupova, neurologist, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Irina E. Luneva, neurologist, postgraduate student, Department of anesthesiology and intensive care, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Maxim A. Domashenko, PhD (Med.), Deputy chief doctor, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;  
Vladislav Yu. Samorukov, PhD (Med.), Head of Department of anesthesiology and intensive care No. 35, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;  
Aleksander B. Zaytsev, PhD (Philol.), Assoc. Prof., Institute of Linguistics and Intercultural Communication, Sechenov Moscow First State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;  
Aleksey A. Zimin, PhD (Pedagogy), researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Nataliya V. Polekhina, neurologist, postgraduate student, 6<sup>th</sup> Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Pratih Bundhun, student, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;  
Nisha Mohan Ramchandani, student, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;  
Kseniya A. Ilyina, clinical postgraduate student, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

# Навигационное ТМС-картирование с сеточным алгоритмом в оценке реорганизации корковых представительств мышц при боковом амиотрофическом склерозе

И.С. Бакулин<sup>1</sup>, Д.О. Сеницын<sup>1</sup>, А.Г. Пойдашева<sup>1</sup>, А.Ю. Чернявский<sup>1,2</sup>, Н.А. Супонева<sup>1</sup>, М.Н. Захарова<sup>1</sup>, М.А. Пирадов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУН «Физико-технологический институт имени К.А. Валиева» Российской академии наук, Москва, Россия

**Введение.** Картирование моторной коры с применением навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) является перспективным методом оценки реорганизации моторной коры при боковом амиотрофическом склерозе (БАС). Использование сеточного алгоритма позволяет стандартизировать протокол картирования и может способствовать уменьшению вариабельности определяемых показателей.

**Цель исследования** — проанализировать особенности реорганизации корковых представительств мышцы кисти у пациентов с классическим БАС по данным навигационного ТМС-картирования с использованием сеточного алгоритма.

**Материалы и методы.** В исследование включены 14 пациентов с классическим БАС и 9 здоровых добровольцев. Навигационное ТМС-картирование корковых представительств правой т. *abductor pollicis brevis* (APB) проводили с использованием заранее заданной сетки (7×7 квадратных ячеек), центрированной относительно «горячей точки». В каждую ячейку в случайном порядке предъявляли 5 стимулов с интенсивностью 110% от индивидуального пассивного моторного порога (ПМП). Анализировали ПМП и площадь корковых представительств APB, взвешенную амплитудой или вероятностью.

**Результаты.** У пациентов с БАС выявлено статистически значимое уменьшение взвешенной амплитудой площади корковых представительств APB по сравнению со здоровыми добровольцами. ПМП, площадь и взвешенная вероятностью площадь корковых представительств APB статистически значимо не различались между группами. У пациентов с БАС выявлена статистически значимая корреляция ПМП с выраженностью нарушений функций и тяжестью поражения верхнего мотонейрона по клиническим данным. Статистически значимых корреляционных связей между показателями корковых представительств и клиническими признаками у пациентов с БАС не выявлено.

**Заключение.** При навигационном ТМС-картировании моторной коры с сеточным алгоритмом у пациентов с БАС выявляется уменьшение взвешенной амплитудой площади корковых представительств APB. Необходимо уточнение роли навигационного ТМС-картирования с предложенным алгоритмом в диагностике, прогнозировании и мониторинге течения БАС.

**Ключевые слова:** транскраниальная магнитная стимуляция, картирование моторной коры, корковые представительства мышц, возбудимость моторной коры, биомаркеры, боковой амиотрофический склероз, болезнь мотонейрона.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: bakulin@neurology.ru. Бакулин И.С.

**Для цитирования:** Бакулин И.С., Сеницын Д.О., Пойдашева А.Г., Чернявский А.Ю., Супонева Н.А., Захарова М.Н., Пирадов М.А. Навигационное ТМС-картирование с сеточным алгоритмом в оценке реорганизации корковых представительств мышц при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019. 13(3): 55–62.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.8

## Navigated TMS mapping using the grid-based algorithm to evaluate the reorganization of cortical muscle representation in amyotrophic lateral sclerosis

Ilya S. Bakulin<sup>1</sup>, Dmitry O. Sinityn<sup>1</sup>, Alexandra G. Poydasheva<sup>1</sup>, Andrey Yu. Chernyavsky<sup>1,2</sup>,  
Natalia A. Suponeva<sup>1</sup>, Maria N. Zakharova<sup>1</sup>, Mikhail A. Piradov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>K.A. Valiev Institute of Physics and Technology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

**Introduction.** Motor cortex mapping using navigated transcranial magnetic stimulation (TMS) is a promising method for assessing motor cortex reorganization in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The use of the grid-based algorithm allows the mapping protocol to be standardized and can help to reduce the variability of the assessed parameters.

**Study aim** — to analyse the reorganization features of the cortical representations of hand muscles in patients with classical ALS using navigated TMS mapping with a grid-based algorithm.

**Materials and methods.** The study included 14 patients with classical ALS and 9 healthy volunteers. Navigated TMS mapping of the cortical representations of the right abductor pollicis brevis (APB) muscle was performed using a predetermined grid (7×7 square cells) centred around a 'hot spot'. Five stimuli with an intensity of 110% of the individual resting motor threshold (RMT) were randomly applied to each cell. The RMT, area, amplitude-weighted and probability-weighted area of APB muscle cortical representations were analysed.

**Results.** Patients with ALS showed a statistically significant decrease in the amplitude-weighted area of cortical representations of the APB muscle compared with healthy volunteers. The RMT, area and probability-weighted area of the cortical representations of the APB muscle did not differ significantly between the groups. The RMT had significant correlations with the clinically evaluated functional impairment and upper motor neuron involvement in ALS patients. There were no statistically significant correlations between cortical representation parameters and the clinical symptoms in patients with ALS.

**Conclusion.** Navigated TMS mapping of the motor cortex with a grid-based algorithm in patients with ALS revealed a decrease in the amplitude-weighted area of the cortical representation of the APB muscle. It is important to clarify the role of navigated TMS mapping with the proposed algorithm in the diagnosis, prognosis and monitoring of ALS.

**Keywords:** transcranial magnetic stimulation, motor cortex mapping, cortical muscle representation, motor cortex excitability, biomarkers, amyotrophic lateral sclerosis, motor neurone disease.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: bakulin@neurology.ru. Bakulin I.S.

**For citation:** Bakulin I.S., Sinitsyn D.O., Poydasheva A.G., Chernyavsky A.Yu., Suponeva N.A., Zakharova M.N., Piradov M.A. [Navigated TMS mapping using the grid-based algorithm to evaluate the reorganization of cortical muscle representation in amyotrophic lateral sclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(3): 55–62. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.8

## Введение

К середине XX в. в серии экспериментальных работ с применением прямой электрической стимуляции у животных и человека были построены детальные карты корковых представительств различных мышц в пределах первичной моторной коры (МК) [1–3]. В последние десятилетия для исследования корковых представительств мышц как в эксперименте, так и в клинике активно используются неинвазивные методы — функциональная магнитно-резонансная томография и транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Использование неинвазивных методов существенно расширило возможность изучения корковых представительств мышц у пациентов с заболеваниями нервной системы [4–8].

Методика картирования МК с помощью ТМС основана на последовательной надпороговой стимуляции различных точек в области предполагаемой локализации коркового представительства соответствующей мышцы (в пределах первичной МК, преМК и первичной сенсорной коры). Корковое представительство мышцы представляет собой совокупность точек, при стимуляции которых регистрируется вызванный моторный ответ (ВМО) с мышцы-мишени с помощью накожной электромиографии [4–6].

В последние годы при картировании МК используются нейронавигационные системы, что позволяет соотносить локализацию индуцируемого стимулятором электромагнитного поля с моделью головного мозга обследуемого. Это обеспечивает прицельное предъявление стимулов с учетом анатомии и топографии корковых борозд и извилин, позволяет повторять стимулы в одном месте с точностью до нескольких миллиметров, а также сопоставлять результаты ТМС-картирования с данными, полученными при использовании методов структурной (например, трактография) и функциональной (функциональная магнитно-резонансная томография) нейровизуализации [9, 10]. Корковые представительства, полученные с помощью навигационной ТМС, сопоставимы с результатами картирования с применением прямой электрической стимуляции (ошибка нави-

гационной ТМС —  $2,13 \pm 0,29$  мм), являющейся «золотым стандартом» для картирования МК [11].

Проведен анализ изменений размеров, локализации и других характеристик корковых представительств мышц у пациентов с заболеваниями нервной системы: инсультом [8], детским церебральным параличом [12], дистонией [13], опухолями головного мозга [14], эпилепсией [15] и др. В этих работах показано, что навигационное ТМС-картирование МК может использоваться для верификации и уточнения тяжести поражения двигательной системы, прогнозирования и мониторинга течения заболевания, а также уточнения патофизиологических аспектов реорганизации МК.

Значительный интерес может представлять применение ТМС-картирования МК при боковом амиотрофическом склерозе (БАС) — нейродегенеративном заболевании, характеризующемся сочетанным поражением как верхнего, так и нижнего мотонейронов. При БАС ТМС-картирование может иметь значение для уточнения патофизиологических механизмов поражения МК и разработки новых диагностических и прогностических маркеров заболевания [16, 17]. До настоящего времени ТМС-картирование МК при БАС проводилось лишь в единичных работах. В исследовании М. de Carvalho и соавт. (1999) у 11 пациентов с классическим БАС при проведении ненавигационного ТМС-картирования в динамике на фоне прогрессирования заболевания показано уменьшение площади коркового представительства *m. abductor pollicis brevis* (APB) и нормализованного объема коркового представительства этой мышцы [18]. В более крупном исследовании у 30 пациентов с классическим БАС при навигационном ТМС-картировании показано статистически значимое уменьшение размеров корковых представительств APB по сравнению с контролем, коррелирующее с увеличением пассивного моторного порога (ПМП) и тяжестью неврологического дефицита [19]. Эти данные позволяют рассматривать размер корковых представительств мышц в качестве нового перспективного биомаркера поражения верхнего мотонейрона при БАС. Кроме

того, реорганизация корковых представительств мышц в виде уменьшения их взвешенной амплитудой площади выявлена у пациентов с БАС без клинических признаков поражения верхнего мотонейрона [16]. Таким образом, навигационное ТМС-картирование МК может иметь диагностическое значение как метод объективной верификации асимптомного поражения верхнего мотонейрона у пациентов с БАС.

Одним из ограничений применения ТМС-картирования МК в клинической и исследовательской практике является отсутствие унифицированного подхода к выбору протокола картирования и показателей, характеризующих корковые представления [20–22]. Используемые протоколы картирования различаются общим количеством стимулов, межстимульным интервалом, интенсивностью стимуляции и другими параметрами. Кроме того, используются бессеточные и сеточные алгоритмы картирования [8]. В последнем случае стимулы предъявляются в заранее заданные ячейки, что позволяет стандартизировать плотность предъявления стимулов и область стимуляции и облегчить сопоставление результатов, полученных как у разных субъектов в рамках одного эксперимента, так и в разных лабораториях. Дополнительным важным преимуществом сеточного картирования является возможность предъявления нескольких стимулов в каждой ячейке, что может уменьшить влияние высокой вариабельности, характерной для корковых ВМО, на результаты картирования [23]. До настоящего времени работы с применением навигационного ТМС-картирования с использованием сеточного алгоритма при БАС не проводились.

**Целью** настоящего исследования стал анализ особенностей реорганизации корковых представительств АРВ у пациентов с классическим БАС по данным навигационного ТМС-картирования МК с использованием сеточного алгоритма.

## Материалы и методы

В исследование были включены 14 пациентов с классическим БАС.

Критерии включения:

- диагноз «возможный», «вероятный» или «достоверный» БАС, установленный в соответствии с пересмотренными критериями El Escorial (2000) [24];
- спинальная или бульбарная формы заболевания;
- длительность заболевания не более 3 лет;
- возраст 18–80 лет;
- наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- наличие противопоказаний к проведению ТМС или МРТ;
- наличие других заболеваний нервной системы;
- наличие тяжелой декомпенсированной соматической патологии;
- дыхательные нарушения, требующие проведения неинвазивной вентиляции легких;
- терапия на момент включения в исследования препаратами, влияющими на возбудимость МК (антидепрессанты, антиконвульсанты, рилузол и др.);
- отсутствие при клиническом осмотре признаков поражения верхнего мотонейрона.

Клиническая оценка пациентов с БАС включала определение тяжести неврологического дефицита с использованием пересмотренной Шкалы нарушений функций при БАС (ALS Functional Rating Scale Revised — ALS FRS-R) [25] и суммарную оценку силы 18 групп мышц справа и слева с использованием шкалы ММТ (Manual Muscle Testing) [26]. Количество признаков поражения верхнего мотонейрона на разных уровнях цереброспинальной оси подсчитывали по модифицированной шкале поражения верхнего мотонейрона (Upper Motor Neuron Score — UMN Score) [27]. Форму заболевания определяли в соответствии с классификацией, предложенной О.А. Хондарианом и соавт. [28]. Длительность заболевания рассчитывали в месяцах от появления первых симптомов болезни до даты включения в исследование.

Контрольную группу составили 9 здоровых добровольцев. Все участники исследования были правшами (Edinburgh Handedness Inventory) [29]. Перед включением в исследование от всех участников было получено добровольное информированное согласие. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Для навигационного ТМС-картирования использовали аппарат «NBS eXimia» («Nexstim»). На первом этапе всем участникам исследования выполняли МРТ головного мозга в режиме T1 MPR (Multiplanar reconstruction) на томографе «Magnetom Verio» («Siemens») с величиной магнитной индукции 3 Т. Результаты МРТ использовали для построения трехмерной модели головного мозга обследуемого. Картирование проводили с использованием 8-образной катушки диаметром 70 мм, генерирующей бифазные стимулы длительностью 280 мкс, и с максимальной расчетной напряженностью индуцированного электрического поля в коре 199 В/м. Регистрация ВМО проводилась с помощью твердотельных накожных биполярных электродов. Активный отводящий электрод располагали над брюшком правой АРВ, неактивный — на более дистально расположенном костном выступе в области межфалангового сустава, заземляющий — в области верхней трети правого предплечья. Амплитуду ВМО вычисляли как разность максимального и минимального значений сигнала в рамках данного ответа в интервале 15–30 мс после предъявления магнитного стимула. Учитывали ВМО с амплитудой >50 мкВ. Во всех случаях правильность автоматической расстановки маркеров, определяющих амплитуду и латентность ВМО, проверяли вручную.

