

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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)*

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

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

Одинак 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., *акад. РАН, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

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

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

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

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

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

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

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

Annals of Clinical and Experimental Neurology  
Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii

Том 14 № 4 2020  
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: +7 (916) 691-92-65, верстка: А.А. Виноградова, редактор: М.И. Лаптева, технический редактор: С.М. Сосновская.

Адрес издательства: Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4. Тел.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, www.soveropress.ru

Адрес редакции: Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7(499) 740-80-79, e-mail: annaly-nevrologii@neurology.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 при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации 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 неограничен.

**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, 2 к статье В.Ф. Фокина и соавт. (стр. 42, 43).

**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.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

**EXECUTIVE EDITOR**

Gnedovskaya E.V. – PhD (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

**EDITORIAL BOARD**

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.), For. Memb. of RAS, 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)

Pronin 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)

Rüzička 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)

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

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

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

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.), Research Center of Neurology (Moscow, 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 14 No. 4 2020  
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: +7 (916) 691-92-65, makeup manager: A.A. Vinogradova, editor: M.I. Lapteva, technical editor: S.M. Sosnovskaya.

Publishing House: 4<sup>th</sup> Novopodmoskovny Pereulok, 4, Moscow, 125130, Russia. Tel.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, www.sovereignpress.ru

Editorial Office: Russia, 125367 Moscow, Volokolamskoe schosse, 80. Phone: +7(499) 740-80-79, e-mail: annaly-nevrologii@neurology.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 under the Ministry of Science and Higher Education 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, unlimited circulation.

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: 11878 (for one year), 29662 (for six months).

On the front cover: Figure 1, 2 from the article V.F. Fokin et al. (p. 42, 43).

## В номере:

### Оригинальные статьи

#### Клиническая неврология

Нарушения дыхания во сне и качество жизни больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями 5

*Гераскина Л.А., Шарипов Г.Г., Фоякин А.В., Максимова М.Ю.*

*ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия*

Плутаматные биомаркеры в комплексной диагностике острой и хронической ишемии головного мозга 15

*Пономарев Г.В., Вознюк И.А., Идзуми М.А., Скоромец А.А.*

*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия; ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия; ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия*

Взаимосвязь двигательных и когнитивных нарушений при рассеянном склерозе 23

*Минеев К.К., Петров А.М., Вотищева М.В., Столяров И.Д.*

*ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург, Россия*

Спастические параплегии типов 11 и 15 29

*Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжкова О.П., Анисимова И.В., Дадали Е.Л., Демина Н.А., Мишина И.А., Капиев И.В., Антонец А.В., Поляков А.В.*

*ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова», Москва, Россия; ООО «Геномед», Москва, Россия*

Нейросети покоя при когнитивном снижении у больных дисциркуляторной энцефалопатией 39

*Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Ковалов Р.Н., Кротенкова М.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танащян М.М.*

*ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия*

Деафферентационная одонталгия 46

*Максимова М.Ю., Иллариошкин С.Н., Синева Н.А., Пирадов М.А.*

*ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия*

#### Фундаментальная неврология

Прекондиционирование ухабином снижает вызванный компрессионной ишемией головного мозга 54

*неврологический дефицит у крыс*

*Степашук Е.В., Генрихс Е.Е., Исаев Н.К., Новикова С.В., Хаспеков Л.Г.*

*ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия*

Изучение эффектов золпидема и протонов на ГАМК-индуцируемый ток в пирамидных нейронах 61

*гиппокампа в присутствии пенициллина*

*Солнцева Е.И., Буканова Ю.В., Скребицкий В.Г.*

*ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия*

#### Научный обзор

Реабилитация пожилых пациентов с риском падения: значение психофизиологических показателей 66

*и когнитивно-моторных тренировок с применением виртуальной реальности*

*Ключков А.С., Хижникова А.Е., Фукс А.А., Котов-Смоленский А.М., Супонева Н.А., Пирадов М.А.*

*ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия*

Метилирование ДНК при болезни Паркинсона 75

*Яковенко Е.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.*

*ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия*

#### Технологии

Методика ультразвукового исследования плечевого сплетения у взрослых в норме и при нейрогенном 82

*синдроме верхней апертуры*

*Мухамбеталиева И.Х., Дружинина Е.С., Дружинин Д.С.*

*Медицинский центр «Клиника нервно-мышечных болезней», Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия*

#### Клинический разбор

Клинический случай фатальной семейной бессонницы с преходящим положительным ответом 88

*на терапию кортикостероидами*

*Шпилюкова Ю.А., Селивёрстов Ю.А., Нужный Е.П.*

*ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия*

Хирургическое лечение эпилепсии на фоне гамартумы гипоталамуса: клинический случай 96

*Арешкина И.Г., Дмитренко Д.В., Дмитренко А.И., Народова Е.А.*

*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия; КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича», Красноярск, Россия*

## Table of Contents:

### Original articles

#### Clinical neurology

Sleep-disordered breathing and quality of life in patients with chronic cerebrovascular disease <i>Geraskina L.A., Sharipov G.G., Fonyakin A.V., Maksimova M.Yu.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia</i>	5
Glutamate biomarkers in comprehensive diagnostics of acute and chronic brain ischemia <i>Ponomarev G.V., Vozniuk I.A., Izumi M.A., Skoromets A.A.</i> <i>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; Saint Petersburg I.I. Dzhanlidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia; S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia</i>	15
The correlation between motor and cognitive dysfunction in multiple sclerosis <i>Mineev K.K., Petrov A.M., Votintseva M.V., Stolyarov I.D.</i> <i>N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia</i>	23
Spastic paraplegias types 11 and 15 <i>Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P., Anisimova I.V., Dadaly E.L., Dyomina N.A., Mishina I.A., Kanivets I.V., Antonetz A.V., Polyakov A.V.</i> <i>Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia; Genomed LTD, Moscow, Russia</i>	29
Resting-state neural networks in cognitive decline in patients with vascular encephalopathy <i>Fokin V.F., Ponomareva N.V., Kononov R.N., Krotenkova M.V., Medvedev R.B., Lagoda O.V., Tanashyan M.M.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	39
Atypical (deafferentation) odontalgia <i>Maksimova M.Yu., Illarionov S.N., Sineva N.A., Piradov M.A.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia; A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia</i>	46

#### Fundamental neurology

Preconditioning with ouabain reduces the neurological deficit in rats caused by compression-induced cerebral ischemia <i>Stelmashook E.V., Genrikhs E.E., Isaev N.K., Novikova S.V., Khaspekov L.G.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia</i>	54
Effects of zolpidem and protons on GABA-induced current in the hippocampal pyramidal neurons in the presence of penicillin <i>Solntseva E.I., Bukanova Y.V., Skrebitsky V.G.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	61

#### Reviews

Rehabilitation of elderly patients at risk of falling: the value of psychophysiological parameters and cognitive-motor training using virtual reality <i>Klochkov A.S., Khizhnikova A.E., Fuks A.A., Kotov-Smolenskiy A.M., Suponeva N.A., Piradov M.A.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia</i>	66
DNA methylation in Parkinson disease <i>Yakovenko E.V., Fedotova E.Yu., Illarionov S.N.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	75

#### Technologies

Ultrasound imaging of the brachial plexus in healthy adults and those with neurogenic thoracic outlet syndrome <i>Mukhambetalieva I.Kh., Druzhinina E.S., Druzhinin D.S.</i> <i>Medical Center «Clinic of neuromuscular diseases», Moscow, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, Moscow, Russia; Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia</i>	82
--	----

#### Clinical analysis

A clinical case of fatal familial insomnia with a transient positive response to corticosteroids <i>Shpilyukova Yu.A., Seliverstov Yu.A., Nuzhny E.P.</i> <i>Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>	88
Surgical treatment of epilepsy secondary to a hypothalamic hamartoma: a case report <i>Areshkina I.G., Dmitrenko D.V., Dmitrenko A.I., Narodova E.A.</i> <i>Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S. Karpovich, Krasnoyarsk, Russia</i>	96

# Нарушения дыхания во сне и качество жизни больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями

Л.А. Гераскина<sup>1</sup>, Г.Г. Шарипов<sup>2</sup>, А.В. Фонякин<sup>1</sup>, М.Ю. Максимова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

**Введение.** Хронические цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), как правило, сопровождаются снижением качества жизни (КЖ). Одной из возможных причин снижения КЖ являются нарушения дыхания во сне.