Перед проведением картирования в «горячей точке» определяли ПМП. Для определения локализации «горячей точки» предъявляли 50–100 стимулов в области потенциального расположения коркового представления АРВ — средней части прецентральной извилины, в области hand knob, а также прилегающих участках преМК и коры постцентральной извилины. Продвижение в стороны при поиске «горячей точки» осуществляли до получения 2–3 точек с отсутствием ВМО. Интенсивность стимуляции устанавливали индивидуально на уровне, достаточном для регистрации ВМО с амплитудой 100–500 мкВ. «Горячей точкой» считалась точка с максимальной амплитудой ВМО.

ПМП определяли в «горячей точке» с применением алгоритма Rossini–Rothwell [4]. За ПМП принимали минимальную интенсивность стимуляции (в %), при которой в более

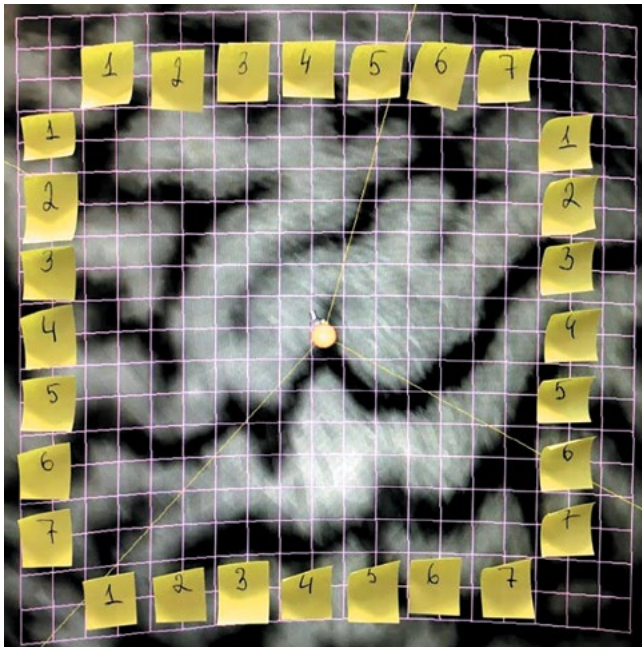


Рис. 1. Внешний вид сетки для картирования коркового представительства АРВ, центрированной относительно «горячей точки»

Fig. 1. The appearance of the grid for mapping the APV cortical representation. The grid is centred around the 'hot spot'

чем половине случаев регистрировался ВМО с амплитудой не менее 50 мкВ. При определении ПМП предъявлялось как минимум 10 стимулов для каждого значения интенсивности.

Картирование проводили с интенсивностью 110% от индивидуально определенного ПМП с тщательным контролем тангенциальности положения катушки относительно поверхности черепа, с заранее заданной сеткой 7×7 квадратных ячеек площадью 0,59 см<sup>2</sup>, центрированной относительно «горячей точки» (рис. 1). В центр каждой ячейки в случайном порядке предъявлялся одиночный стимул до полного заполнения сетки. У каждого испытуемого эта процедура повторялась 5 раз без перерыва в течение одного исследования. Таким образом, суммарно каждое картирование включало 245 стимулов. Интервал между двумя последовательными стимулами во всех случаях составлял более 2 с.

Для полученных с применением сеточного алгоритма картирования корковых представительства АРВ рассчитывали:

- площадь, определяемую суммарной площадью всех ячеек сетки, в которых было зарегистрировано не менее одного надпорогового (с амплитудой более 50 мкВ) ВМО (из 5 стимулов);
- взвешенную амплитудой площадь, определяемую как сумма площадей ячеек, умноженных на средние амплитуды ВМО в этих ячейках;
- взвешенную вероятностью площадь, определяемую как сумма площадей ячеек, умноженных на вероятности надпорогового ВМО в этих ячейках.

Статистическую обработку данных проводили с применением программных сред «Python 3» и «R», программы «STATISTICA 10.0» (TIBCO Software Inc.). Ввиду ограниченного размера выборок и отсутствия точной информации о виде распределений параметров применяли методы непараметрической статистики. Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. Сравнение двух несвязанных групп по количественному признаку проводили с использованием критерия Манна-Уитни, по качественному бинарному признаку — с использованием точного критерия Фишера. Для сравнения нескольких несвязанных групп по количественному признаку использовали критерий Краскела-Уоллиса. Корреляционную связь определяли с помощью коэффициента корреляции при Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Демографическая характеристика участников исследования и клиническая характеристика пациентов с БАС представлена в табл. 1. У пациентов с БАС в 5 случаях была определена бульбарная форма заболевания, в 4 случаях — шейно-грудная, в 5 случаях — пояснично-крестцовая. Статистически значимых различий по полу и возрасту между группами не выявлено.

При анализе результатов навигационной ТМС статистически значимых различий в значении ПМП между пациентами с БАС и здоровыми добровольцами не обнаружено (табл. 2). У пациентов с БАС была статистически значимо меньше взвешенная амплитуда площади корковых представительства АРВ, в то время как площадь корковых представительства АРВ и взвешенная вероятность площади корковых представительства АРВ статистически значимо между группами не различались (табл. 2). У 3 пациентов с БАС даже при проведении стимуляции с максимальной интенсивностью ВМО с мышцы-мишени не зарегистрированы (ПМП в этих случаях был принят за 100%, а показатели корковых представительства — за 0 мм<sup>2</sup> (мВ×мм<sup>2</sup>)). На рис. 2

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика участников исследования (Me [LQ; UQ])

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study participants

Показатель / Indicator	Пациенты с БАС / Patients with ALS (n=14)	Здоровые добровольцы / Healthy volunteers (n=9)	p
Возраст, годы / Age, years	48 [37; 55]	40 [36; 42]	0,15
Мужчины:женщины / Male:female	10:4	3:6	0,10
Длительность заболевания, мес / Disease duration, months	10 [7; 15]	—	—
ALS FRS-R, баллы / points	40 [37; 42]	—	—
MMT, баллы / points	270 [246; 335]	—	—
UMN Score, баллы / points	9 [5; 15]	—	—



Таблица 2. Результаты навигационной ТМС у пациентов с БАС и здоровых добровольцев (Me [LQ; UQ])

Table 2. Results of navigated TMS in patients with ALS and healthy volunteers

Показатель / Indicator	Пациенты с БАС / Patients with ALS (n=14)	Здоровые добровольцы / Healthy volunteers (n=9)	p
ПМП, % / RMT, %	48 [42; 59]	41 [34; 43]	0,08
Площадь корковых представительств APB, мм <sup>2</sup> / Area of cortical representation of APB, mm <sup>2</sup>	756,8 [407,5; 1251,6]	873,2 [815,0; 1106,1]	0,39
Взвешенная амплитудой площадь корковых представительств APB, мВ×мм <sup>2</sup> / Amplitude-weighted area of APB muscle cortical representation, mV×mm <sup>2</sup>	114,1 [29,3; 181,2]	211,7 [117,6; 268,7]	0,04
Взвешенная вероятностью площадь корковых представительств APB, мВ×мм <sup>2</sup> / Probability-weighted area of APB muscle cortical representation, mV×mm <sup>2</sup>	424,0 [130,5; 732,5]	485,1 [343,5; 639,4]	0,39

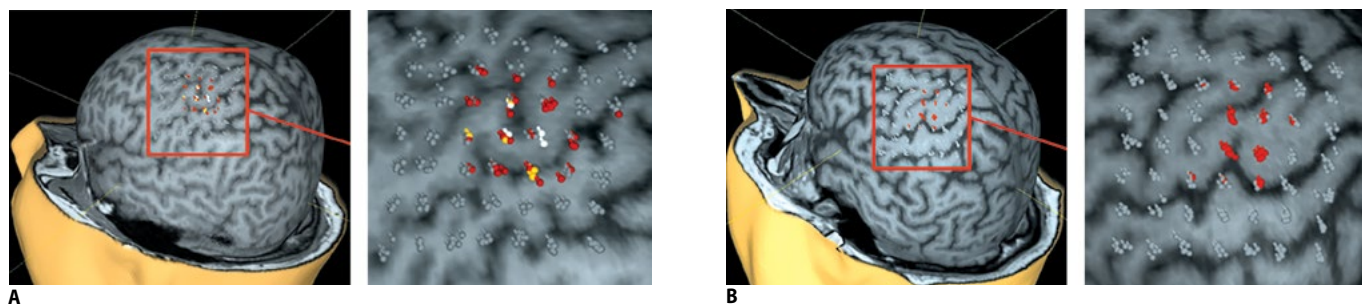


Рис. 2. Примеры корковых представительств APB, построенных с применением сеточного алгоритма картирования, у здорового добровольца (А) и пациента с БАС (В).

Показаны корковые представления, наложенные на индивидуальное МР-изображение головного мозга в режиме T1-MPR. Цвет точек отражает амплитуду ВМО. Серым цветом показаны точки, при стимуляции которых ВМО не регистрируется; красным — при стимуляции регистрируется ВМО с амплитудой 50–500 мкВ, жёлтым — 500–1000 мкВ, белым — >1000 мкВ. У пациента с БАС все зарегистрированные ВМО имеют амплитуду <500 мкВ

Fig. 2. Examples of the APB muscle cortical representations mapped with a grid-based algorithm in a healthy control (A) and in an ALS patient (B). A T1-weighted MPR image of an individual is shown with an overlaid map of the cortical representation. The colors of the dots encode the amplitudes of the motor evoked potentials (MEP). The grey, red, yellow, and white dots represent locations with no MEPs, with MEP amplitudes of 50 -500  $\mu$ V, 500 -1000  $\mu$ V, and >1000  $\mu$ V, respectively. In the ALS patient, all recorded MEPs have an amplitude <500  $\mu$ V

Таблица 3. Значения коэффициентов корреляции Спирмена между клиническими и нейрофизиологическими показателями у пациентов с БАС

Table 3. Spearman's correlation coefficients between the clinical and neurophysiological parameters in patients with ALS

Показатель / Indicator	Продолжительность заболевания / Disease duration	ALS FRS-R	MMT	UMN Score
ПМП / RMT	-0,17 (p=0,56)	-0,63 (p=0,02)	-0,28 (p=0,33)	0,64 (p=0,01)
Площадь корковых представительств APB / Area of cortical representation of APB	0,15 (p=0,61)	-0,09 (p=0,76)	-0,45 (p=0,10)	0,04 (p=0,89)
Взвешенная амплитудой площадь корковых представительств APB / Amplitude-weighted area of APB muscle cortical representation	0,36 (p=0,21)	0,31 (p=0,28)	-0,20 (p=0,50)	-0,11 (p=0,70)
Взвешенная вероятностью площадь корковых представительств APB / Probability-weighted area of APB muscle cortical representation	0,25 (p=0,39)	-0,04 (p=0,90)	-0,36 (p=0,21)	0,01 (p=0,98)

представлены примеры корковых представительств АРВ у здорового добровольца и пациента с БАС.

У пациентов с БАС ПМП статистически значимо отрицательно коррелировал с суммарным баллом по шкале ALS FRS-R и положительно — с суммарным баллом по шкале UMN Score (т.е. большему значению ПМП соответствовал более выраженный неврологический дефицит и большее количество признаков поражения верхнего мотонейрона, табл. 3). Других статистически значимых корреляций между клиническими и нейрофизиологическими показателями у пациентов с БАС не выявлено.

## Обсуждение

В настоящем исследовании у пациентов с классическим БАС впервые проведено навигационное ТМС-картирование корковых представительств мышцы кисти с применением сеточного алгоритма. Показано, что у пациентов с БАС взвешенная амплитудой площадь корковых представительств АРВ уменьшается при отсутствии изменения собственно их площади, а также изменения возбудимости МК по данным определения ПМП. Кроме того, в отличие от ПМП, для взвешенной амплитудой площади корковых представительств АРВ у пациентов с БАС нами не выявлено статистически значимой корреляции с тяжестью течения заболевания и выраженностью поражения верхнего мотонейрона по клиническим данным.

В нашем исследовании у пациентов с классическим БАС не выявлено статистически значимого изменения ПМП. В ранее проведенных исследованиях показано, что ПМП при БАС может как уменьшаться, так и оставаться неизменным или увеличиваться по сравнению с нормой [17, 30–33]. Противоречивые результаты оценки ПМП при БАС, вероятно, связаны с разнонаправленными изменениями этого показателя в зависимости от продолжительности и тяжести течения заболевания. Уменьшение этого показателя в дебюте заболевания может отражать развитие гипервозбудимости МК, убедительные доказательства которой получены в серии экспериментальных исследований [17]. По мере прогрессирования заболевания и уменьшения количества корковых мотонейронов возбудимость МК уменьшается, что приводит к увеличению ПМП [31]. Косвенным подтверждением этого является выявленная в ряде исследований корреляционная связь между ПМП и продолжительностью, а также тяжестью течения заболевания [19, 34, 35]. По нашим данным, у пациентов с БАС ПМП статистически значимо отрицательно коррелирует с суммарным баллом по шкале ALS FRS-R и положительно коррелирует с суммарным баллом по шкале UMN Score, что позволяет рассматривать этот показатель в качестве объективного нейрофизиологического маркера тяжести течения заболевания и поражения МК. Эти данные позволяют предполагать возможность применения ПМП для мониторинга и оценки прогрессирования БАС. В то же время разнонаправленность изменений этого показателя на разных стадиях заболевания ограничивает применение ПМП для выявления поражения верхнего мотонейрона при БАС и требует проведения исследований в динамике.

Как и ПМП, взвешенная амплитудой площадь корковых представительств может рассматриваться как косвенный маркер возбудимости МК, поскольку определяется не только суммарной площадью ячеек с ВМО, но и амплитудой ВМО в каждой из них. Однако в то время, как ПМП

отражает возбудимость только в «горячей точке» коркового представительства, взвешенная амплитудой площадь является интегральным показателем возбудимости МК в пределах всего коркового представительства. Указанная особенность может объяснять большую чувствительность взвешенной амплитудой площади корковых представительств в выявлении поражения МК по сравнению как с ПМП, так и собственно площадью корковых представительств, статистически значимых изменений которых у пациентов с БАС по сравнению с нормой в нашем исследовании не выявлено.