**Цель** — оценить частоту нарушения дыхания во сне и КЖ больных хроническими ЦВЗ.

**Материалы и методы.** Обследовано 100 больных (50 мужчин и 50 женщин), средний возраст 65 (58; 74,5) лет. Оценивали когнитивные функции (тест МоСА), эмоционально-аффективные нарушения (Госпитальная шкала тревоги и депрессии, HADS), выраженность дневной сонливости и усталости (Берлинский вопросник риска апноэ во сне). КЖ оценивали на основании вопросника SF-36. Синдром нарушения дыхания во сне (СНДС) верифицировали при кардиореспираторном мониторинге. Рассчитывали индекс апноэ/гипопноэ.

**Результаты.** Среди обследованных пациентов 37 ранее перенесли неинвалидизирующий ишемический инсульт (mRS 0-2), у остальных диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия I–II стадии. В среднем оценка когнитивных нарушений составила 25 (23, 27) баллов, уровень тревоги — 6 (4; 9), депрессии — 6 (3,5; 8), дневной сонливости и усталости — 4 (1,5; 7). КЖ было снижено у большинства пациентов. СНДС зарегистрирован у 82% больных. При множественном сравнении в зависимости от наличия и тяжести нарушений дыхания во сне различий в показателях КЖ не выявлено. У больных с инсультом в анамнезе были выше оценка общего состояния здоровья ( $p = 0,06$ ), психического здоровья ( $p = 0,01$ ) и в целом психологический компонент здоровья ( $p = 0,04$ ). Больные, перенесшие инсульт, были моложе ( $p = 0,02$ ), и у них были менее выражены дневная сонливость и усталость ( $p = 0,007$ ). У женщин по сравнению с мужчинами наблюдалось снижение показателей КЖ. При этом женщины по сравнению с мужчинами были старше ( $p = 0,006$ ), у них был выше уровень тревоги ( $p = 0,0008$ ). Выявлены статистически значимые взаимосвязи различных составляющих КЖ с возрастом, показателями уровня тревоги, депрессии, выраженностью дневной сонливости и усталости, когнитивной дисфункции, но не с индексом апноэ/гипопноэ.

**Заключение.** У больных хроническими ишемическими ЦВЗ и с СНДС снижено КЖ, при этом оценка психического компонента здоровья остается несколько выше, чем физического. Основными факторами, ассоциирующимися со снижением КЖ, являются возраст, женский пол, уровень тревоги и депрессии, синдром дневной усталости и сонливости.

**Ключевые слова:** хронические цереброваскулярные заболевания; нарушения дыхания во сне; качество жизни.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».  
E-mail: neurocor@mail.ru. Гераскина Л.А.

**Для цитирования:** Гераскина Л.А., Шарипов Г.Г., Фонякин А.В., Максимова М.Ю. Нарушения дыхания во сне и качество жизни больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 5–14.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.1

Поступила 18.05.2020 / Принята в печать 08.10.2020

## Sleep-disordered breathing and quality of life in patients with chronic cerebrovascular disease

Lyudmila A. Geraskina<sup>1</sup>, Gairatdzhon G. Sharipov<sup>2</sup>, Andrey V. Fonyakin<sup>1</sup>, Marina Yu. Maksimova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**Introduction.** Chronic cerebrovascular disease (CeVD) is usually accompanied by a decrease in the quality of life (QoL). A possible cause of decreased QoL is sleep-disordered breathing.



**Aim:** to assess the frequency of sleep-related breathing disorders and QoL in patients with chronic CeVD.

**Materials and methods.** The study included 100 patients (50 men and 50 women), with an average age of 65 (58; 74.5) years. Cognitive (MoCA-test) and affective disturbances (HADS), severity of daytime sleepiness and fatigue (the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome) were assessed. QoL was evaluated using the SF-36 health survey. Sleep-disordered breathing (SDB) was verified using cardiorespiratory monitoring. The apnoea/hypopnoea index was also calculated. **Results.** On average, the cognitive impairment score was 25 (23, 27) points; the anxiety level was 6 (4; 9), depression level was 6 (3.5; 8), daytime sleepiness and fatigue were 4 (1.5; 7). QoL was reduced in the majority of patients. SDB was registered in 82% of patients. Multiple comparisons found no differences in QoL scores depending on the presence and severity of sleep-related breathing disorders. Patients with a history of stroke had higher scores for general health ( $p = 0.06$ ), mental health ( $p = 0.01$ ), and overall psychological health ( $p = 0.04$ ). The stroke patients were younger ( $p = 0.02$ ) and experienced less daytime sleepiness and fatigue ( $p = 0.007$ ). Women had lower QoL scores compared to men. At the same time, the women were older than the men ( $p = 0.006$ ) and had higher levels of anxiety ( $p = 0.0008$ ). Statistically significant correlations were found between the various QoL components and age, anxiety and depression levels, severity of daytime sleepiness and fatigue, and cognitive dysfunction, but not the apnoea/hypopnoea index.

**Conclusion.** Patients with chronic ischaemic CeVD and SDB had reduced QoL; however, the mental health component remained slightly higher than the physical component. The main factors associated with a decrease in QoL were age, female gender, anxiety and depression levels, and excessive daytime sleepiness /fatigue.

**Keywords:** chronic cerebrovascular disease; sleep-disordered breathing; quality of life.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: neurocor@mail.ru. Geraskina L.A.

**For citation:** Geraskina L.A., Sharipov G.G., Fonyakin A.V., Maksimova M.Yu. [Sleep-disordered breathing and quality of life in patients with chronic cerebrovascular disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 5–14. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.1

Received 18.05.2020 / Accepted 08.10.2020

## Введение

Распространенность хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) напрямую связана с высокой частотой болезней системы кровообращения в популяции, а также с увеличением продолжительности жизни [1]. Прогрессирование неврологических расстройств, прежде всего двигательных, координаторных нарушений, значительно ухудшает повседневную жизнь пациентов. Когнитивные и эмоционально-аффективные расстройства в меньшей степени влияют на адаптацию и качество жизни (КЖ) больных [2, 3].

КЖ — широкое понятие, характеризующее эффективность всех сторон жизнедеятельности человека. У пациентов с хроническими заболеваниями как физическое состояние, так и психологическая составляющая играют определенную роль в социальной жизни, что определяет КЖ больного. К физическим показателям относятся сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон и отдых; к психологическим — эмоции, мышление, изучение, запоминание, концентрация, самооценка, внешний вид и негативные переживания [4]. Существенное влияние на КЖ пациентов, помимо соматических, неврологических заболеваний, оказывают гендерные, психоэмоциональные различия, социокультурные особенности [5]. Оценка КЖ, наряду с оценкой эффективности профилактических мероприятий, является важным критерием оценки лечения.

Синдром нарушения дыхания во сне (СНДС) в настоящее время рассматривается как доказанный фактор риска серьезных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений — инфаркта миокарда и инсульта [6, 7]. С СНДС также связаны дневная сонливость, усталость, отсутствие концентрации, ухудшение памяти, психологические и аффективные расстройства, которые снижают КЖ и работоспособность [8–10]. Тесная патогенетическая взаимосвязь цереброваскулярных нарушений и СНДС, их фенотипически сходные клинические проявления требуют дополни-

тельных исследований для уточнения ведущих факторов, определяющих КЖ больных. Это особенно важно для совершенствования подходов к лечению пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, у которых доказана эффективность использования CPAP-терапии для снижения сердечно-сосудистого риска, включая фатальные события [11]. Однако целесообразность CPAP-терапии с точки зрения улучшения КЖ не уточнена в связи с многообразием факторов, определяющих его уровень.

**Цель исследования** — оценить частоту нарушения дыхания во сне и КЖ больных с хроническими ЦВЗ.

## Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с хроническими ишемическими ЦВЗ, находившиеся на лечении во 2-м неврологическом отделении ФГБНУ НЦН.

**Критерии включения:**

- больные с хроническими ЦВЗ (дисциркуляторная энцефалопатия I–II стадии, перенесенный ишемический инсульт давностью не менее 6 мес);
- мужчины и женщины, подписавшие информированное согласие.

**Критерии не включения:**

- существенные ограничения самообслуживания в повседневной жизни (оценка по модифицированной шкале Рэнкина  $\geq 3$  балла);
- выраженные когнитивные расстройства (больные, имеющие оценку по шкале Montreal Cognitive Assessment (MoCA)  $< 26$  баллов и нуждающиеся в постороннем уходе);
- афазия;
- острая респираторная патология;
- хронические заболевания легких и дыхательная недостаточность III–IV степени;
- нарушения носового дыхания;

- кардиальные и другие соматические заболевания в стадии обострения либо декомпенсации;
- отказ от участия в исследовании.

В исследование были включены 100 больных (50 мужчин и 50 женщин), средний возраст составил 65 (58; 74,5) лет.

Исследование неврологического статуса включало оценку когнитивных функций пациентов с помощью нейропсихологического теста MoCA. Оценка  $\geq 26$  баллов соответствует норме,  $\leq 25$  баллов — наличию когнитивной дисфункции [12, 13].

Наличие и выраженность эмоционально-аффективных расстройств определяли с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Шкала включает 2 части: оценка уровня тревоги и депрессии. В каждой части по 7 вопросов, в зависимости от ответов высчитывается общая сумма баллов и определяется уровень тревоги и депрессии. Оценка 0–7 баллов соответствует норме, 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 и более баллов — клинически выраженная тревога/депрессия [12, 14].

Для оценки КЖ использовали вопросник SF-36 (The Short Form-36). Вопросник сгруппирован для оценки физического и психологического компонентов здоровья на основании восьми шкал: физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья; жизненная активность; социальное функционирование; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; психическое здоровье. Расчет баллов осуществляли в Интернет-ресурсе в on-line режиме<sup>1</sup>. Диапазон варьирования оценки составляет от 0 до 100%, большая оценка соответствует лучшим показателям КЖ.

Для скрининг-диагностики СНДС использовали Берлинский вопросник риска апноэ во сне, который состоит из 3 категорий:

- 1-я категория оценивает наличие и выраженность храпа, остановки дыхания во сне;
- 2-я категория — наличие и выраженность жалоб на утомленность, усталость сразу после сна, в течение дня (в период бодрствования), склонность к засыпанию при вождении автомобиля;
- 3-я категория — наличие артериальной гипертонии или ожирения [15].

Используя вопросы 2-й категории и суммируя ответы, определяли наличие и тяжесть дневной сонливости и усталости (ДСУ) в период бодрствования. Оценка варьировала от 0 до 8 баллов: 0–1 балл — нет жалоб, 2–4 балла — умеренные нарушения, 5–8 баллов — выраженные нарушения.

Верификация СНДС осуществлялась методом кардиореспираторного мониторинга с использованием регистратора КТ-04-ЗР(М) («ИНКАРТ», СПб). Запись проводилась ночью, с 22:00 до 07:00 ч. Тяжесть СНДС оценивали с помощью индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), который отражает количество событий дыхательных нарушений за 1 ч сна:

- ИАГ  $< 5$  — СНДС отсутствует;
- ИАГ = 5–14 — легкая степень СНДС;

- ИАГ = 15–29 — средняя степень СНДС;
- ИАГ  $\geq 30$  — тяжелая степень СНДС [16].

Статистическую обработку выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, а нескольких независимых групп — по методу Краскела–Уоллиса. При проведении корреляционного анализа применяли критерий Спирмана. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Медицинского института РУДН (Протокол № 27 от 21.12.2017 г.).

## Результаты

В обследованной группе у большинства пациентов имелись артериальная гипертония, атеросклероз брахиоцефальных артерий, у трети пациентов выявлены стабильные формы ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения 1–2 функционального класса, постинфарктный кардиосклероз), у 19 больных — сахарный диабет (табл. 1). Ранее острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли 37 пациентов, в том числе в бассейне правой средней мозговой артерии — 15 человек, левой средней мозговой артерии — 14, вертебрально-базиллярной системе — 8. На момент исследования они не нуждались в посторонней помощи (неинвалидизирующий инсульт). Неврологическая симптоматика была представлена легкими-умеренными пирамидными симптомами (легкий парез недоминантной руки в виде преимущественно замедления темпа движений, анизорефлексия, патологические сгибательные и разгибательные стопные рефлексы), нарушениями равновесия и координации (пошатывание в пробе Ромберга, промахивание, интенционное дрожание при координаторных пробах), экстрапирамидными расстройствами (негрубое повышение мышечного тонуса по пластическому типу, легкие проявления гипомимии). Оценка повседневного функционирования по шкале Рэнкина соответствовала 0–2 баллам. В среднем оценка когнитивных функций по тесту MoCA составила 25 (23; 27) баллов, у 52% больных оценка была менее 26 баллов, что соответствует снижению когнитивных функций. Результаты оценки эмоционально-аффективных нарушений (шкала HADS) и выраженность симптомов ДСУ по данным Берлинского вопросника представлены в табл. 1.

При кардиореспираторном мониторинге СНДС зарегистрирован у 82% больных, у всех по типу обструктивного апноэ. В среднем величина ИАГ составила 13 (8; 21). СНДС легкой степени выявлен у 37% больных, средней — у 33% и тяжелой — у 12%.

Результаты тестирования с помощью SF-36 свидетельствовали о снижении КЖ у большинства пациентов практически по всем шкалам (см. табл. 1). Только по 5 шкалам среднее значение параметров превышало 50%. В целом уровень психологического компонента здоровья был выше, чем физического. При множественном сравнении групп больных в зависимости от наличия и тяжести СНДС (метод Краскела–Уоллиса) различий в показателях КЖ не выявлено (табл. 2). При попарном сравнении (метод Манна–Уитни) обнаружены статистически значимые различия отдельных показателей: в группе с умеренным СНДС социальное

<sup>1</sup> URL: [https://www.rang.org/health-care/surveys\\_tools/mos/36-item-short-form.html](https://www.rang.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html)

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. General patient characteristics

Характеристика Characteristic	Показатель Parameter
Возраст, лет Age, years	65 (58; 74,5)
Мужчины/женщины Men/women	50/50
Артериальная гипертензия 2–3 степени, число больных, % Grade 2–3 arterial hypertension, number of patients, %	83
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, число больных, % Brachiocephalic atherosclerosis, number of patients, %	94
Хроническая сердечная недостаточность I–II стадии, число больных, % Stage I–II chronic heart failure, number of patients, %	54
Сахарный диабет, число больных, % Diabetes mellitus, number of patients, %	19
Ишемическая болезнь сердца, число больных, % Ischaemic heart disease, number of patients, %	31
в том числе постинфарктный кардиосклероз including post-infarction cardiosclerosis	7
Ишемический инсульт в анамнезе, число больных, % History of ischaemic stroke, number of patients, %	37
Оценка по шкале MoCA, балл MoCA score, points	25 (23; 27)
Снижение когнитивных функций, число больных, % Reduced cognitive function, number of patients, %	52
Оценка по шкале HADS HADS score	
Уровень тревоги, балл Anxiety level, points	6 (4; 9)
Субклинически выраженная тревога, число больных, % Subclinical anxiety, number of patients, %	22
Клинически выраженная тревога, число больных, % Clinical anxiety, number of patients, %	17
Уровень депрессии, балл Depression level, points	6 (3,5; 8)
Субклинически выраженная депрессия, число больных, % Subclinical depression, number of patients, %	24
Клинически выраженная депрессия, число больных, % Clinical depression, number of patients, %	5
ДСУ, балл Daytime sleepiness/fatigue, points	4 (1,5; 7)
Выраженная ДСУ, число больных, % Severe daytime sleepiness/fatigue, number of patients, %	44
Умеренная ДСУ, число больных, % Moderate daytime sleepiness/fatigue, number of patients, %	31
SF-36, балл SF-36, points	
физический компонент здоровья physical health component	38,18 (30,7; 46,1)
физическое функционирование physical functioning	57 (40; 77,5)
ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием role-physical functioning	27 (0; 50)