Уменьшение взвешенной амплитудой площади корковых представительств АРВ у пациентов с БАС наиболее вероятно связано с диффузным снижением плотности корковых мотонейронов. На роль первичного нейродегенеративного поражения верхнего мотонейрона в снижении взвешенной амплитудой площади корковых представительств при БАС указывают результаты ряда исследований, в которых показано, что изолированное поражение нижнего мотонейрона, напротив, сопровождается увеличением площади корковых представительств и амплитуды ВМО. Так, в частности, у пациентов с постполиомиелитическим синдромом выявлено увеличение площади корковых представительств пораженной мышцы с одновременным увеличением амплитуды ВМО и суммы амплитуд ВМО в точках стимуляции в пределах коркового представительства [36]. Кроме того, в нескольких работах описано увеличение амплитуды ВМО при регистрации с пораженных мышц у пациентов с изолированным поражением передних рогов спинного мозга [37, 38]. Это позволяет предполагать, что уменьшение взвешенной амплитудой площади корковых представительств АРВ у пациентов с БАС связано с нейродегенеративным поражением МК, а не с сопутствующим поражением нижнего мотонейрона.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о перспективности применения навигационного ТМС-картирования МК при БАС для разработки новых биомаркеров заболевания. В отличие от ранее проведенных исследований [18, 19], в настоящей работе для картирования МК и определения корковых представительств мышцы кисти использовали сеточный алгоритм. Потенциальными преимуществами сеточного алгоритма являются стандартизация размера картируемой области, плотности и количества предъявляемых стимулов, а также возможность предъявления нескольких стимулов в одну ячейку для уменьшения вариабельности. Тем не менее полученные нами данные показывают, что при использовании сеточного алгоритма картирования сохраняется высокая межиндивидуальная вариабельность показателей корковых представительств, что может являться одним из лимитирующих факторов для применения ТМС-картирования в клинической практике. В будущих более крупных исследованиях необходимо уточнить роль навигационного ТМС-картирования с предложенным сеточным алгоритмом в диагностике, прогнозировании и мониторинге течения БАС.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflict of interest.*

*Исследование выполнено на средства гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-10062).  
This research was funded by the Russian Science Foundation (grant number 17-75-10062).*

## Список литературы

1. Phillips C.G., Porter R. Corticospinal Neurons: Their Role in Movement. N.Y., 1977.
2. Porter R., Lemon R. Corticospinal Function and Voluntary Movement. Oxford, 1993.
3. Schieber M.H. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *J Neurophysiol* 2001; 86: 2125–2143. DOI: 10.1152/jn.2001.86.5.2125. PMID: 11698506.
4. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 1071–1107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001. PMID: 25797650.
5. Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Чернявский А.Ю. и др. Картинирование корковых представительств мышц с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции: возможности применения в клинической практике. *Медицинский алфавит* 2017; 2(22): 21–25.
6. Krieg S.M., Lioumis P., Mäkelä J.P. et al. Protocol for motor and language mapping by navigated TMS in patients and healthy volunteers; workshop report. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159: 1187–1195. DOI: 10.1007/s00701-017-3187-z. PMID: 28456870.
7. Weiss C., Nettekoven C., Rehme A.K. et al. Mapping the hand, foot and face representations in the primary motor cortex — retest reliability of neuronavigated TMS versus functional MRI. *Neuroimage* 2013; 66: 531–542. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.10.046. PMID: 23116812.
8. Lüdemann-Podubecká J., Nowak D.A. Mapping cortical hand motor representation using TMS: A method to assess brain plasticity and a surrogate marker for recovery of function after stroke? *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 69: 239–251. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.006. PMID: 27435238.
9. Червяков А.В., Пирадов М.А., Савицкая Н.Г. и др. Новый шаг к персонализированной медицине. Навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции (NBS eXimia Nexstim). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2012; 6(3): 37–46. DOI: 10.18454/ACEN.2012.2.11.
10. Ruohonen J., Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 2010; 40: 7–17. DOI: 10.1016/j.neucli.2010.01.006. PMID: 20230931.
11. Tarapore P.E., Tate M.C., Findlay A.M. et al. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg* 2012; 117: 354–362. DOI: 10.3171/2012.5.JNS112124. PMID: 22702484.
12. Wittenberg G.F. Motor mapping in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51 (Suppl 4): 134–139. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03426.x. PMID: 19740221.
13. Quartarone A. Transcranial magnetic stimulation in dystonia. *Handb Clin Neurol* 2013; 116: 543–553. DOI: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00043-7. PMID: 24112922.
14. Barz A., Noack A., Baumgarten P. et al. Motor cortex reorganization in patients with glioma assessed by repeated navigated transcranial magnetic stimulation — a longitudinal study. *World Neurosurg* 2018; 112: e442–e453. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.059. PMID: 29360588.
15. Labyt E., Houdayer E., Cassim F. et al. Motor representation areas in epileptic patients with focal motor seizures: a TMS study. *Epilepsy Res* 2007; 75(2–3): 197–205. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2007.06.004. PMID: 17628428.
16. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Чернявский А.Ю. и др. Методика выявления поражения верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе с помощью транскраниальной магнитной стимуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(2): 45–54. DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.7.
17. Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Suponeva N.A. et al. Motor cortex hyperexcitability, neuroplasticity and degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. In: H. Foyaca-Sibat (ed.) *Novel Aspects of Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Rijeka, 2016: 47–72.
18. de Carvalho M., Miranda P.C., Luis M.L. et al. Cortical muscle representation in amyotrophic lateral sclerosis patients: changes with disease evolution. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1684–1692. PMID: 10567081.
19. Chervyakov A.V., Bakulin I.S., Savitskaya N.G. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2015; 51: 125–131. DOI: 10.1002/mus.24345. PMID: 25049055.
20. Cavaleri R., Schabrun S.M., Chipchase L.S. The number of stimuli required to reliably assess corticomotor excitability and primary motorcortical representations using transcranial magnetic stimulation (TMS): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2017; 6: 48. DOI: 10.1186/s13643-017-0440-8. PMID: 28264713.
21. Pellegrini M., Zoghi M., Jaberzadeh S. The effect of transcranial magnetic stimulation test intensity on the amplitude, variability and reliability of motor evoked potentials. *Brain Res* 2018; 1700: 190–198. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.09.002. PMID: 30194017.
22. Kraus D., Gharabaghi A. Neuromuscular Plasticity: Disentangling Stable and Variable Motor Maps in the Human Sensorimotor Cortex. *Neural Plast* 2016; 2016: 7365609. DOI: 10.1155/2016/7365609. PMID: 2761024.
23. Chervyakov A.V., Sinitsyn D.O., Piradov M.A. Variability of neuronal responses: types and functional significance in neuroplasticity and neural darwinism. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 603. PMID: 27932969.

## References

1. Phillips C.G., Porter R. Corticospinal Neurons: Their Role in Movement. N.Y., 1977.
2. Porter R., Lemon R. Corticospinal Function and Voluntary Movement. Oxford, 1993.
3. Schieber M.H. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *J Neurophysiol* 2001; 86: 2125–2143. DOI: 10.1152/jn.2001.86.5.2125. PMID: 11698506.
4. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 1071–1107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001. PMID: 25797650.
5. Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Chernyavskiy A.Yu. et al. [Motor cortex mapping with navigated transcranial magnetic stimulation and its clinical application]. *Meditsinskiy alfavit* 2017; 2(22): 21–25. (In Russ.)
6. Krieg S.M., Lioumis P., Mäkelä J.P. et al. Protocol for motor and language mapping by navigated TMS in patients and healthy volunteers; workshop report. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159: 1187–1195. DOI: 10.1007/s00701-017-3187-z. PMID: 28456870.
7. Weiss C., Nettekoven C., Rehme A.K. et al. Mapping the hand, foot and face representations in the primary motor cortex — retest reliability of neuronavigated TMS versus functional MRI. *Neuroimage* 2013; 66: 531–542. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.10.046. PMID: 23116812.
8. Lüdemann-Podubecká J., Nowak D.A. Mapping cortical hand motor representation using TMS: A method to assess brain plasticity and a surrogate marker for recovery of function after stroke? *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 69: 239–251. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.006. PMID: 27435238.
9. Chervyakov A.V., Piradov M.A., Savitskaya N.G. et al. [New step to a personalized medicine. Navigation transcranial magnetic stimulation (NBS eXimia Nexstim)]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2012; 6(3): 37–46. DOI: 10.18454/ACEN.2012.2.11. (In Russ.)
10. Ruohonen J., Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 2010; 40: 7–17. DOI: 10.1016/j.neucli.2010.01.006. PMID: 20230931.
11. Tarapore P.E., Tate M.C., Findlay A.M. et al. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg* 2012; 117: 354–362. DOI: 10.3171/2012.5.JNS112124. PMID: 22702484.
12. Wittenberg G.F. Motor mapping in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51 (Suppl 4): 134–139. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03426.x. PMID: 19740221.
13. Quartarone A. Transcranial magnetic stimulation in dystonia. *Handb Clin Neurol* 2013; 116: 543–553. DOI: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00043-7. PMID: 24112922.
14. Barz A., Noack A., Baumgarten P. et al. Motor cortex reorganization in patients with glioma assessed by repeated navigated transcranial magnetic stimulation — a longitudinal study. *World Neurosurg* 2018; 112: e442–e453. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.059. PMID: 29360588.
15. Labyt E., Houdayer E., Cassim F. et al. Motor representation areas in epileptic patients with focal motor seizures: a TMS study. *Epilepsy Res* 2007; 75(2–3): 197–205. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2007.06.004. PMID: 17628428.
16. Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Chernyavskiy A.Yu. et al. [Methods of detecting lesions of upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis using transcranial magnetic stimulation]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(2): 45–54. DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.7. (In Russ.)
17. Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Suponeva N.A. et al. Motor cortex hyperexcitability, neuroplasticity and degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. In: H. Foyaca-Sibat (ed.) *Novel Aspects of Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Rijeka, 2016: 47–72.
18. de Carvalho M., Miranda P.C., Luis M.L. et al. Cortical muscle representation in amyotrophic lateral sclerosis patients: changes with disease evolution. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1684–1692. PMID: 10567081.
19. Chervyakov A.V., Bakulin I.S., Savitskaya N.G. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2015; 51: 125–131. DOI: 10.1002/mus.24345. PMID: 25049055.
20. Cavaleri R., Schabrun S.M., Chipchase L.S. The number of stimuli required to reliably assess corticomotor excitability and primary motorcortical representations using transcranial magnetic stimulation (TMS): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2017; 6: 48. DOI: 10.1186/s13643-017-0440-8. PMID: 28264713.
21. Pellegrini M., Zoghi M., Jaberzadeh S. The effect of transcranial magnetic stimulation test intensity on the amplitude, variability and reliability of motor evoked potentials. *Brain Res* 2018; 1700: 190–198. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.09.002. PMID: 30194017.
22. Kraus D., Gharabaghi A. Neuromuscular Plasticity: Disentangling Stable and Variable Motor Maps in the Human Sensorimotor Cortex. *Neural Plast* 2016; 2016: 7365609. DOI: 10.1155/2016/7365609. PMID: 2761024.
23. Chervyakov A.V., Sinitsyn D.O., Piradov M.A. Variability of neuronal responses: types and functional significance in neuroplasticity and neural darwinism. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 603. PMID: 27932969.

24. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1; 293–239. PMID: 11464847.
25. Cedarbaum J.M., Stambler N., Malta E. et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci* 1999; 169: 13–21. PMID: 10540002.
26. Florence J.M., Pandya S., King W.M. et al. Clinical trials in Duchenne dystrophy. Standardization and reliability of evaluation procedures. *Phys Ther* 1984; 64: 41–45. PMID: 6361809.
27. Turner M.R., Cagnin A., Turkheimer F.E. et al. Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an [11C](R)-PK11195 positron emission tomography study. *Neurobiol Dis* 2004; 15: 601–609. PMID: 15056468.
28. Хонджариан О.А., Бунина Т.Л., Завалишин И.А. Боковой амиотрофический склероз. М., 1978.
29. Oldfield R.C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97–113. PMID: 5146491.
30. Huynh W., Simon N.G., Grosskreutz J. et al. Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2643–2660. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.025. PMID: 27291884.
31. Vucic S., Ziemann U., Eisen A. et al. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1161–1170. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304019. PMID: 23264687.
32. Geevasinga N., Menon P., Özdinler P.H. et al. Pathophysiological and diagnostic implications of cortical dysfunction in ALS. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 651–661. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.140. PMID: 27658852.
33. Huynh W., Dharmadasa T., Vucic S., Kiernan M.C. Functional biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol* 2019; 9: 1141. DOI: 10.3389/fneur.2018.01141. PMID: 30662429.
34. Eisen A., Pant B., Stewart H. Cortical excitability in amyotrophic lateral sclerosis: a clue to pathogenesis. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 11–16. PMID: 8096792.
35. Mills K.R., Nithi K.A. Corticomotor threshold is reduced in early sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1137–1141. PMID: 9270669.
36. Oliveri M., Brighina F., La Bua V. et al. Reorganization of cortical motor area in prior polio patients. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 806–812. PMID: 10400193.
37. Matamala J.M., Geevasinga N., Huynh W. et al. Cortical function and corticomotoneuronal adaptation in monomelic amyotrophy. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 1488–1495. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.05.005. PMID: 28624492.
38. Farrar M.A., Vucic S., Johnston H.M., Kiernan M.C. Corticomotoneuronal integrity and adaptation in spinal muscular atrophy. *Arch Neurol* 2012; 69: 467–473. DOI: 10.1001/archneurol.2011.1697. PMID: 22491191.
24. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1; 293–239. PMID: 11464847.
25. Cedarbaum J.M., Stambler N., Malta E. et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci* 1999; 169: 13–21. PMID: 10540002.
26. Florence J.M., Pandya S., King W.M. et al. Clinical trials in Duchenne dystrophy. Standardization and reliability of evaluation procedures. *Phys Ther* 1984; 64: 41–45. PMID: 6361809.
27. Turner M.R., Cagnin A., Turkheimer F.E. et al. Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an [11C](R)-PK11195 positron emission tomography study. *Neurobiol Dis* 2004; 15: 601–609. PMID: 15056468.
28. Khondkarian O.A., Bunina T.L., Zavalishin I.A. [Lateral amyotrophic sclerosis]. Moscow, 1978. (In Russ.)
29. Oldfield R.C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97–113. PMID: 5146491.
30. Huynh W., Simon N.G., Grosskreutz J. et al. Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2643–2660. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.025. PMID: 27291884.
31. Vucic S., Ziemann U., Eisen A. et al. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1161–1170. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304019. PMID: 23264687.
32. Geevasinga N., Menon P., Özdinler P.H. et al. Pathophysiological and diagnostic implications of cortical dysfunction in ALS. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 651–661. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.140. PMID: 27658852.
33. Huynh W., Dharmadasa T., Vucic S., Kiernan M.C. Functional biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol* 2019; 9: 1141. DOI: 10.3389/fneur.2018.01141. PMID: 30662429.
34. Eisen A., Pant B., Stewart H. Cortical excitability in amyotrophic lateral sclerosis: a clue to pathogenesis. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 11–16. PMID: 8096792.
35. Mills K.R., Nithi K.A. Corticomotor threshold is reduced in early sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1137–1141. PMID: 9270669.
36. Oliveri M., Brighina F., La Bua V. et al. Reorganization of cortical motor area in prior polio patients. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 806–812. PMID: 10400193.
37. Matamala J.M., Geevasinga N., Huynh W. et al. Cortical function and corticomotoneuronal adaptation in monomelic amyotrophy. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 1488–1495. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.05.005. PMID: 28624492.
38. Farrar M.A., Vucic S., Johnston H.M., Kiernan M.C. Corticomotoneuronal integrity and adaptation in spinal muscular atrophy. *Arch Neurol* 2012; 69: 467–473. DOI: 10.1001/archneurol.2011.1697. PMID: 22491191.