Характеристика Characteristic	Показатель Parameter
интенсивность боли bodily pain	59 (41; 77)
общее состояние здоровья general health	50 (40; 60)
психологический компонент здоровья psychological health component	42,65 (35,8; 51,4)
жизненная активность vitality	50 (35; 65)
социальное функционирование social functioning	59 (37,5; 75)
ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием role-emotional functioning	49 (0; 100)
психическое здоровье mental health	58 (50; 68)

Таблица 2. Показатели КЖ в зависимости от степени тяжести СНДС [Me (25%; 75%)]

Table 2. Parameters of quality of life depending on sleep disordered breathing severity [Me (25%; 75%)]

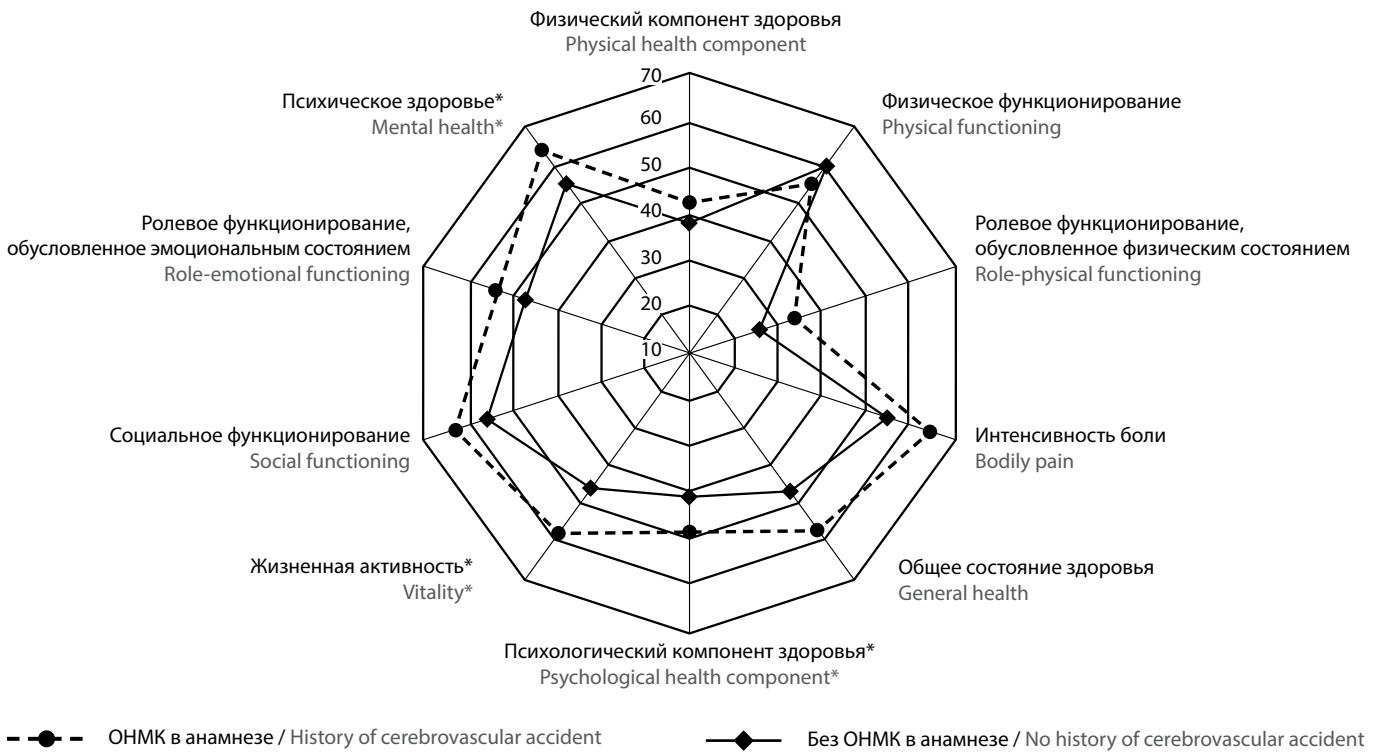
Показатель SF-36 SF-36 parameter	Значение показателей в группах с СНДС различной тяжести, % Parameter values in groups with different SDB severity, %			
	без СНДС without SDB	легкая mild	средняя moderate	тяжелая severe
<i>n</i>	17	32	23	8
Физический компонент здоровья Physical health component	37,97 (30,5; 43,3)	38,83 (30; 48,1)	36,85 (31; 42,7)	39,85 (28; 48,2)
Физическое функционирование Physical functioning	61 (50; 75)	59 (40; 77)	52 (30; 70)	57 (22; 87)
Роловое функционирование, обусловленное физическим состоянием Role-physical functioning	26 (0; 50)	28 (0; 50)	25 (0; 25)	28 (0; 62)
Интенсивность боли Bodily pain	56 (41; 74)	58 (36; 90)	57 (41; 74)	72 (52; 100)
Общее состояние здоровья General health	49 (40; 55)	53 (40; 64)	48 (40; 57)	52 (40; 62)
Психологический компонент здоровья Psychological health component	41,50 (35,3; 49,7)	43,17 (38,7; 52,1)	43,24 (38; 47,4)	41,37 (32,5; 52,7)
Жизненная активность Vitality	46 (35; 55)	52 (35; 67,5)	52 (45; 65)	47 (22; 65)
Социальное функционирование Social functioning	48 (37; 62)	62 (37,5; 87,5)	65 (50; 75)*	48 (19; 75)
Роловое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием Role-emotional functioning	47 (33,3; 66,6)	46 (0; 100)	49 (0; 100)	63 (0; 100)
Психическое здоровье Mental health	63 (52; 76)	60 (56; 72)	54 (40; 60)**	55 (38; 68)

Примечание. \* $p = 0,03$  по сравнению с группой без СНДС; \*\* $p = 0,037$  по сравнению с группой легкой степени тяжести СНДС.

Note. \* $p = 0.03$  compared to the group without SDB; \*\* $p = 0.037$  compared to the group with mild SDB.

функционирование было выше по сравнению с их отсутствием ( $p = 0,03$ ), а показатель «психическое здоровье» — ниже, чем в группе с легким СНДС ( $p = 0,037$ ). При сравнении групп больных с отсутствием/легким СНДС (ИАГ = 0–14) и умеренным/тяжелым СНДС (ИАГ  $\geq 15$ ) отмечено различие в показателе «психическое здоровье»: 60 (52; 72) и 56 (40; 64), соответственно ( $p = 0,037$ ).

Наиболее низкие показатели КЖ отмечены по характеристике «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», что может быть связано с имеющимися у пациентов неврологическими расстройствами, прежде всего двигательными и координаторными. Однако в нашей группе больных не выявлено различий в показателях физического компонента здоровья в зависимости от ранее пере-



**Рис. 1. КЖ больных в зависимости от наличия ОНМК в анамнезе.**  
\* $p < 0,05$  по сравнению с обследованными без ОНМК.

**Fig. 1. Patient quality of life depending on a history of cerebrovascular accident.**  
\* $p < 0.05$  compared to subjects without cerebrovascular accident.



**Рис. 2. КЖ у мужчин и женщин.**  
\* $p < 0,05$  по сравнению с женщинами.

**Figure 2. Quality of life in men and women.**  
\* $p < 0.05$  compared to women.

Таблица 3. Факторы, влияющие на КЖ больных с ЦВЗ и СНДС (корреляционный анализ по Спирмену)

Table 3. Factors affecting QoL in patients with cerebrovascular disease and sleep disordered breathing (Spearman's correlation test)

Показатель SF-36 SF-36 parameter	Возраст Age	Тревога, балл Anxiety, score	Депрессия, балл Depression, score	MoCA, балл MoCA, score	ДСУ, балл Daytime sleepiness/ fatigue, score
Физический компонент здоровья Physical health component					$R = -0,242$ $p = 0,030$
Физическое функционирование Physical functioning	$R = -0,221$ $p = 0,047$			$R = 0,253$ $p = 0,023$	
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием Role-physical functioning					
Интенсивность боли Bodily pain					$R = -0,268$ $p = 0,015$
Общее состояние здоровья General health	$R = -0,308$ $p = 0,005$	$R = -0,251$ $p = 0,028$	$R = -0,279$ $p = 0,014$		$R = -0,36$ $p = 0,001$
Психологический компонент здоровья Psychological health component		$R = -0,455$ $p = 0,00003$	$R = -0,363$ $p = 0,001$		$R = -0,302$ $p = 0,006$
Жизненная активность Vitality	$R = -0,232$ $p = 0,038$	$R = -0,298$ $p = 0,008$	$R = -0,398$ $p = 0,0003$		$R = -0,42$ $p = 0,0001$
Социальное функционирование Social functioning		$R = -0,241$ $p = 0,035$	$R = -0,290$ $p = 0,011$		$R = -0,327$ $p = 0,003$
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием Role-emotional functioning		$R = -0,436$ $p = 0,00008$	$R = -0,247$ $p = 0,031$		
Психическое здоровье Mental health		$R = -0,408$ $p = 0,0002$	$R = -0,325$ $p = 0,004$		$R = -0,402$ $p = 0,0002$

несенного инсульта (рис. 1). Более того у больных с ОНМК в анамнезе по сравнению с остальными были выше оценка общего состояния здоровья [55 (40; 67) и 47 (35; 57) соответственно;  $p = 0,06$ ], показатели психического здоровья [63 (56; 72) и 55 (44; 68);  $p = 0,01$ ] и в целом психологический компонент здоровья [45,5 (40,3; 53,3) и 41 (34,8; 49);  $p = 0,04$ ]. Вместе с тем необходимо уточнить, что больные с ОНМК в анамнезе были моложе [60,5 (57; 70) и 66 (61; 76) лет,  $p = 0,02$ ] и у них была менее выражена ДСУ [2 (0; 5) и 4,5 (3; 8) балла;  $p = 0,007$ ]. По другим характеристикам анализируемые подгруппы пациентов не различались.

Гендерные различия, согласно данным литературы, оказывают существенное влияние на оценку КЖ [17]. В нашем исследовании у женщин по сравнению с мужчинами наблюдалось статистически значимое снижение показателей КЖ в разделе «физический компонент здоровья» и в шкалах «жизненная активность» и «психическое здоровье» из раздела «психологический компонент здоровья» (рис. 2). При этом женщины по сравнению с мужчинами были старше [69,5 (61; 75) и 60,5 (54; 70) года;  $p = 0,006$ ] и у них был выше уровень тревоги [8 (5; 10) и 5 (3; 8) баллов;  $p = 0,0008$ ]. Других различий между указанными подгруппами не выявлено.

При корреляционном анализе выявлены статистически значимые взаимосвязи различных составляющих КЖ с возрастом, показателями уровня тревоги, депрессии, выраженностью ДСУ, когнитивной дисфункции, но не с величиной ИАГ (табл. 3). Также следует подчеркнуть, что выраженность ДСУ не коррелировала с величиной ИАГ, т.е. с наличием и тяжестью СНДС ( $p = 0,48$ ).

## Обсуждение

В нашем исследовании СНДС выявлен у 82% пациентов с хроническими ишемическими ЦВЗ, что существенно чаще, чем в общей популяции [18]. С одной стороны, это связано с наличием множественных факторов риска синдрома обструктивного апноэ сна, с другой — с имеющимися структурными церебральными изменениями, соответствующими как ранее перенесенным ОНМК, так и хронической прогрессирующей ангиоэнцефалопатии на фоне атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета [19, 20].

С нарушением дыхания во сне ассоциируются не только повышенная сердечно-сосудистая заболеваемость, смертность, но и снижение КЖ. Помимо дневной сонливости, ухудшение КЖ связано с такими сопутствующими СНДС проявлениями, как раздражительность, снижение концентрации внимания, ухудшение памяти. Ощущение недостатка энергии и депрессивные синдромы тоже ухудшают КЖ больных [8, 9]. По данным литературы, преимущественное снижение КЖ по сравнению с контрольной группой выявляется при СНДС средней и тяжелой степени тяжести [21, 22], хотя некоторые исследователи полагают, что снижение КЖ больных с СНДС не связано с тяжестью заболевания [23, 24]. В нашем исследовании показатели КЖ больных хроническими ЦВЗ были отчетливо снижены, однако убедительной связи их с наличием СНДС, в том числе СНДС различной степени тяжести, не выявлено. Только отдельные характеристики КЖ обнаружили разнонаправленные изменения в группе с умеренным СНДС. Мы полагаем, что это, с одной стороны,

обусловлено влиянием множества факторов, а с другой — может быть связано с выборкой пациентов, т.к. сравнение выполнено не с контрольной группой, а среди пациентов с хроническими ЦВЗ, имеющих различные неврологические нарушения, и, кроме того, 37% из них ранее перенесли ишемический инсульт.

ОНМК в анамнезе является важным самостоятельным фактором, определяющим КЖ [5]. Установлено, что предикторами снижения КЖ больных после инсульта являются возраст, женский пол, уровень образования и социально-экономический статус [25]. Вместе с тем у пациентов, перенесших инсульт, в процессе реабилитации в течение 6 мес отмечено улучшение показателей различных составляющих КЖ, что также зависит от факторов, перечисленных выше [26, 27]. В нашем исследовании ранее перенесенное ОНМК не сопровождалось дополнительным снижением КЖ больных, возможно, ввиду того, что инсульт был неинвалидизирующим, и наши больные не нуждались в посторонней помощи. Кроме того, пациенты, перенесшие ОНМК, были моложе, а возраст является одним из наиболее значимых факторов, определяющих КЖ. Эта взаимосвязь подтверждена и в нашем исследовании. По данным корреляционного анализа, наибольшее влияние возраст оказывает на физическое функционирование, общее состояние здоровья и жизненную активность. При этом у больных с ОНМК в анамнезе показатели, характеризующие психический компонент КЖ, были выше ( $p = 0,04$ ), чем в группе без ОНМК, что может отражать эффективность реабилитационных программ и их корректирующее влияние на нейропсихологический статус.

В нашем исследовании выявлено, что КЖ больных с ЦВЗ тесно связано с уровнем тревоги и депрессии и жалобами на ДСУ, а также с гендерными различиями. По данным литературы, женщины с синдромом обструктивного апноэ сна чаще сообщают об ухудшении КЖ. Они чаще жалуются на расстройство настроения, дневную усталость, снижение качества сна [28, 29]. Мы обнаружили у женщин снижение КЖ в физическом компоненте ( $p = 0,0005$ ), а также со стороны жизненной активности ( $p = 0,009$ ) и психического здоровья ( $p = 0,03$ ), характеризующих психологический компонент здоровья. Во многом это связано с тем, что в нашем исследовании женщины были старше ( $p = 0,006$ ) мужчин и уровень тревоги у них был выше ( $p = 0,008$ ), чем у мужчин.

При ЦВЗ аффективные нарушения оказывают влияние, в основном, на психологический компонент КЖ [30], что отмечено и в нашей работе: взаимосвязь уровня тревоги и депрессии выявлена со всеми показателями, характеризующими психологический профиль, а также с общим состоянием здоровья, относящимся к физическому компоненту. Следует подчеркнуть, что при ЦВЗ аффективные расстройства напрямую обусловлены органическим заболеванием головного мозга [31, 32]. Это подтверждается также прямой корреляцией оценки физического функционирования (один из показателей физического компонента КЖ) с сохранностью когнитивного статуса.

Отдельного рассмотрения заслуживает взаимосвязь выраженности ДСУ и КЖ больных с хроническими ЦВЗ и СНДС. В нашем исследовании выраженность ДСУ отрицательно коррелировала с физическим ( $R = -0,24$ ;  $p = 0,03$ ) и психологическим ( $R = -0,30$ ;  $p = 0,006$ ) компонентами КЖ. Ранее с помощью многофакторного анализа было показа-

но, что негативное влияние СНДС на КЖ связано именно с наличием дневной сонливости [33]. Однако имеются работы, в которых не обнаружено однозначной связи дневной сонливости с СНДС. Одним из объяснений этого несоответствия может быть определенная неточность в описании субъективных ощущений пациентами, когда чрезмерная усталость, утомляемость описываются термином «сонливость» [34, 35]. В частности, по мнению исследователей, дневная сонливость по-разному воспринимается и оценивается мужчинами и женщинами. Так, женщины чаще считают себя более тревожными и депрессивными, но реже сообщают о дневной сонливости [36].