Поступила 27.03.2019  
Принята в печать 15.05.2019

Received 27.03.2019  
Accepted 15.05.2019

**Информация об авторах:** Бакулин Илья Сергеевич — к.м.н., м.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии 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., врач-невролог отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Чернявский Андрей Юрьевич — к.ф.-м.н., инженер-исследователь отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; с.н.с. ФГБУН ФТИАН им. К.А. Валиева РАН, Москва, Россия;  
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., проф. РАН, рук. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Захарова Мария Николаевна — д.м.н., рук. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Пирадов Михаил Александрович — академик РАН, директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Ilya S. Bakulin, PhD (Med.), junior researcher, Neurorehabilitation and physiotherapy department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Dmitry O. Sinityn, PhD (Phys.-Math.), researcher, Neurorehabilitation and physiotherapy department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Alexandra G. Poydasheva, junior researcher, Neurorehabilitation and physiotherapy department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Andrey Yu. Chernyavskiy, (Phys.-Math.), engineer-researcher, Neurorehabilitation and physiotherapy department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; senior researcher Valiev Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia;  
Natalia A. Suponeva, D. Sci. (Med.), Prof. of Russian Academy of Sciences, Head of the Neurorehabilitation and physiotherapy department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Maria N. Zakharova, D. Sci. (Med.), Head of the 6<sup>th</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Michael A. Piradov, D. Sci. (Med.), Prof., Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

# Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической ежедневной головной боли

В.А. Головачева, В.А. Парфенов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России»  
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

В России наблюдается большая распространенность хронической ежедневной головной боли (ХЕГБ). Наиболее часто ХЕГБ представлена хронической мигренью или хронической головной болью напряжения, в лечении которых эффективен междисциплинарный подход с использованием когнитивно-поведенческой терапии (КПТ). Представлены 2 клинических случая ХЕГБ: пациентка 38 лет с хронической мигренью и пациентка 53 лет с хронической головной болью напряжения. Междисциплинарное лечение, включающее КПТ, позволило добиться относительно быстрого (в течение 3 мес) и стойкого (в течение 5 лет) положительного эффекта в отношении как головной боли, так и восстановления функциональной активности пациенток. Показаны практические аспекты применения КПТ. Обсуждаются вопросы эффективности применения КПТ в клинической практике, целесообразности широкого внедрения метода КПТ при ХЕГБ.

**Ключевые слова:** когнитивно-поведенческая терапия, психотерапия, психологический метод, хроническая ежедневная головная боль, хроническая головная боль напряжения, хроническая мигрень.

**Адрес для корреспонденции:** 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. E-mail: xoxo.veronica@gmail.com. Головачева В.А.

**Для цитирования:** Головачева В.А., Парфенов В.А. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической ежедневной головной боли. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019. 13(3): 63–70.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.9

## Cognitive behavioural therapy in the treatment of chronic daily headache

Veronika A. Golovacheva, Vladimir A. Parfenov

Sechenov Moscow First State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

There is a high prevalence of chronic daily headache (CDH) in Russia. CDH is most often represented by chronic migraine or chronic tension headache, with an interdisciplinary approach using cognitive behavioural therapy (CBT) being effective in its treatment. Two clinical cases of CDH are presented: a female patient 38 years old with chronic migraine and a female patient 53 years old with chronic tension headache. Interdisciplinary treatment, including CBT, allowed a relatively rapid (within 3 months) and persistent (for 5 years) improvement to be achieved for both the headache and the recovery of functional activity in patients. The practical aspects of using CBT are presented. The efficacy of CBT in clinical practice and the feasibility of the widespread introduction of CBT for CDH are discussed.

**Keywords:** cognitive behavioural therapy, psychotherapy, psychological method, chronic daily headache, chronic tension headache, chronic migraine.

**For correspondence:** 119021, Russia, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 1. Sechenov Moscow First State Medical University. E-mail: xoxo.veronica@gmail.com. Golovacheva V.A.

**For citation:** Golovacheva V.A., Parfenov V.A. [Cognitive behavioural therapy in the treatment of chronic daily headache]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(3): 63–70. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.9

### Введение

Хроническая ежедневная головная боль (ХЕГБ) — группа головных болей (ГБ), характеризующаяся наличием у пациента ГБ не менее 15 дней в месяц на протяжении 3 и более месяцев [1]. ХЕГБ чаще всего развивается из-за хронизации мигрени (65–75%) или ГБ напряжения (30–40%) [2, 3].

В странах Западной Европы ХЕГБ страдают 7,0–8,2% населения [4], в США — 5% [5], в России — 10,5% [6]. На амбулаторных приемах российских неврологов и терапевтов часто встречается, но редко диагностируется ХЕГБ [7]. Распространенность хронической мигрени и хронической ГБ напряжения в мире составляет в среднем 2% и 3% населения соответственно [8], в России — 6,8% и 3,7% населения соответственно [6]. ХЕГБ относится к 10 ведущим причи-



нам нетрудоспособности взрослого населения и к 5 самым частым причинам нетрудоспособности женщин [9, 10].

Выделяют ряд факторов, способствующих хронизации первичных форм ГБ: женский пол, возраст, значительная частота приступов ГБ в начале заболевания (3 и более дней ГБ в месяц), депрессия, тревога, стрессовые события, избыточный прием обезболивающих препаратов, сочетанные хронические болевые синдромы, инсомния, храп и апноэ во сне, чрезмерное употребление кофеина, травма головы или шеи в анамнезе, прием оральных контрацептивов (при мигрени), ожирение [11–14]. В развитии ХЕГБ также обсуждается роль особенностей личности и болевого поведения пациента [15, 16]. Избыточный прием обезболивающих препаратов — один из ведущих факторов хронизации первичных форм ГБ [17]. При регулярном избыточном приеме обезболивающих препаратов развивается лекарственно-индуцированная ГБ [18]. Более половины (68,1%) пациентов с ГБ принимают избыточное количество обезболивающих препаратов [19]. В нашем исследовании лекарственно-индуцированная ГБ отмечена у большинства (81%) пациентов с ХЕГБ [20].

Диагностика первичных форм ХЕГБ (хронической мигрени и хронической ГБ напряжения), лекарственно-индуцированной ГБ основывается на клинической картине заболевания и исключении вторичного генеза ГБ [21, 22] согласно Международной классификации ГБ третьего пересмотра [18].

В лечении пациентов с первичными формами ХЕГБ выделяют два основных направления [22]:

- облегчение приступа ГБ (терапия для купирования ГБ);
- предупреждение приступов ГБ (профилактическая терапия).

Для купирования ГБ используют обезболивающие препараты различных фармакологических классов (простые и комбинированные анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, триптаны) [23]. К стандартной профилактической терапии ХЕГБ относятся образовательные программы (индивидуальные беседы, школы для пациентов) и фармакотерапия (антидепрессанты, антиконвульсанты,  $\beta$ -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ботулотоксин типа А). Однако около половины пациентов с ХЕГБ не отмечают достаточной эффективности стандартной терапии [24].

В лечении ХЕГБ широко используются психологические методы: когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), упражнения по релаксации, биологическая обратная связь, майндфулнесс (терапия осознанности) [24]. КПТ — основа ведения пациентов с ХЕГБ, которая включает в себя изменение неправильных представлений и страхов по поводу ГБ, повышение повседневной активности, обучение эффективным навыкам преодоления боли (в частности, физическим упражнениям, техникам релаксации, майндфулнесс), улучшение настроения и сна [25].

К сожалению, в нашей стране у пациентов с ХЕГБ редко используется КПТ. Представляем собственный опыт лечения двух пациентов с ХЕГБ.

### **Клинический случай 1**

*Пациентка Ч.*, 38 лет, предъявляла жалобы на ежедневные ГБ, приступы тревоги и страха смерти, сердцебиения, одышки и несистемного головокружения, общую слабость,

сниженную работоспособность. У пациентки высшее образование, не работает в течение 12 лет, занимается воспитанием двоих детей.

Сильные, пульсирующие, одно- и двусторонние ГБ, височной локализации, с фотофобией, длительностью до 1–2 дней, беспокоят с 15 лет. После первых родов и семейной стрессовой ситуации, в возрасте 26 лет, отмечает постепенное учащение и усиление ГБ, присоединение симптомов тошноты, фоно- и осмофобии в период приступа ГБ. С 33 лет ГБ возникала с частотой до 10–12 приступов в месяц, для её купирования принимала комбинированный анальгетик (цитрамон). Среди факторов, провоцирующих приступ ГБ, у пациентки отмечаются менструация, перемена погоды, недостаток и избыток сна, пропуски или большие перерывы между приемами пищи, физическое перенапряжение, перелеты. С 35 лет появляется умеренная, давящая, двусторонняя ГБ височно-теменной локализации, снижается эффективность цитрамона. Пациентка заменила цитрамон на ибупрофен, который в большинстве случаев уменьшал интенсивность ГБ на 40–50%. С 37 лет, на фоне продолжительной стрессовой ситуации в семье, стали возникать эпизоды тревоги, страха смерти, сердцебиения, одышки, внутренней дрожи и озноба, несистемного головокружения, сопровождающиеся подъемом артериального давления до 120/90 мм рт. ст. (при обычном давлении 90/60 мм рт. ст.), длительностью до 30 мин. Указанные эпизоды провоцировались нахождением пациентки в душных помещениях, метро, наземном транспорте (автобусе, троллейбусе), а также за рулем автомобиля. Из-за страха возникновения этих эпизодов (панических атак) пациентка отказалась от вождения автомобиля, а затем и от поездок в метро, стала реже выходить из дома. С 37 лет количество дней ГБ увеличилось до 20–25 в месяц, стала принимать до 20–25 таблеток ибупрофена в месяц.

По поводу ГБ и панических атак обращалась в различные медицинские учреждения, ставились диагнозы «Синдром вегетативной дистонии», «Остеохондроз шейного отдела позвоночника». Назначались курсы терапии нейрометаболическими и вазоактивными препаратами, без эффекта. В течение недели принимала флувоксамин (50 мг/сут), который был отменен из-за плохой переносимости (возникновение тахикардии, ощущения «жара»). В течение 1,5 лет принимала алпразолам (1,5 мг/сут), но состояние продолжало ухудшаться. Пациентке рекомендовалось ограничивать поездки на транспорте, не водить автомобиль, не выходить из дома одной, при возникновении тревожного приступа принимать феназепам. Данные рекомендации способствовали развитию у пациентки ограничительного, дезадаптирующего поведения и еще большему «ухуду в болезнь». Отмечались сниженный фон настроения, плаксивость, практически ежедневные ГБ, низкая эффективность ибупрофена в их облегчении, 5–6 панических атак в месяц. Пациентка стала принимать по 30 таблеток ибупрофена в месяц.

При обследовании в Клинике нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова в соматическом статусе не выявлено патологии. Определяются напряженность и болезненность перикраниальных мышц. Выявлены высокие уровни личностной (57 баллов) и ситуативной (48 баллов) тревожности по шкале Спилбергера–Ханина, умеренная (17 баллов) выраженность депрессивных симптомов по шкале депрессии Бека, средний (14 баллов) уровень зависимости от обез-



боливающих препаратов по Лидскому опроснику зависимости, значимое (66 баллов) снижение качества жизни по Индексу влияния ГБ. Определялись высокие (34 балла) уровни общей катастрофизации боли по Шкале катастрофизации боли, а также высокие уровни отдельных показателей катастрофизации боли: «постоянное размышление», «преувеличение», «безнадежность» — 6,0, 6,4, 8,9 балла соответственно. По результатам Шкалы стратегий преодоления боли, в большей степени пациентка использовала неадаптивные стратегии преодоления боли: «защиту» (2,1 балла), «отдых» (2,0 балла), «обращение за помощью» (1,6 балла), чем адаптивные стратегии преодоления боли: «релаксацию» (0,4 балла), «выполнение упражнений» (0,7 балла), «сохранение активности» (0,7 балла), «самоубеждение» (1,3 балла) и нейтральную стратегию преодоления боли — «обращение за поддержкой» (1,3 балла). По заключению психиатра у пациентки имеется паническое расстройство с агорафобией. При МРТ головного мозга и других обследованиях не обнаружено существенной патологии.

Поставлен диагноз: «Хроническая ежедневная ГБ: хроническая мигрень. Лекарственно-индуцированная ГБ. Паническое расстройство с агорафобией».