В нашем исследовании у больных ЦВЗ также отмечено отсутствие взаимосвязи ДСУ с наличием и тяжестью СНДС (по величине ИАГ). Однако следует уточнить, что мы оценивали не собственно дневную сонливость, а ее сочетание с усталостью, утомляемостью в период бодрствования, т.е. совокупный показатель. Отсутствие корреляции показателей ДСУ и ИАГ свидетельствует не столько об отсутствии воздействия СНДС, сколько о наличии других, более значимых факторов, оказывающих влияние на функционирование больного.

Перенесенный инсульт, даже не приведший к тяжелой инвалидизации, может сопровождаться ухудшением физической выносливости, ощущением усталости, утомляемостью, которые напрямую связаны с сонливостью и снижением КЖ [37, 38]. Синдром постинсультной усталости и утомляемости является распространенным состоянием, к развитию которого предрасполагают физические факторы (снижение функциональных возможностей, различные коморбидные заболевания, прием некоторых медикаментов, нарушения сна, питания), нейропсихологические нарушения (когнитивные, аффективные), также обсуждается роль структурных и перфузионных изменений определенных отделов головного мозга [38]. При клинико-нейровизуализационных сопоставлениях установлено, что субкортикальные инфаркты ассоциируются с развитием синдрома физической постинсультной усталости, инфратенториальные инфаркты — предиктор развития глобальной постинсультной усталости (физикальной, ментальной, мотивационной), тогда как выраженность лейкоареоза (гиперинтенсивности белого вещества) — фактор риска развития преимущественно синдрома ментальной, психологической постинсультной усталости [39].

Клинические проявления хронических ишемических ЦВЗ включают двигательные, координаторные, когнитивные нарушения, в различной степени ограничивающие повседневную жизнедеятельность. При этом структурные и перфузионные церебральные изменения могут быть как следствием ранее перенесенных ОНМК, так и асимптомными, обусловленными наличием основных сосудистых заболеваний — атеросклероза и артериальной гипертензии, и представлены не только лакунарными инфарктами, но и гиперинтенсивностью белого вещества, атрофическими изменениями. С другой стороны, физическая утомляемость, общая слабость являются нередкими жалобами у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в частности, при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Учитывая коморбидность обследованных пациентов, мы полагаем, что именно совокупность цереброваскулярной и соматической патологии оказала влияние на выраженность жалоб на ДСУ и отсутствие ее значимой взаимосвязи с СНДС.

## Заключение

У больных хроническими ишемическими ЦВЗ и СНДС выявлено снижение показателей большинства характеристик, отражающих КЖ, при этом оценка психи-

ческого компонента остается несколько выше, чем физического компонента здоровья. Основными факторами, ассоциирующимися со снижением КЖ, являются возраст, женский пол, уровень тревоги и депрессии, синдром ДСУ.

## Список литературы

1. Калдыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. М., 2013. 232 с.
2. Зоткина М.Н., Жаднов В.А. Анализ качества жизни у больных цереброваскулярными заболеваниями. *Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие* 2016; (1): 69–77.
3. Ковальчук В.В., Скоромец А.А., Баранцевич Е.Р. и др. Возможные пути нормализации когнитивных функций и психоэмоционального состояния, а также улучшения качества жизни у пациентов после инсульта. *Нервные болезни* 2017; (1): 32–40.
4. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. *World Health Forum* 1996; 17: 354–356. PMID: 9060228.
5. Dabrowska-Bender M., Milewska M., Gołabek A. et al. The impact of ischemic cerebral stroke on the quality of life of patients based on clinical, social, and psychoemotional factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26: 101–107. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.036. PMID: 27746082.
6. Магомедова Н.М., Голухова Е.З. Слип-апноэ и сердечно-сосудистые риски. *Креативная кардиология* 2016; 10(3): 210–219. DOI: 10.15275/kreat-kard.2016.03.03.
7. Bradley T.D., Floras J.S. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373: 82–93. DOI:10.1016/S0140-6736(08)G1622-0. PMID: 19101028.
8. Cheshire K., Engleman H., Deary I. et al. Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch Intern Med* 1992; 152: 538–541. PMID: 1546916.
9. Teran-Santos J., Jimenez-Gomez A., Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999; 340: 847–851. DOI: 10.1056/NEJM199903183401104. PMID: 10080847.
10. Sforza E., Janssens J.P., Rochat T., Ibanez V. Determinants of altered quality of life in patients with sleep-related breathing disorders. *Eur Respir J* 2003; 21: 682–687. DOI: 10.1183/09031936.03.00087303. PMID: 12762357.
11. Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J.Jr. et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263–276. PMID: 19960649.
12. Нейропсихологические тесты и шкалы. Сборник. М., 2017. 78 с.
13. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian 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.
14. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. PMID: 6880820.
15. Netzer N.C., Stoohs R.A., Netzer C.M. et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131: 485–491. DOI: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002. PMID: 10507956.
16. Berry R.B., Budhiraja R., Gottlieb D.J. et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597–619. DOI: 10.5664/jcsm.2172. PMID: 23066376.
17. Greenberg-Dotan S., Reuveni H., Simon-Tuval T. et al. Gender differences in morbidity and health care utilization among adult obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 2007; 30: 1173–1180. DOI: 10.1093/sleep/30.9.1173. PMID: 17910389.
18. Gottlieb D.J., Punjabi N.M. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review. *JAMA* 2020; 323: 1389–1400. DOI: 10.1001/jama.2020.3514. PMID: 32286648.
19. Johnson K.G., Johnson D.C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J of Clin Sleep Med* 2010; 6: 131–137. PMID: 20411688.
20. Owens R.L., Eckert D.J., Yeh S.Y., Malhotra A. Upper airway function in the pathogenesis of obstructive sleep apnea: a review of the current literature. *Curr Opin in Pulm Med* 2008; 14: 519–524. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283130f66. PMID: 18812828.
21. Lopes C., Esteves A.M., Bittencourt L.R.A. et al. Relationship between the quality of life and the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41: 908–913. DOI: 10.1590/s0100-879x2008005000036. PMID: 18820762.
22. Karkoulias K., Lykouras D., Sampsonas F. et al. The impact of obstructive sleep apnea syndrome severity on physical performance and mental health.

## References

1. Kadykov A.S., Manvelov L.S., Shakhparonova N.V. [Chronic vascular diseases of the brain]. Moscow, 2013. 232 p. (In Russ.)
2. Zotkina M.N., Zhadnov V.A. [Analysis of the quality of life in patients with cerebrovascular diseases]. *Lichnost' v menyayushchemsya mire: zdorov'ye, adaptatsiya, razvitiye* 2016; (1): 69–77. (In Russ.)
3. Kovalchuk V.V., Skoromets A.A., Barantsevich E.R. et al. [Possible ways to normalize cognitive functions and psycho-emotional state, as well as improve the quality of life in patients after a stroke]. *Nervnyye bolezni* 2017; (1): 32–40. (In Russ.)
4. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. *World Health Forum* 1996; 17: 354–356. PMID: 9060228.
5. Dabrowska-Bender M., Milewska M., Gołabek A. et al. The impact of ischemic cerebral stroke on the quality of life of patients based on clinical, social, and psychoemotional factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26: 101–107. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.036. PMID: 27746082.
6. Magomedova N.M., Golukhova E.Z. [Sleep apnea and cardiovascular risks]. *Kreativnaya kardiologiya* 2016; 10(3): 210–219. DOI: 10.15275/kreat-kard.2016.03.03. (In Russ.)
7. Bradley T.D., Floras J.S. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373: 82–93. DOI:10.1016/S0140-6736(08)G1622-0. PMID: 19101028.
8. Cheshire K., Engleman H., Deary I. et al. Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch Intern Med* 1992; 152: 538–541. PMID: 1546916.
9. Teran-Santos J., Jimenez-Gomez A., Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999; 340: 847–851. DOI: 10.1056/NEJM199903183401104. PMID: 10080847.
10. Sforza E., Janssens J.P., Rochat T., Ibanez V. Determinants of altered quality of life in patients with sleep-related breathing disorders. *Eur Respir J* 2003; 21: 682–687. DOI: 10.1183/09031936.03.00087303. PMID: 12762357.
11. Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J.Jr. et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263–276. PMID: 19960649.
12. Neuropsychological tests and scales. Collection. Moscow, 2017. 78 p. (In Russ.)
13. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian 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.
14. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. PMID: 6880820.
15. Netzer N.C., Stoohs R.A., Netzer C.M. et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131: 485–491. DOI: 10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002. PMID: 10507956.
16. Berry R.B., Budhiraja R., Gottlieb D.J. et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597–619. DOI: 10.5664/jcsm.2172. PMID: 23066376.
17. Greenberg-Dotan S., Reuveni H., Simon-Tuval T. et al. Gender differences in morbidity and health care utilization among adult obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 2007; 30: 1173–1180. DOI: 10.1093/sleep/30.9.1173. PMID: 17910389.
18. Gottlieb D.J., Punjabi N.M. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review. *JAMA* 2020; 323: 1389–1400. DOI: 10.1001/jama.2020.3514. PMID: 32286648.
19. Johnson K.G., Johnson D.C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J of Clin Sleep Med* 2010; 6: 131–137. PMID: 20411688.
20. Owens R.L., Eckert D.J., Yeh S.Y., Malhotra A. Upper airway function in the pathogenesis of obstructive sleep apnea: a review of the current literature. *Curr Opin in Pulm Med* 2008; 14: 519–524. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283130f66. PMID: 18812828.
21. Lopes C., Esteves A.M., Bittencourt L.R.A. et al. Relationship between the quality of life and the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41: 908–913. DOI: 10.1590/s0100-879x2008005000036. PMID: 18820762.
22. Karkoulias K., Lykouras D., Sampsonas F. et al. The impact of obstructive sleep apnea syndrome severity on physical performance and mental health.

The use of SF-36 questionnaire in sleep apnea. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 531–536. PMID: 23467954.

23. Dutt N., Janmeja A.K., Mohapatra P.R. et al. Quality of life impairment in patients of obstructive sleep apnea and its relation with the severity of disease. *Lung India* 2013; 30: 289–294. DOI: 10.4103/0970-2113.120603. PMID: 24339485.

24. Martinez-Garcia M.A., Soler-Cataluna J.J., Roman-Sanchez P. et al. Obstructive sleep apnea has little impact on quality of life in the elderly. *Sleep Med* 2009; 10: 104–111. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.11.009. PMID: 18207454.

25. Wang R., Langhammer B. Predictors of quality of life for chronic stroke survivors in relation to cultural differences: a literature review. *Scand J Caring Sci* 2018; 32: 502–514. DOI: 10.1111/scs.12533. PMID: 28949412.

26. van Mierlo M.L., van Heugten C.M., Post W.M. et al. Quality of life during the first two years post stroke: The Restore4Stroke Cohort Study. *Cerebrovasc Dis* 2016; 41: 19–26. DOI: 10.1159/000441197. PMID: 26580841.

27. Froes K.S. dos S.O., Valdes M.T.M., Lopes D. de P.L. e O., da Silva C.E.P. Factors associated with health-related quality of life for adults with stroke sequelae. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69: 371–376. DOI: 10.1590/s0004-282x2011000300020. PMID: 21625768.

28. Macey P.M., Kumar R., Yan-Go F.L. et al. Sex differences in white matter alterations accompanying obstructive sleep apnea. *Sleep* 2012; 35: 1603–1613. DOI: 10.5665/sleep.2228. PMID: 23204603.

29. Sampaio R., Pereira M.G., Winck J.C. Psychological morbidity, illness representations, and quality of life in female and male patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychol Health Med* 2012; 17: 136–149. DOI: 10.1080/13548506.2011.579986. PMID: 21745022.

30. Авров М.В. Качество жизни пациентов с хроническим ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017; 117(4): 56–58. DOI: 10.17116/jnevro20171174156-58. PMID: 28617380.

31. Шахпаронова Н.В., Кадьков А.С. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. Вопросы диагностики и лечения. *Нервные болезни* 2015; (3): 29–35.

32. Krishnan K.R.R., Hays J.C., Blazer D.G. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 497–501. DOI: 10.1176/ajp.154.4.497. PMID: 9090336.

33. Silva G.E., Goodwin J.L., Vana K.D., Quan S.F. Obstructive Sleep Apnea and Quality of Life: comparison of the SAQLI, FOSQ and SF-36 questionnaires. *Southwest J Pulm Crit Care* 2016; 13: 137–149. DOI: 10.13175/swjpc082-16. PMID: 27738560.

34. Chervin R.D. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 372–379. DOI: 10.1378/chest.1182.372. PMID: 10936127.

35. Tamanna S., Geraci S.A. Major sleep disorders among women: (women's health series). *South Med J* 2013; 106: 470–478. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3182a15af5. PMID: 23912143.

36. Appleton S., Gill T., Taylor A. et al. Influence of gender on associations of obstructive sleep apnea symptoms with chronic conditions and quality of life. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: 930. DOI: 10.3390/ijerph15050930. PMID: 29735909.

37. Duncan F., Lewis S.J., Greig C.A. et al. Exploratory longitudinal cohort study of associations of fatigue after stroke. *Stroke* 2015; 46: 1052–1058. DOI: 10.1161/strokeaha.114.008079. PMID: 25677595.

38. Choi-Kwon S., Kim J.S. Poststroke fatigue: an emerging, critical issue in stroke medicine. *Int J Stroke* 2011; 6: 328–336. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00624.x. PMID: 21745344.

39. Delva M., Delva I. Neuroimaging characteristics and post-stroke fatigue within the first 6 months after ischemic strokes. *Georgian Med News* 2017; (271): 91–95. PMID: 29099708.

## Информация об авторах

**Гераскина Людмила Александровна** — д.м.н., в.н.с. лаб. кардионеврологии 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1253-1082>

**Шарипов Гаиратджон Гурфович** — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9640-0900>

**Фонякин Андрей Викторович** — д.м.н., проф., в.н.с., рук. лаб. кардионеврологии 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5452-2152>

**Максимова Марина Юрьевна** — д.м.н., проф., зав. 2-м неврологическим отделением ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

The use of SF-36 questionnaire in sleep apnea. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 531–536. PMID: 23467954.

23. Dutt N., Janmeja A.K., Mohapatra P.R. et al. Quality of life impairment in patients of obstructive sleep apnea and its relation with the severity of disease. *Lung India* 2013; 30: 289–294. DOI: 10.4103/0970-2113.120603. PMID: 24339485.

24. Martinez-Garcia M.A., Soler-Cataluna J.J., Roman-Sanchez P. et al. Obstructive sleep apnea has little impact on quality of life in the elderly. *Sleep Med* 2009; 10: 104–111. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.11.009. PMID: 18207454.

25. Wang R., Langhammer B. Predictors of quality of life for chronic stroke survivors in relation to cultural differences: a literature review. *Scand J Caring Sci* 2018; 32: 502–514. DOI: 10.1111/scs.12533. PMID: 28949412.

26. van Mierlo M.L., van Heugten C.M., Post W.M. et al. Quality of life during the first two years post stroke: The Restore4Stroke Cohort Study. *Cerebrovasc Dis* 2016; 41: 19–26. DOI: 10.1159/000441197. PMID: 26580841.

27. Froes K.S. dos S.O., Valdes M.T.M., Lopes D. de P.L. e O., da Silva C.E.P. Factors associated with health-related quality of life for adults with stroke sequelae. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69: 371–376. DOI: 10.1590/s0004-282x2011000300020. PMID: 21625768.

28. Macey P.M., Kumar R., Yan-Go F.L. et al. Sex differences in white matter alterations accompanying obstructive sleep apnea. *Sleep* 2012; 35: 1603–1613. DOI: 10.5665/sleep.2228. PMID: 23204603.

29. Sampaio R., Pereira M.G., Winck J.C. Psychological morbidity, illness representations, and quality of life in female and male patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychol Health Med* 2012; 17: 136–149. DOI: 10.1080/13548506.2011.579986. PMID: 21745022.

30. Авров М.В. Качество жизни для пациентов с хронической церебральной ишемией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017; 117(4): 56–58. DOI: 10.17116/jnevro20171174156-58. PMID: 28617380. (In Russ.)