Проведены 2 индивидуальные образовательные беседы, 5 индивидуальных занятий по релаксации, 8 индивидуальных сессий КПТ (4 — на стационарном этапе лечения, 4 — на амбулаторном). На сессиях КПТ обсуждались мысли, эмоции и поведенческие реакции, касающиеся ГБ и панических атак. На занятиях по релаксации пациентку обучали дыхательным упражнениям, последовательной мышечной релаксации и релаксации со сменой образов (берег реки в тёплый летний день). Рекомендовано продолжать занятия по релаксации самостоятельно ежедневно. Проведено 5 обучающих занятий по лечебной гимнастике в группе, показан комплекс упражнений, рекомендовано продолжать занятия самостоятельно ежедневно утром по 20 мин. Проведена терапия периода отмены: прекращение приема цитрамона, вовлеченного в формирование лекарственно-индуцированной ГБ, а также внутривенное капельное введение дексаметазона 8 мг с магнием (10 мл) на физиологическом растворе в течение 7 дней. Назначен антидепрессант — пароксетин 10 мг утром (пациентка принимала указанную дозу препарата, т.к. при ее повышении переносимость препарата ухудшалась: возникали сонливость, замедленность мышления, ощущение «тяжести» в голове),  $\beta$ -адреноблокатор — метопролол по 12,5 мг утром и вечером. Для купирования приступов мигрени рекомендован элетриптан (не более 2 таблеток в неделю). Рекомендовано ведение дневника ГБ. Препараты для профилактического лечения мигрени (пароксетин, метопролол) принимала в течение 6 мес, с хорошей переносимостью.

Улучшение состояния отмечено уже через 3 мес от начала лечения: частота ГБ уменьшилась до 6 болевых дней в месяц, которые были расценены как 6 приступов мигрени, при этом 4 приступа эффективно купированы элетриптаном и 2 приступа — техникой релаксации. Пациентка сообщила, что из всех предложенных техник релаксации наибольшее предпочтение отдавала упражнениям по последовательной мышечной релаксации. Данные упражнения уменьшали уровень тревожности и облегчали ГБ. Через 6 мес от начала лечения частота ГБ уменьшилась до 4 болевых дней в месяц, которые были расценены как 4 приступа мигрени и эффективно купированы элетриптаном. Через 12 мес от начала лечения у пациентки возник

всего 1 приступ мигрени в месяц, эффективно купируемый элетриптаном. Панические атаки не возникали в течение последних 9 мес.

При повторном неврологическом осмотре отмечено значимое уменьшение напряжения перикраниальных мышц, их безболезненность при пальпации. Нормализация эмоционального состояния и качества жизни, снижение зависимости от обезболивающих препаратов, снижение уровня катастрофизации боли, использование эффективных навыков преодоления боли были подтверждены результатами вышеперечисленных опросников в течение всего периода наблюдения.

В результате лечения пациентка стала применять адаптивные навыки преодоления боли (релаксация, выполнение упражнений, сохранение активности, самоубеждение) в большей степени, чем неадаптивные (защита, отдых, обращение за помощью). На 4-м месяце лечения пациентка вновь стала водить машину по Москве и Московской области, ездить в метро. Пациентка вернулась к прежней активности в повседневной жизни.

Сессии КПТ, проводимые с пациенткой, имели большое значение в формировании приверженности к лечению, выполнении рекомендаций по ограничению приёма обезболивающих препаратов, упражнений по релаксации и лечебной гимнастике, рациональному планированию активности в течение дня. Известно, что при сочетании хронической мигрени с лекарственно-индуцированной ГБ снижение частоты ГБ невозможно, если пациент продолжает злоупотреблять обезболивающими препаратами. У многих пациентов развивается психологическая зависимость от обезболивающих препаратов, и им трудно отказаться от их приема. Подобная ситуация имела место и в настоящем клиническом случае. Отмена обезболивающего препарата — ибупрофена, вовлеченного в формирование лекарственно-индуцированной ГБ, была одним из первых и трудных этапов лечения ХЕГБ. Пациентка была убеждена, что ибупрофен — безопасный обезболивающий препарат, который облегчает ее состояние и дает возможность выполнять хотя бы небольшие дела в течение дня. Пациентка боялась новых и «сильнодействующих» препаратов. Она отказывалась от приема триптанов, продолжала прием ибупрофена.

В связи с этим были проведены сессии КПТ, направленные на изменение стратегии преодоления боли: отказ от ибупрофена, приём нового препарата — триптана только при развитии интенсивного приступа мигрени, а также освоение навыков релаксации, способствующих облегчению ГБ. Была проведена работа с негативной мыслью пациентки «Без приёма обезболивающего препарата (ибупрофена) я не могу контролировать ГБ». Пациентка считала, что данная мысль верна на 95%. В ходе работы мы предложили пациентке рассмотреть исходную мысль не как утверждение или неопровержимый факт, а как предположение или гипотезу. Затем мы методично обсудили с пациенткой аргументы «за» и «против» правильности указанной мысли. Пациентка пришла к выводу, что исходная мысль, скорее всего, ошибочна и только на 30% может соответствовать действительности.

В результате нашей совместной работы пациентка сформулировала новую, альтернативную и, предположительно, более позитивную и реалистичную мысль «Ежеднев-

ный приём ибупрофена не обеспечивает контроль над ГБ, а лишь временно и слабо облегчает ее. Чем больше я принимаю ибупрофен, тем хуже мне становится. Отказ от приёма ибупрофена может способствовать постепенному уменьшению частоты ГБ». Период отмены от ибупрофена позволили облегчить инъекции с дексаметазоном и обучение навыкам самоконтроля над болью и тревожным ожиданием боли — техникам релаксации. В течение 2 нед пациентка убедилась в том, что отказ от ибупрофена не ухудшает ее состояние. В течение первого месяца лечения появились дни без ГБ. Пациентка освоила навыки релаксации и в последующем эффективно применяла их. Элетриптан применяла только в случаях выраженного приступа мигрени, убедилась в безопасности и эффективности его применения. В целом у пациентки регрессировала хроническая ГБ, она вернулась к нормальной ежедневной активности.

### Клинический случай 2

Пациентка М., 53 года, предъявляла жалобы на ежедневные ГБ, боли в спине, нарушение сна. С 35 лет, после флебэктомии по поводу варикозного расширения вен нижних конечностей, появились давящие ГБ, умеренной интенсивности, преимущественно правосторонней, теменно-височной локализации, с частотой 1–2 приступа в месяц. ГБ эффективно купировала комбинированными анальгетиками, без содержания кодеина. С 40 лет у пациентки отмечались обильные, болезненные менструации, был поставлен диагноз «Эндометриоз». На фоне эндометриоза ГБ участились до 8–10 приступов в месяц и усилились по интенсивности, количество принимаемых обезболивающих препаратов увеличилось до 10–15 таблеток комбинированных анальгетиков в месяц. С 49 лет, после ряда перенесенных операций: гистерэктомии по поводу эндометриоза, двукратных литотрипсий по поводу мочекаменной болезни, ГБ стали ежедневными, присоединились практически ежедневные ноющие боли в грудной и поясничной области спины, интенсивностью от легких до умеренных. Ранее принимаемые комбинированные анальгетики стали неэффективны в облегчении приступов ГБ. По поводу ГБ и болей в спине стала принимать кеторол (до 20 доз в месяц), который в половине случаев уменьшал выраженность болей. В 51 год, в связи с болезнью матери, вышла на пенсию (проработала государственным служащим в течение 30 лет). Присоединились нарушения сна: трудности засыпания, частые ночные пробуждения. Значимо снизилась повседневная активность пациентки: наблюдались трудности при ведении домашнего хозяйства из-за болей и повышенной утомляемости. В течение нескольких лет лечилась в поликлинике по месту жительства, в больнице и частной клинике с диагнозами «Дисциркуляторная энцефалопатия», «Хроническая ишемия головного мозга», «Остеохондроз позвоночника». Проводились курсы терапии нейрометаболическими и вазоактивными препаратами, курсы физиотерапии, без эффекта. Курсы массажа приносили кратковременное (до 2 нед) облегчение болей в спине.

При обследовании в Клинике нервных болезней в соматическом статусе патологии не обнаружено. Отмечаются напряженность и болезненность перикраниальных мышц, длинных мышц спины на грудном и поясничном уровнях. При исследовании когнитивных функций отклонений от нормы не выявлено (28 баллов по краткой шкале оценки психических функций). Выявлены умеренные уровни личностной (38 баллов) и ситуативной (43 балла) тревожности по шкале Спилберга–Ханина, умеренная (18 баллов) вы-

раженность депрессивных симптомов по шкале депрессии Бека, средний (12 баллов) уровень зависимости от обезболивающих препаратов по Лидскому опроснику зависимости, значимое (62 балла) снижение качества жизни по Индексу влияния ГБ. Определялись высокий (38 баллов) уровень общей катастрофизации боли по Шкале катастрофизации боли, а также высокие уровни отдельных показателей: «постоянное размышление», «преувеличение», «безнадежность» — 5,9, 6,2, 8,1 балла соответственно. По результатам Шкалы стратегий преодоления боли, в большей степени пациентка использовала неадаптивные стратегии преодоления боли: «защиту» (1,9 балла), «отдых» (2,2 балла), «обращение за помощью» (1,5 балла), чем адаптивные стратегии преодоления боли: «релаксацию» (0,4 балла), «выполнение упражнений» (0,6 балла), «сохранение активности» (0,9 балла), «самоубеждение» (1,2 балла) и нейтральную стратегию преодоления боли — «обращение за поддержкой» (1,1 балла).

В клиническом и биохимическом анализах крови изменений не найдено. При дуплексном сканировании магистральных артерий головы не выявлено стенозов и окклюзий сонных и позвоночных артерий. При МРТ головного мозга не обнаружено признаков очагового поражения головного мозга. При МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника определялись протрузии межпозвоночных дисков и признаки остеохондроза, не выявлено признаков компрессии спинномозговых корешков. По заключению психиатра, у пациентки нет психического заболевания. Ввиду отсутствия когнитивных нарушений и признаков хронического цереброваскулярного заболевания по данным МРТ, не выявлено данных за дисциркуляторную энцефалопатию.

Поставлен диагноз: «Хроническая ежедневная ГБ. Хроническая ГБ напряжения с вовлечением перикраниальных мышц. Лекарственно-индуцированная ГБ. Хроническая торакалгия и люмбагия (скелетно-мышечные боли). Инсомния».

Проведены 2 индивидуальные образовательные беседы, 5 индивидуальных занятий по релаксации, 8 индивидуальных сессий КПТ (4 — на стационарном этапе лечения, 4 — на амбулаторном). Пациентке были разъяснены основы гигиены сна. Сессии КПТ были посвящены тому, как справиться с ГБ, нарушениями сна и рационально повышать повседневную активность. Пациентка была обучена техникам релаксации, направленным на облегчение боли и улучшение сна. Проводились занятия по дыхательным упражнениям, последовательной мышечной релаксации и релаксации со сменой образов (песчаный пляж в летний день). Рекомендовано продолжать занятия по релаксации самостоятельно ежедневно. Проведено 5 обучающих занятий по лечебной гимнастике в группе, показан комплекс упражнений, рекомендовано продолжать занятия самостоятельно ежедневно утром по 20 мин. Проведена терапия периода отмены: прекращение приема нестероидных противовоспалительных средств. Назначен антидепрессант амитриптилин 12,5 мг на ночь в течение 3 дней, 25 мг на ночь в течение 3 дней, после чего препарат был отменен из-за развития побочных эффектов (выраженная сухость во рту, задержка мочеиспускания). Назначен антидепрессант дулоксетин 30 мг утром. Даны рекомендации по гигиене сна. Для купирования приступов ГБ напряжения рекомендован ибупрофен, но не более 2 таблеток в неделю. Рекомендовано ведение дневника ГБ. Дулоксетин принимала

в течение 6 мес, в дозе 30 мг/сут (при повышении дозы препарата до 60 мг/сут ухудшалась его переносимость: возникло ощущение «тяжести» и «неясности» в голове).

Улучшение состояния отмечено через 3 мес от начала лечения: частота ГБ уменьшилась до 10 болевых дней в месяц, из них 5 приступов ГБ напряжения легкой интенсивности, 5 — умеренной, обезболивающие препараты не принимала, 4 приступа ГБ напряжения были купированы в течение 30–40 мин техникой релаксации. Через 6 мес от начала лечения частота ГБ уменьшилась до 6 болевых дней в месяц, из них 4 приступа ГБ напряжения легкой интенсивности, 2 — умеренной, обезболивающие препараты не принимала. На 12-м месяце наблюдения отмечался один приступ ГБ напряжения легкой интенсивности.

При повторном неврологическом осмотре установлены уменьшение напряжения перикраниальных мышц, длинных мышц спины на грудном и поясничном уровнях, их безболезненность при пальпации. Улучшение эмоционального состояния и качества жизни, снижение зависимости от обезболивающих препаратов, снижение уровня катастрофизации боли, использование эффективных навыков преодоления боли были продемонстрированы в течение всего периода наблюдения.

В результате лечения пациентка стала применять адаптивные навыки преодоления боли (релаксация, выполнение упражнений, сохранение активности, самоубеждение) в большей степени, чем неадаптивные (защита, отдых, обращение за помощью). С 3-го месяца наблюдения боли в грудном и поясничном отделах позвоночника не беспокоят. Нормализовался сон.

Большое значение в облегчении ГБ напряжения и скелетно-мышечных болей имеют упражнения по релаксации, лечебной гимнастике и повышение повседневной активности. Многие пациенты, страдающие данными расстройствами, испытывают выраженные трудности в выполнении перечисленных рекомендаций. Большинство пациентов ошибочно полагают, что снижение повседневной активности и приём лекарственных средств — эффективные и общепринятые методы преодоления боли. Подобная ситуация наблюдалась и в представленном клиническом случае.

Во-первых, эпизодические ГБ напряжения, которыми ранее страдала пациентка, участились под воздействием стрессовых событий. Во-вторых, пациентке был поставлен ошибочный диагноз хронического цереброваскулярного заболевания. Соответственно, пациентка ошибочно расценивала ГБ как симптом «хронической сосудистой недостаточности головного мозга». Опасаясь развития сердечно-сосудистых осложнений, пациентка старалась меньше заниматься физическим трудом, больше отдыхать в течение дня, спать после обеда, регулярно принимала курсы нейрометаболических препаратов, при появлении ГБ — обезболивающие препараты. Данные способы преодоления боли не были эффективны. Наблюдались увеличение приёма обезболивающих препаратов, повышение уровня тревоги за своё состояние (пациентка находилась в постоянном эмоциональном и физическом напряжении), катастрофизация боли — развитие мыслей о том, что «я не могу справиться с болью», «боль неизлечима», «чем сильнее болит голова, тем больше вероятность развития сосудистых событий», повышение напряжения перикраниальных мышц и длинных мышц спины, нарушение сна. Как

и многие другие пациенты с ХЕГБ, пациентка ошибочно полагала, что сначала нужно уменьшить частоту ГБ, а затем повышать физическую активность и выполнять упражнения. Вышеперечисленные явления — факторы, которые способствовали хронизации ГБ напряжения и скелетно-мышечных болей в спине. Соответственно, разрешение данных факторов — основа успешного лечения пациентки.

С пациенткой была проведена образовательная беседа о причинах развития боли, взаимосвязи боли, тревоги, злоупотреблении обезболивающими препаратами и нарушении сна, о необоснованности диагноза дисциркуляторной энцефалопатии в ее случае. На сессиях КПТ мы методично обсудили с пациенткой пользу повышения физической активности, положительное влияние релаксации и лечебной гимнастики, рациональное планирование физической активности в течение дня. Совместно с пациенткой пришли к выводу, что ожидать уменьшение частоты ГБ и только потом повышать активность — ошибочный, неэффективный подход. Постепенное повышение физической активности будет способствовать облегчению боли. Пациентке следует принимать активное участие в лечебном процессе и уделять большое внимание образу жизни. Данная терапевтическая работа с пациенткой способствовала формированию и закреплению нового поведения, эффективного в преодолении боли.

Наблюдение за пациенткой в течение 12 мес подтвердило стойкость клинического эффекта от проведённого лечения. Пациентка продолжает ежедневно выполнять упражнения по лечебной гимнастике (20 мин по утрам) и по релаксации — упражнения по дыханию и последовательной мышечной релаксации (вечером по 20 мин). Ведение домашнего хозяйства не вызывает трудностей. Пациентка ведет активный образ жизни.

Наблюдение за представленными пациентками в течение 5 лет продемонстрировало стойкий положительный эффект. Так, у пациентки Ч. возникает 1 приступ мигрени в 1–2 мес, эффективно купируемый элетриптаном; у пациентки М. отсутствует ГБ. Изменяя образ мышления (когнитивные компоненты, поддерживающие боль), мы изменили образ жизни (поведенческие компоненты, поддерживающие боль) и помогли пациенткам справиться с ГБ, вернуться к нормальной повседневной активности и предупредить рецидивы ХЕГБ.

## Обсуждение

На примере двух клинических случаев продемонстрированы типичные истории болезни пациентов с ХЕГБ и показаны основы эффективного ведения пациентов данной категории. Детальное изучение истории болезни пациента, выявление представлений о боли, изучение его образа жизни, оценка способов преодоления боли, определение конкретных факторов хронизации боли — основополагающие этапы в успешном ведении пациента с ХЕГБ. Во многих случаях ХЕГБ образовательная беседа и стандартная фармакотерапия не дают устойчивого терапевтического эффекта. Преобладающему большинству пациенту не удаётся самостоятельно выявить и разрешить факторы хронизации боли, придерживаться рекомендованного врачом образа жизни.

В двух представленных случаях были выявлены распространённые факторы хронизации мигрени и ГБ напряжения: катастрофизация боли вследствие ошибочных представ-

лений и негативного опыта преодоления боли, снижение активности, избыточный приём обезболивающих препаратов, сниженный фон настроения, повышенный уровень тревоги и тревожное расстройство, нарушение сна.

Чтобы разрешить факторы хронизации боли, мотивировать пациента на активное участие в лечебном процессе и помочь изменить образ жизни, использовались методы поведенческой терапии (КПТ, метод релаксации). С помощью КПТ удалось изменить ошибочные представления пациентов о боли, обучить эффективным навыкам преодоления боли (в частности, навыкам релаксации и физической активности) и добиться устойчивого положительного эффекта.

Результаты собственного исследования по оптимизации ведения пациентов с первичными формами ХЕГБ продемонстрировали эффективность комбинированного лечения, включающего рациональную фармакотерапию, образовательные беседы, сессии КПТ, занятия по релаксации и лечебной гимнастике [20].

В исследование, проведенное в Клинике нервных болезней, было включено 90 пациентов (76 женщин и 14 мужчин) в возрасте 23–78 лет (средний возраст  $46,7 \pm 12,0$  лет) с первичными формами ХЕГБ. На стационарном (в течение 2 нед) и последующем амбулаторном (в течение 6 нед) этапах все пациенты получали указанное выше комбинированное лечение. Через 3 мес от его начала существенный положительный эффект (снижение количества дней ГБ в месяц на 50% и более) был достигнут у 62,2% пациентов, через 12 мес — у 72,2% пациентов. Наряду с уменьшением частоты ГБ наблюдалось уменьшение количества принимаемых обезболивающих препаратов и зависимости от них, улучшение эмоционального состояния (снижение симптомов тревоги, депрессии), повышение повседневной активности, улучшение качества жизни. Представленное исследование — первый российский опыт лечения ХЕГБ с помощью комбинированной программы, включающей КПТ.

Во многих странах КПТ внесена в официальные рекомендации по лечению пациентов, добавление КПТ к стандартной фармакотерапии значимо повышает эффективность

проводимого лечения и снижает вероятность рецидива ХЕГБ [25]. Механизмы взаимодействия эмоций, поведения, представлений о заболевании, влияний социальной среды и биологических факторов хорошо изучены и положены в основу лечения мигрени, ГБ напряжения и других видов первичной ГБ [26]. Сформировавшиеся у пациента с ХЕГБ дезадаптивные, нерациональные мысли, убеждения и страхи способствуют развитию дисфункционального поведения, которое и поддерживает болезнь [20]. Благодаря КПТ пациент обучается адаптивным стратегиям преодоления боли, т.е. поведенческим навыкам, способствующим выздоровлению или значимому улучшению состояния. Терапию проводят в виде сессий, индивидуальных или групповых, продолжительностью до 1 ч.

Эффективны специальные междисциплинарные программы, которые включают образовательную программу, поведенческие методы (КПТ, метод релаксации, терапия осознанности), оптимизацию фармакотерапии, физическую активность и в ряде случаев — профессиональную реабилитацию [24, 27–30]. КПТ при этом является одним из ведущих поведенческих методов во всех междисциплинарных программах лечения ГБ [24, 31]. Продemonстрированы клинические и экономические преимущества лечения пациентов с ХЕГБ с помощью междисциплинарных программ [32].

Таким образом, в России наблюдается высокая распространенность ХЕГБ и неудовлетворительный уровень оказания медицинской помощи данной категории пациентов. В лечении пациентов с ХЕГБ эффективны междисциплинарные терапевтические программы, включающие КПТ. Междисциплинарная программа для терапии ХЕГБ включает оптимальную фармакотерапию, образовательную программу, КПТ и другие поведенческие методы. Собственный опыт ведения пациентов с ХЕГБ показывает, что добавление КПТ к стандартной фармакотерапии повышает эффективность лечения и позволяет предупредить рецидивы заболевания в дальнейшем.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflict of interest.**

## Список литературы

1. Halker R.B., Hastriter E.V., Dodick D.W. Chronic daily headache: an evidence-based and systematic approach to a challenging problem. *Neurology* 2011; 76: 37–43. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820d5f32. PMID: 21321350.
2. Magnusson J.E., Riess C.M., Becker W.J. Effectiveness of multidisciplinary treatment program for chronic daily headache. *Can J Neurol Sci* 2004; 31: 72–79. PMID: 15038474.
3. Silberstein S. Chronic daily headache. *J Am Osteopath Assoc* 2005; 105: 23–29. PMID: 15928350.
4. Steiner T.J., Stovner L.J., Katsarava Z. et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain* 2014; 15: 31. DOI: 10.1186/1129-2377-15-31. PMID: 24884549.
5. Burch R.C., Loder S., Loder E. et al. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache* 2015; 55: 21–34. DOI: 10.1111/head.12482. PMID: 25600719.
6. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorder in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia* 2012; 32: 373–381. DOI: 10.1177/0333102412438977. PMID: 22395797.
7. Азимова Ю.Э., Сергеев А.В., Осипова В.В., Табеева Г.Р. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей. *Российский журнал боли* 2010; (3, 4): 12–17.
8. Lyngberg A.C., Rasmussen B.K., Jørgensen T., Jensen R. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 1066–1073. DOI: 10.1093/aje/kwi139. PMID: 15901627.

## References

1. Halker R.B., Hastriter E.V., Dodick D.W. Chronic daily headache: an evidence-based and systematic approach to a challenging problem. *Neurology* 2011; 76: 37–43. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820d5f32. PMID: 21321350.
2. Magnusson J.E., Riess C.M., Becker W.J. Effectiveness of multidisciplinary treatment program for chronic daily headache. *Can J Neurol Sci* 2004; 31: 72–79. PMID: 15038474.
3. Silberstein S. Chronic daily headache. *J Am Osteopath Assoc* 2005; 105: 23–29. PMID: 15928350.
4. Steiner T.J., Stovner L.J., Katsarava Z. et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain* 2014; 15: 31. DOI: 10.1186/1129-2377-15-31. PMID: 24884549.
5. Burch R.C., Loder S., Loder E. et al. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache* 2015; 55: 21–34. DOI: 10.1111/head.12482. PMID: 25600719.
6. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorder in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia* 2012; 32: 373–381. DOI: 10.1177/0333102412438977. PMID: 22395797.
7. Azimova Yu.E., Sergeev A.V., Osipova V.V., Tabeeva G.R. [Diagnosis and treatment of headaches in Russia: the results of a questionnaire survey of doctors]. *Rossiiskij zhurnal boli* 2010; (3, 4): 12–17. (In Russ.)
8. Lyngberg A.C., Rasmussen B.K., Jørgensen T., Jensen R. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 1066–1073. DOI: 10.1093/aje/kwi139. PMID: 15901627.

9. Stovner L.J., Hagen K., Jensen R. et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193–210. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x. PMID: 17381554.
10. Кондратьев А.В., Шулмин А.В., Шнайдер Н.А., Ломакин А.И. Головная боль как медико-социальная проблема (обзор литературы). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2017; 9(2): 83–88.
11. Katsarava Z., Manack A., Yoon M.S. et al. Chronic migraine: classification and comparisons. *Cephalalgia* 2011; 31: 520–529. DOI: 10.1177/0333102410383590. PMID: 21220376.
12. Katsarava Z., Muessig M., Dzagnidze A. et al. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 2005; 25: 12–15. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2004.00789.x. PMID: 15606564.
13. Головачева В.А., Парфенов В.А., Головачева А.А. Когнитивные жалобы и нарушения у пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2017; 9(4): 55–59.
14. Головачева В.А., Пожидаев К.А., Головачева А.А. Когнитивные нарушения у пациентов с мигренью: причины, принципы эффективного предупреждения и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018; 10(3): 141–149.
15. Green M.W., Muskin P.R. The neuropsychiatry of headache. Cambridge, 2013. 169 p.
16. Шабазян А.Э., Сергеев А.В., Евдокимова Е.М. и др. Роль эмоциональный и поведенческих расстройств в формировании лекарственной зависимости у пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2016; 8(3): 76–81.
17. Evers S., Marziniak M. Clinical features, pathophysiology and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 2010; 9: 391–401. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70008-9. PMID: 20298963.
18. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-3 beta). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658. PMID: 23771276.
19. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured health care for headache is urgently needed. *Eur J Neurol* 2014; 21: 758–765. DOI: 10.1111/ene.12380. PMID: 24520863.
20. Головачева В.А., Парфенов В.А., Табеева Г.Р. и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017; 117(2): 4–9.
21. Лебедева Е.Р., Гурарий Н.М., Оlesen Es. Диагностические критерии транзиторной ишемической атаки. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018; 10(2): 12–19.
22. Maizels M. The patient with daily headaches. *Am Fam Physician* 2004; 70: 2299–2306. PMID: 15617293.
23. Skorobogatikh K.V., Azimova Yu. Э. Сравнительная оценка эффективности комбинации суматриптана и декскетопрофена и монотерапии суматриптаном при лечении приступа мигрени. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018; 10(3): 42–47.
24. Gaul C., Visscher C.M., Bhola R. et al. Team players against headache: multidisciplinary treatment of primary treatment of primary headaches and medication overuse headache. *J Headache Pain* 2011; 12: 511–519. DOI: 10.1007/s10194-011-0364-y. PMID: 21779789.
25. Nash J.M., Elyse R.P., Walker B.B. et al. Cognitive-behavioral group treatment for disabling headache. *Pain Med* 2004; 5: 178–186. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2004.04031.x. PMID: 15209972.
26. Sun-Edelstein C., Mauskop A. Alternative headache treatments: nutraceuticals, behavioral and physical treatments. *Headache* 2011; 51: 469–483. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01846.x. PMID: 21352222.
27. Andrasik F. What does the evidence show? Efficacy of behavioural treatments for recurrent headache in adults. *Neurol Sci* 2007; 28(Suppl 2): S70–S77. DOI: 10.1007/s10072-007-0754-8. PMID: 17508184.
28. Gunreben-Stempfle B., Griessinger N., Lang E. et al. Effectiveness of an intensive multidisciplinary headache. *Headache* 2009; 49: 990–1000. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2009.01448.x. PMID: 19473281.
29. Wallasch T.M., Angeli A., Kropp P. Outcomes of headache-specific cross-sectional multidisciplinary treatment program. *Headache* 2012; 52: 1094–1105. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02189.x. PMID: 22703374.
30. Wallasch T.-M., Kropp P. Multidisciplinary integrated headache care: a prospective 12-month follow-up observational study. *J Headache Pain* 2012; 13: 521–529. DOI: 10.1007/s10194-012-0469-y. PMID: 22790281.
31. Otis J.D. Managing chronic pain: a cognitive-behavioral therapy: therapist guide, 1<sup>st</sup> ed. N.Y., 2007. 114 p.
32. Zeeberg P., Olesen J., Jensen R. et al. Efficacy of multidisciplinary treatment in a tertiary referral headache centre. *Cephalalgia* 2005; 25: 1159–1167. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2005.00980.x. PMID: 16305604.
9. Stovner L.J., Hagen K., Jensen R. et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193–210. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x. PMID: 17381554.
10. Kondrat'ev A.V., Shul'min A.V., Shnayder N.A., Lomakin A.I. [Headache as a medical and social problem (literature review)]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2017; 9(2): 83–88. (In Russ.)
11. Katsarava Z., Manack A., Yoon M.S. et al. Chronic migraine: classification and comparisons. *Cephalalgia* 2011; 31: 520–529. DOI: 10.1177/0333102410383590. PMID: 21220376.
12. Katsarava Z., Muessig M., Dzagnidze A. et al. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 2005; 25: 12–15. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2004.00789.x. PMID: 15606564.
13. Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Golovacheva A.A. [Cognitive complaints and disorders in patients with chronic daily headache]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2017; 9(4): 55–59. (In Russ.)
14. Golovacheva V.A., Pozhidaev K.A., Golovacheva A.A. [Cognitive impairment in patients with migraine: causes, principles of effective prevention and treatment]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2018; 10(3): 141–149. (In Russ.)
15. Green M.W., Muskin P.R. The neuropsychiatry of headache. Cambridge, 2013. 169 p.
16. Shagbazyan A.E., Sergeev A.V., Evdokimova E.M. et al. [The role of emotional and behavioral disorders in the formation of drug dependence in patients with drug-induced headache]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2016; 8(3): 76–81. (In Russ.)
17. Evers S., Marziniak M. Clinical features, pathophysiology and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 2010; 9: 391–401. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70008-9. PMID: 20298963.
18. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (ICHD-3 beta). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808. DOI: 10.1177/0333102413485658. PMID: 23771276.
19. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. Headache-attributed burden and its impact on productivity and quality of life in Russia: structured health care for headache is urgently needed. *Eur J Neurol* 2014; 21: 758–765. DOI: 10.1111/ene.12380. PMID: 24520863.
20. Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Tabeeva G.R. et al. [Optimizing the management of patients with chronic daily headache]. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova* 2017; 117(2): 4–9. (In Russ.)
21. Lebedeva E.R., Gurariy N.M., Olesen Es. [Diagnostic criteria for transient ischemic attack]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2018; 10(2): 12–19. (In Russ.)
22. Maizels M. The patient with daily headaches. *Am Fam Physician* 2004; 70: 2299–2306. PMID: 15617293.
23. Skorobogatikh K.V., Azimova Yu. E. [Comparative evaluation of the effectiveness of a combination of sumatriptan and dexketoprofen and sumatriptan monotherapy in the treatment of migraine attacks]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2018; 10(3): 42–47. (In Russ.)
24. Gaul C., Visscher C.M., Bhola R. et al. Team players against headache: multidisciplinary treatment of primary treatment of primary headaches and medication overuse headache. *J Headache Pain* 2011; 12: 511–519. DOI: 10.1007/s10194-011-0364-y. PMID: 21779789.
25. Nash J.M., Elyse R.P., Walker B.B. et al. Cognitive-behavioral group treatment for disabling headache. *Pain Med* 2004; 5: 178–186. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2004.04031.x. PMID: 15209972.
26. Sun-Edelstein C., Mauskop A. Alternative headache treatments: nutraceuticals, behavioral and physical treatments. *Headache* 2011; 51: 469–483. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01846.x. PMID: 21352222.
27. Andrasik F. What does the evidence show? Efficacy of behavioural treatments for recurrent headache in adults. *Neurol Sci* 2007; 28(Suppl 2): S70–S77. DOI: 10.1007/s10072-007-0754-8. PMID: 17508184.
28. Gunreben-Stempfle B., Griessinger N., Lang E. et al. Effectiveness of an intensive multidisciplinary headache. *Headache* 2009; 49: 990–1000. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2009.01448.x. PMID: 19473281.
29. Wallasch T.M., Angeli A., Kropp P. Outcomes of headache-specific cross-sectional multidisciplinary treatment program. *Headache* 2012; 52: 1094–1105. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02189.x. PMID: 22703374.
30. Wallasch T.-M., Kropp P. Multidisciplinary integrated headache care: a prospective 12-month follow-up observational study. *J Headache Pain* 2012; 13: 521–529. DOI: 10.1007/s10194-012-0469-y. PMID: 22790281.
31. Otis J.D. Managing chronic pain: a cognitive-behavioral therapy: therapist guide, 1<sup>st</sup> ed. N.Y., 2007. 114 p.
32. Zeeberg P., Olesen J., Jensen R. et al. Efficacy of multidisciplinary treatment in a tertiary referral headache centre. *Cephalalgia* 2005; 25: 1159–1167. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2005.00980.x. PMID: 16305604.

Поступила 22.04.2019  
Принята в печать 15.05.2019

Received 22.04.2019  
Accepted 15.05.2019

**Информация об авторах:** Головачева Вероника Александровна — к.м.н., ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;  
Парфенов Владимир Анатольевич — д.м.н., проф., зав. каф. нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

**Information about the authors:** Veronika A. Golovacheva, PhD (Med.), assistant, Department of nervous diseases and neurosurgery, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;  
Vladimir A. Parfenov, D. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of nervous diseases and neurosurgery, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia.



# Страницы истории кафедры неврологии и нейрохирургии Смоленского государственного медицинского университета (1923–2019 годы)

В.А. Павлов, Н.Н. Маслова

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», Смоленск, Россия

Адрес для корреспонденции: 214018, Россия, Смоленск, просп. Гагарина, стр. 27, корп. 3. СГМУ. E-mail: neuro\_smolensk@mail.ru. Маслова Н.Н.

*Не забывай прошлого, оно учитель будущего  
(китайская пословица)*

Кафедра и клиника нервных болезней медицинского факультета Смоленского государственного медицинского университета (СГМИ) были организованы в 1923 г.

Первым заведующим кафедрой стал профессор *Василий Михайлович Верзилов* — ученик одного из основателей отечественной неврологической школы В.К. Рота. В первые годы существования клиника помещалась в одном из деревянных барачков 1-й Советской больницы (теперь Первая городская клиническая больница) и насчитывала 20 коек. При клинике были патогистологическая лаборатория и физиотерапевтический кабинет. В этот период профессором В.М. Верзиловым были написаны работы о роли околотитовидных желез в патогенезе заболеваний центральной нервной системы.



Профессор Василий Михайлович ВЕРЗИЛОВ (1875–1954 гг.)

С первых лет своей работы кафедра являлась центром учебной и научно-исследовательской деятельности, а также организатором специализированной неврологической помощи в Смоленской (в то время Западной) области.

После отъезда в 1926 г. В.М. Верзилова в Пятигорский НИИ курортологии и физиотерапии с 1926 по 1936 г. кафедру нервных болезней СГМИ возглавлял профессор *Валентин Николаевич Русских*. Клиника нервных болезней была переведена из барака в основной корпус 1-й Советской больницы, где число коек достигло 55; были расширены патогистологическая лаборатория и физиотерапевтический кабинет, организована биохимическая лаборатория. В связи с увеличением числа студентов в штат кафедры были введены доцент Б.Д. Каплан, ассистенты А.В. Соболев, К.Ф. Канарейкин, А.К. Рутковский.



Профессор Валентин Николаевич РУССКИХ (1885–1981 гг.)



**Профессор Константин Федорович КАНАРЕЙКИН (1905–1993 гг.)**

Научные интересы профессора В.Н. Русских сосредоточились на изучении роли желез внутренней секреции в патогенезе различных заболеваний нервной системы, что стало основой защищённой им в 1936 г. докторской диссертации и других работ по частным вопросам нейроонкологии и нейроинфекций.

Сотрудник кафедры *Константин Федорович Канарейкин* в 1939 г. защитил кандидатскую диссертацию «Патологическая анатомия инфекционной хорей». В годы Великой Отечественной войны он руководил неврологическим отделением окружного госпиталя, награжден двумя орденами Красной Звезды и медалями. В послевоенные годы К.Ф. Канарейкин служил в должности профессора-консультанта и главного психоневролога Министерства обороны СССР, начиная с 1966 г. более четверти века работал заместителем директора НИИ неврологии АМН СССР по научной части. К.Ф. Канарейкин — автор монографий «Огнестрельные ранения седалищного нерва» и «Пояснично-крестцовые боли».

В 1930 г. в Смоленске возникла психоневрологическая секция научной ассоциации врачей Западной области, которая вскоре стала научным обществом невропатологов



**Профессор Борис Давыдович КАПЛАН (1885–1945 гг.)**

ипсихиатров. Наряду с уже работавшими (К.Ф. Канарейкин, А.В. Соболев), пришли новые преподаватели: Л.Н. Сахаров, А.И. Зотова, О.А. Себекина, М.А. Максимова. В годы оккупации ассистент М.А. Максимова была расстреляна фашистами.

С 1936 г. заведовал кафедрой нервных болезней доцент *Борис Давыдович Каплан*. В 1940 г. он защитил докторскую диссертацию «Диагностика опухолей задней черепной ямки различной локализации», с августа 1941 г. по август 1942 г. работал профессором Сталинградского медицинского института; с сентября 1942 г. — начальником отделения эвакогоспиталя в Сталинграде, а затем с сентября 1942 г. по сентябрь 1944 г. — консультантом эвакогоспиталей в Барнауле. После демобилизации в 1944 г. профессор Б.Д. Каплан возвратился на кафедру нервных болезней СГМИ, но в 1945 г. тяжело заболел и умер. Временное заведование кафедрой было поручено ассистенту А.В. Соболеву.

В 1944 г. началось восстановление СГМИ. Под вновь организованную клинику нервных болезней было выделено 20 коек во Второй городской клинической больнице.

В 1946 г. на должность заведующего кафедрой нервных болезней был избран профессор *Григорий Сергеевич Марголин*. После окончания медицинского факультета Московского университета в 1916 г. он 3 года работал участковым врачом в селе, а во время Гражданской войны служил старшим врачом полка и помощником дивизионного врача. В 1924–1926 гг. он — врач-ординатор клиники нервных болезней, возглавляемой профессором М.И. Аствацатуровым, в Больнице им. И.М. Мечникова в Ленинграде.

С 1926 г. Г.С. Марголин — начальник неврологического отделения военного госпиталя в Смоленске. С 1930 по 1940 г. работал ассистентом, а затем доцентом кафедры нервных болезней Смоленского медицинского института. В 1935 г. Григорий Сергеевич защитил кандидатскую диссертацию, а в 1940 г. — докторскую диссертацию «Гнойники мозга ушного происхождения». Консультантом по его докторской диссертации был профессор М.И. Аствацатуров. Во время Великой Отечественной войны служил в должности фронтового невропатолога-консультанта 2-го Белорусского и Западного фронтов. Блестящий клиницист, человек энци-



**Профессор Григорий Сергеевич МАРГОЛИН (1892–1973 гг.)**

клопедических знаний, Г.С. Марголин отличался высоким профессионализмом и эрудицией, владел пятью иностранными языками. За 21 год заведования кафедрой (1946–1967 гг.) профессор Г.С. Марголин подготовил большое число клинических ординаторов, опубликовал 60 печатных работ, руководил 1 докторской и 8 кандидатскими диссертациями. За боевые и трудовые заслуги отмечен многими правительственными наградами.

В 1967 г. заведующей кафедрой нервных болезней была избрана доцент *Зинаида Александровна Скударнова*. После окончания в 1948 г. лечебного факультета СГМИ и клинической ординатуры на кафедре нервных болезней она работала ассистентом, а после защиты кандидатской диссертации — доцентом кафедры. Круг её научных интересов был широк. Наряду с изучением патологии периферической нервной системы ею с коллективом выполнялись исследования, посвященные изучению особенностей патогенеза, клинической картины и методам терапии нарушений мозгового кровообращения, в том числе совместно с сотрудниками НИИ неврологии АМН СССР. З.А. Скударнова опубликовала более 100 научных работ, под её руководством были выполнены 3 докторские диссертации и 17 кандидатских диссертаций.

Возглавляя кафедру в течение 22 лет (до 1989 г.), профессор З.А. Скударнова с присущим ей умом, энергией и профессионализмом подняла на новую высоту подготовку научно-педагогических кадров, врачей и студентов. За успехи в подготовке специалистов награждена орденом «Знак Почёта», медалью «За доблестный труд» и значком «Отличнику здравоохранения».

В 1976 г. после защиты докторской диссертации ученик З.А. Скударновой — М.А. Лапицкий был избран заведующим кафедрой психиатрии СГМИ, где работал до внезапной кончины в 2002 г. Я.Б. Юдельсон ушёл на заведование вновь созданной кафедры неврологии и психиатрии факультета повышения квалификации СГМИ в 1985 г., Н.Е. Воробьёв (1923–2016 гг.) избран профессором кафедры нервных болезней СГМИ в 1992 г., где работал до ухода на заслуженный отдых.

В 1969 г. кафедра нервных болезней из Второй городской клинической больницы переехала во вновь построенный



Профессор Зинаида Александровна СКУДАРНОВА (1923–1998 гг.)

корпус в Областной больнице, число коек увеличилось до 60 во взрослом неврологическом отделении, открылось детское на 40 коек. Одновременно из Первой городской клинической больницы в Областную больницу было переведено нейрохирургическое отделение на 60 коек. Укрупнение коечного фонда — клинических баз кафедры значительно улучшило качество квалифицированной и специализированной неврологической и нейрохирургической помощи населению, повысило возможности подготовки студентов, интернов и клинических ординаторов, позитивно отразилось на научной работе кафедры нервных болезней, переименованной в 2000 г. в кафедру неврологии и нейрохирургии.

С 1990 по 2003 г. кафедрой заведовал доцент *Иван Иванович Клименко*, на счету которого более 100 научных работ и 4 изобретения. Под его руководством защищены две кандидатские диссертации.

Кафедра нервных болезней подготовила большое число высококвалифицированных специалистов-неврологов, многие из которых возглавили неврологические коллективы Смоленска, Смоленской, Брянской, Орловской, Тульской и других областей, а также других регионов России и стран Содружества.

В 2003 г. доцент Маслова Наталья Николаевна защитила докторскую диссертацию «Патогенез и лечение симптоматической посттравматической эпилепсии» и была избрана заведующей кафедрой неврологии и нейрохирургии, в 2007 г. ей присвоено ученое звание профессора. Как главный внештатный специалист-невролог Департамента Смоленской области по здравоохранению, Н.Н. Маслова принимала участие в организации стационаров для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Смоленске и Смоленской области, в открытии специализированного кабинета для амбулаторного лечения пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией, стационарных коек для больных с обострением рассеянного склероза.

Наряду с традиционной научной тематикой кафедры, посвященной сосудистой патологии головного мозга, ведется работа по изучению эпидемиологии, ЭЭГ-диагностике и оптимизации терапии структурных эпилепсий, эпидемиологии и диагностике рассеянного склероза, опухолей го-



Доцент Иван Иванович КЛИМЕНКО (1950–2013 гг.)



**Коллектив кафедры неврологии и нейрохирургии Смоленского государственного медицинского университета в 2019 г.**  
Слева направо: в первом ряду — ассистент Н.Г. Майорова, доцент В.В. Сергеев, профессор Н.Н. Маслова, доцент В.А. Павлов;  
во втором ряду — доцент Е.А. Кислякова, ассистент А.М. Пысина, доцент Н.В. Юрьева, доцент Е.И. Хамцова, ассистент Н.Н. Сныткина

ловного мозга, перинатальной патологии. По результатам научных исследований в 2003–2018 гг. сотрудниками кафедры защищены 1 докторская и 17 кандидатских диссертаций, опубликовано более 350 статей в изданиях различного уровня, издано 5 монографий, более 20 учебно-методических пособий, проконсультировано более 20 тыс. человек, в том числе в составе волонтерских организаций, произведено более 10 тыс. диагностических, интервенционных и реабилитационных манипуляций, нейрохирургических операций. Начиная с 2006 г., сайт кафедры участвовал в 35 Международных многоцентровых клинических исследованиях, посвящённых терапии самых актуальных неврологических нозологий.

В течение последних 15 лет сотрудниками кафедры были впервые созданы и постоянно обновляются регистры Смоленской области по цереброваскулярным заболеваниям, эпилепсии, рассеянному склерозу, болезни Паркинсона, деменциям, орфанным заболеваниям, детскому церебральному параличу.

Стало доброй традицией, способствующей повышению квалификации неврологов, проведение сотрудниками кафедры региональных и межобластных конференций с приглашением ведущих ученых из Научного центра неврологии, Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко. С 2003 г. проведено более 200 конференций с обсуждением актуальных проблем современной неврологии.

Вместе с тем самое пристальное внимание сотрудники кафедры уделяют своей первоочередной задаче — преподаванию неврологии, нейрохирургии, медицинской реабилитации, медицинской генетики не только на лекциях и практических занятиях, но и в студенческом кружке. Неврология — одна из самых сложных клинических дисциплин,

требующая прекрасных базовых знаний в анатомии, физиологии, фармакологии, а в дальнейшем достижения многообразных, сложных неврологических нозологий, поэтому обучение на кафедре считается престижным. Практически ежегодно студенты Студенческого научного общества занимают призовые места на межвузовских конкурсах студенческих научно-исследовательских работ и олимпиадах по неврологии; выступают с докладами на международных конференциях в Москве, Санкт-Петербурге, Варшаве, Витебске, Каунасе, Дублине и др. В этом году команда кружковцев заняла 1-е место среди 23 команд на Нейрофоруме «Неделя неврологии в Казани — 2019» IV Всероссийской студенческой олимпиады. Это явилось безусловным предметом гордости как студентов, так и преподавателей, которым удалось, как минимум, передать своим ученикам любовь к предмету.

Важное значение работники кафедры придают постдипломному обучению ординаторов и аспирантов. В 2003–2018 гг. на кафедре прошли школу неврологии более 200 интернов и клинических ординаторов, 15 аспирантов.

В настоящее время на кафедре неврологии и нейрохирургии университета продолжают трудиться заведующая кафедрой профессор Н.Н. Маслова, доценты: к.м.н. В.В. Сергеев, к.м.н. Е.А. Кислякова, к.м.н. Н.В. Юрьева, к.м.н. Е.И. Хамцова; ассистенты неврологи: Н.Г. Майорова, Н.Н. Сныткина, А.В. Демешко А.М. Раков, К.А. Камышников, П.С. Ковалёв, ассистенты нейрохирурги к.м.н. С.Ю. Шелякин, Д.С. Ивлиев, А.К. Иванов и старший лаборант А.С. Дорохова.

Как и всегда, сотрудники активно внедряют в практику результаты своих научных разработок. Доцент кафедры Н.В. Юрьева наряду с первичным консультативным приемом пациентов с эпилепсиями проводит назначение и коррекцию дозы противосудорожных препаратов, в том числе с учетом псевдофармакорезистентности, разрабатывает реабилитационные мероприятия для этой группы больных. Ею установлена зависимость между наличием

первично-генерализованных приступов и повышением уровня креатинфосфокиназы в крови, что позволяет использовать этот анализ как скрининговый метод определения частоты первично-генерализованных и наличия ночных генерализованных приступов.

Ассистент кафедры А.М. Пысина создала и ведет Регистр больных рассеянным склерозом, проживающих в Смоленской области. По результатам защищенной в 2010 г. кандидатской диссертации «Рассеянный склероз в Смоленской области: эпидемиология, клинико-психологические особенности, терапия и ее осложнения» установлено, что регион относится к зоне высокого риска развития рассеянного склероза с распространенностью 79,2 и заболеваемостью 5,0 на 1000 человек. Все пациенты с впервые установленным диагнозом рассеянного склероза или при подозрении на него неврологами лечебно-профилактических учреждений региона направляются для консультации на кафедру неврологии и нейрохирургии Смоленского государственного медицинского университета для уточнения диагноза и назначения современной терапии, в том числе в региональном центре рассеянного склероза.

Одной из задач научно-исследовательской работы ассистента Н.Н. Сныткиной является изучение болевых синдромов у больных рассеянным склерозом и проблем фармакоэкономики в этой группе больных.

Доцент кафедры В.В. Сергеев — самый опытный клинический нейрофизиолог университета, активно работает над проблемой электронейрографической диагностики заболеваний периферической нервной системы, оказывая неоценимую помощь врачам неврологам Смоленской областной клинической больницы.

Ассистент Н.Г. Майорова преподаёт неврологию на кафедре более 40 лет, пользуется огромным и заслуженным уважением и любовью студентов. В последнее время курирует процесс подготовки ординаторов кафедры, принимает активное участие в разработках сосудистого направления научно-исследовательских работ.

Доцент Е.И. Хамцова с 2012 г. ведёт Регистр пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией, проводит ежедневный консультативный приём больных с данными нозологиями, уделяя внимание разбору больных, проходящих реабилитацию на клинической базе кафедры — отделения для лечения и ранней реабилитации больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, курируя подготовку студентов по медицинской реабилитации.

Доцент Е.А. Кислякова впервые в Смоленской области внедрила и в течение многих лет применяет современный высокоэффективный метод ботулинотерапии при детском церебральном параличе и других заболеваниях нервной системы, сопровождающихся спастичностью. Прекрасным

примером преемственности поколений на кафедре является её научно-практический союз со старейшим сотрудником кафедры доцентом В.А. Павловым.

Ассистент кафедры к.м.н. С.Ю. Шелякин продолжает, при консультативной поддержке сотрудников ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, разработку терапии тяжёлой черепно-мозговой травмы в условиях региональной больницы скорой медицинской помощи.

Перспективы научных исследований мы видим в оптимальном интеллектуальном составе кафедры: в сочетании опытных и молодых сотрудников, дальнейшем развитии деловых контактов с ведущими отечественными научными институтами и зарубежными неврологическими центрами. Мы убеждены, что сопричастность к своим корням дарит людям счастье...

Анализируя историю развития кафедры, гордимся, что её возглавляли ученики прославленных неврологов мирового уровня, представители Московской и Санкт-Петербургской научных школ: профессор В.М. Верзилов был учеником профессора В.К. Рота (Москва), профессор Г.С. Марголин — ученик профессора М.И. Аствацатурова (Санкт-Петербург). Это благотворно сказалось на становлении и дальнейшем развитии кафедры неврологии и нейрохирургии СГМИ-СГМА-СГМУ. Профессор З.А. Скударнова упрочила научные связи кафедры с НИИ неврологии АМН СССР, Институтом мозга АМН СССР. В докторской диссертации нейрохирурга Н.Е. Воробьёва научными консультантами были профессор С.М. Блинов (Ленинград) и профессор А.А. Артарян (НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко АМН СССР, Москва). Научным консультантом докторской диссертации Н.Н. Масловой стал Председатель Российской противоэпилептической лиги, заслуженный деятель науки, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Г.Н. Авакян. Эту традицию по-своему продолжают ежегодные совместные конференции сотрудников кафедры и ведущих специалистов Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Ярославля, Нижнего Новгорода, Воронежа, соседней Беларуси.

В заключение хочется вспомнить мудрые слова Патриарха Московского и всея Руси Кирилла: «Преподаватель не продавец, предлагающий купить у него некоторые знания, это наставник, который помогает молодым людям найти свой путь в жизни».

Судьба любит подготовленных.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflict of interest.*

*Поступила 26.02.2019  
Принята в печать 15.05.2019*

**Информация об авторах:** Павлов Вячеслав Афанасьевич — к.м.н., доц., каф. неврологии и нейрохирургии СГМУ, Смоленск, Россия;  
Маслова Наталья Николаевна — д.м.н., проф., зав. каф. неврологии и нейрохирургии СГМУ, Смоленск, Россия.



# XI Всероссийский съезд неврологов и IV Конгресс Национальной ассоциации по борьбе с инсультом

15–19 июня 2019 года в Санкт-Петербурге прошли XI Всероссийский съезд неврологов и IV Конгресс Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. В работе Съезда и Конгресса приняли участие более 4000 делегатов, среди которых члены Президиума и Правления Всероссийского общества неврологов, ведущие отечественные и зарубежные неврологи, представители органов здравоохранения, главные внештатные неврологи субъектов Российской Федерации, специалисты в области фундаментальной нейронауки и смежных с неврологией специальностей.

В 2019 году площадкой для проведения этого значимого для отечественной неврологии события был выбран «Экспофорум» — один из крупнейших конгрессно-выставочных центров России.

Программа Съезда и Конгресса включала 3 пленарных заседания, 100 секционных заседаний и симпозиумов, образовательные программы, постерные сессии, клинические сессии, спутниковые симпозиумы и доклады.

Основные направления работы Съезда были связаны с наиболее распространёнными и социально-значимыми заболеваниями нервной системы: инсультом и другими формами сосудистой патологии головного мозга, эпилепсией и рассеянным склерозом. В рамках Съезда и Конгресса обсуждались актуальные проблемы современной сосудистой

неврологии: фундаментальные основы и механизмы развития различных форм цереброваскулярных заболеваний; клинические особенности и диагностика сосудистой патологии нервной системы; реперфузионная терапия; первичная и вторичная профилактика инсульта; современные аспекты организации помощи пациентам с инсультом и др.

Ряд секционных заседаний был посвящен механизмам развития, диагностике, лечению и медико-социальным аспектам эпилепсии и эпилептических синдромов. Большое внимание было уделено современным подходам к ведению пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, а также хирургическому лечению эпилепсии.

Другое важнейшее направление работы Съезда было связано с обсуждением различных аспектов рассеянного склероза (патогенетические механизмы развития и прогрессирования демиелинизирующих заболеваний, новые подходы к диагностике и терапии, безопасность и оценка эффективности новых лекарственных препаратов, организация помощи пациентам и др.).

Значительное место в программе Съезда было отведено нейрореабилитации — одному из наиболее интенсивно развивающихся направлений современной неврологии. В рамках секционных заседаний обсуждались новые технологии нейрореабилитации, особенности реабилитации пациентов



Пленарное заседание, открытие и приветствия.  
Фотограф Дмитрий Многолет





**Коллектив ФГБНУ «Научный центр неврологии» на XI Всероссийском съезде неврологов и IV Конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.  
Фотограф Дмитрий Многолет**

с двигательными и речевыми нарушениями, реабилитация детей и подростков с заболеваниями нервной системы, организация реабилитационной помощи и другие вопросы.

Большое внимание в рамках работы Съезда было уделено когнитивным нарушениям, болезни Паркинсона и другим двигательным расстройствам, детской неврологии и фундаментальным аспектам нейронауки. Отдельные секционные заседания и симпозиумы были посвящены инфекционным заболеваниям нервной системы, головной боли и болевым синдромам, аутоиммунным энцефалитам, боковому амиотрофическому склерозу, заболеваниям периферической нервной системы, неотложной неврологии, хроническим нарушениям сознания, расстройствам сна, головокружению, заболеваниям вегетативной нервной системы и другим актуальным проблемам современной неврологии.

Особое внимание в рамках работы Съезда и Конгресса было уделено разработке и внедрению в клиническую практику инновационных методов лечения и реабилитации, а также правовым и организационным вопросам оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями нервной системы.

Образовательная составляющая Съезда была представлена 25 лекциями, в рамках которых ведущие отечественные специалисты обобщили собственный опыт и последние мировые достижения по наиболее актуальным направлениям современной неврологии.

В рамках постерной сессии было представлено более 300 докладов, отразивших клинический опыт и результаты исследований специалистов из различных регионов Российской Федерации.

Значительный интерес участников вызвали проведенные в заключительный день Съезда клинические сессии на базе 9 ведущих неврологических клиник Санкт-Петербурга, которые были посвящены клиническим разборам пациентов с различными заболеваниями нервной системы.

В работе Съезда и Конгресса активное участие приняли сотрудники ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ

НЦН). Они прочитали более 50 устных докладов по различным направлениям современной фундаментальной и клинической неврологии (моделирование церебральной патологии в эксперименте, сосудистая неврология, двигательные расстройства, демиелинизирующие и нейродегенеративные заболевания, эпилептология, неотложные состояния в неврологии, неинвазивная стимуляция мозга, нейрореабилитация и другие направления).

В рамках пленарного заседания директор ФГБНУ НЦН академик РАН Михаил Александрович Пирадов представил доклад «Болезни мозга, нейропластичность и здоровье нации», в рамках которого подчеркнул актуальность и значимость изучения здорового и больного мозга в современных условиях. В докладе большое внимание было уделено основным направлениям, определяющим прогресс современной фундаментальной и клинической нейронауки, таким как молекулярная и клеточная биология, современные методы нейровизуализации и стимуляции мозга, методы обработки и хранения данных, применение искусственного интеллекта в неврологии.

Сотрудниками ФГБНУ НЦН были организованы симпозиумы, посвященные трансляционной неврологии, приоритетам сосудистой неврологии и боковому амиотрофическому склерозу. Особенно необходимо отметить несколько организованных при участии ФГБНУ НЦН симпозиумов, посвященных хроническим нарушениям сознания (ХНС). В рамках этих симпозиумов обсуждались, в частности, вопросы создания в нашей стране рабочей группы по изучению ХНС, проект унификации терминологии на русском языке для ХНС и перспективы разработки российских клинических рекомендаций по ведению пациентов с ХНС.

XI Всероссийский съезд неврологов и IV Конгресс Национальной ассоциации по борьбе с инсультом стали масштабными и значимыми событиями, которые могут иметь большое значение для совершенствования помощи пациентам с заболеваниями нервной системы.

*Сообщение подготовил И.С. Бакулин.*