31. Шахпаронова Н.В., Кадьков А.С. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. Вопросы диагностики и лечения. *Нервные болезни* 2015; (3): 29–35. (In Russ.)

32. Krishnan K.R.R., Hays J.C., Blazer D.G. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 497–501. DOI: 10.1176/ajp.154.4.497. PMID: 9090336.

33. Silva G.E., Goodwin J.L., Vana K.D., Quan S.F. Obstructive Sleep Apnea and Quality of Life: comparison of the SAQLI, FOSQ and SF-36 questionnaires. *Southwest J Pulm Crit Care* 2016; 13: 137–149. DOI: 10.13175/swjpc082-16. PMID: 27738560.

34. Chervin R.D. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 372–379. DOI: 10.1378/chest.1182.372. PMID: 10936127.

35. Tamanna S., Geraci S.A. Major sleep disorders among women: (women's health series). *South Med J* 2013; 106: 470–478. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3182a15af5. PMID: 23912143.

36. Appleton S., Gill T., Taylor A. et al. Influence of gender on associations of obstructive sleep apnea symptoms with chronic conditions and quality of life. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: 930. DOI: 10.3390/ijerph15050930. PMID: 29735909.

37. Duncan F., Lewis S.J., Greig C.A. et al. Exploratory longitudinal cohort study of associations of fatigue after stroke. *Stroke* 2015; 46: 1052–1058. DOI: 10.1161/strokeaha.114.008079. PMID: 25677595.

38. Choi-Kwon S., Kim J.S. Poststroke fatigue: an emerging, critical issue in stroke medicine. *Int J Stroke* 2011; 6: 328–336. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00624.x. PMID: 21745344.

39. Delva M., Delva I. Neuroimaging characteristics and post-stroke fatigue within the first 6 months after ischemic strokes. *Georgian Med News* 2017; (271): 91–95. PMID: 29099708.

## Information about the authors

**Lyudmila A. Geraskina** — D. Sci. (Med.), leading researcher, Laboratory of cardioneurology, 2<sup>nd</sup> Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1253-1082>

**Gairatdzhon G. Sharipov** — postgraduate student, Department of nervous diseases and neurosurgery named after Yu.S. Martynov, Medical Institution, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9640-0900>

**Andrey V. Fonyakin** — D. Sci. (Med.), Prof., leading researcher, Head, Laboratory of cardioneurology, 2<sup>nd</sup> Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5452-2152>

**Marina Yu. Maksimova** — D. Sci. (Med.), Prof., Head, 2<sup>nd</sup> Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>



# Глутаматные биомаркеры в комплексной диагностике острой и хронической ишемии головного мозга

Г.В. Пономарев<sup>1</sup>, И.А. Вознюк<sup>2,3</sup>, М.А. Идзуми<sup>1</sup>, А.А. Скоромец<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

*Разработка и внедрение биомаркеров ишемического поражения мозга для применения на догоспитальном и госпитальном этапах, а также в ходе скрининга и диспансеризации являются приоритетными задачами неврологии. В обзоре описано участие NR2-пептида, субъединицы ионотропных NMDA-рецепторов глутамата, в патогенезе церебральной ишемии. Приведены экспериментальные данные, показавшие, что при ишемии мозга экспрессия NR2-пептида повышается, его фрагменты проходят через гематоэнцефалический барьер и попадают в кровоток, стимулируя иммунный ответ и выработку аутоантител. Освещены ключевые исследования, продемонстрировавшие возможность использования рецепторов глутамата и антител к ним в качестве потенциальных биомаркеров острой и хронической церебральной ишемии. Чувствительность и специфичность NR2-пептида и NR2-антител в данных исследованиях составила в среднем >90%. Доказано, что NR2A/B — единственный маркер, имеющий высокие отрицательную и положительную прогностическую ценность в популяции с подозрением на ишемический инсульт. Другой многообещающей областью применения биомаркеров глутамата является мониторинг эффективности лечения.*

*Проведенные исследования показали, что NR2-пептид и антитела к нему являются потенциальными биомаркерами инфаркта мозга, транзиторной ишемической атаки, а также хронической ишемии мозга и могут стать важными компонентами успешной комплексной тактики лечения, скрининга и мониторинга исходов заболевания.*

**Ключевые слова:** биомаркеры; глутаматные рецепторы; NR2; антитела; ишемия головного мозга.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. E-mail: grigoryponomarev@yandex.ru. Пономарев Г.В.

**Для цитирования:** Пономарев Г.В., Вознюк И.А., Идзуми М.А., Скоромец А.А. Глутаматные биомаркеры в комплексной диагностике острой и хронической ишемии головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 15–22.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.2

Поступила 10.07.2020 / Принята в печать 08.10.2020

## Glutamate biomarkers in comprehensive diagnostics of acute and chronic brain ischemia

Grigory V. Ponomarev<sup>1</sup>, Igor A. Vozniuk<sup>2,3</sup>, Marina A. Izumi<sup>1</sup>, Alexander A. Skoromets<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

*The development and implementation of biomarkers of ischaemic brain damage at the pre-hospital and hospital stages, as well as during screening and regular medical examinations, are a priority in neurology. This review describes the role of NR2 peptide, a subunit of the NMDA ionotropic glutamate receptors, in the pathogenesis of cerebral ischemia. Experimental data are presented, showing that NR2 peptide expression increases in brain ischemia, its fragments passing through the blood-brain barrier and entering the bloodstream, thus stimulating the immune response and autoantibody production. Key studies are reviewed that have demonstrated the possibility of using glutamate receptors and their antibodies as potential biomarkers of acute and chronic cerebral ischemia. The sensitivity and specificity of NR2 peptide and NR2 antibodies in these studies averaged >90%. It has been shown that NR2A/B is the only marker with high negative and positive predictive value in people with suspected ischaemic stroke. Monitoring treatment effectiveness is another promising area of application for glutamate biomarkers.*

*Previous studies have shown that the NR2 peptide and its antibodies are potential biomarkers of cerebral infarction, transient ischaemic attack, and chronic cerebral ischemia and may become important components in a successful and comprehensive approach to treatment, screening, and monitoring of disease outcomes.*

**Keywords:** biomarkers; glutamate receptors; NR2; antibodies; cerebral ischemia.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 197022, Russia, St. Petersburg, Lev Tolstoy st., bld. 6-8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: grigoryponomarev@yandex.ru. Ponomarev G.V.

**For citation:** Ponomarev G.V., Vozniuk I.A., Izumi M.A., Skoromets A.A. [Glutamate biomarkers in comprehensive diagnostics of acute and chronic brain ischemia]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 15–22. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.2

Received 18.05.2020 / Accepted 08.10.2020

## **Введение. Поиск актуальных биомаркеров ишемии мозга**

Сосудистая патология центральной нервной системы (ЦНС) является одной из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в России и в мире. При этом эпидемиология хронической ишемии мозга (ХИМ), проявляющейся прогрессирующим течением неврологических и нейрокогнитивных расстройств, обстоятельно не изучена [1–3]. Несмотря на противоречивые взгляды в отношении хронических форм цереброваскулярной болезни (ЦВБ), нельзя отрицать, что патологические состояния, обусловленные повторяющимися эпизодами снижения мозгового кровотока или стойкой гипоперфузией вещества мозга на фоне множественного стенозирующего процесса в церебральных артериях, повторных транзиторных ишемических атак (ТИА) или состоявшихся инфарктов головного мозга, представляют значимую медико-социальную проблему. Наиболее известно в развитии острых и хронических форм ЦВБ этиологическое значение артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета и заболеваний сердца. Важно, что вследствие совокупного воздействия этиологических факторов вслед за критическим снижением параметров церебральной перфузии наступает гипоксия ткани, дающая старт каскаду биохимических процессов, который неизбежно завершается морфологическими изменениями широкого диапазона — от мультиинфарктного поражения в перивентрикулярных и субкортикальных областях до диффузной атрофии полушарий с формированием смешанной заместительной гидроцефалии. Грань между начальными молекулярными повреждениями нейронов и макроскопическими процессами в стадии прогрессирования острых и хронических форм трудно осязаема и достаточно условна, однако универсальность механизмов патогенеза при ишемии может использоваться в качестве фундаментальной платформы для поиска чувствительных и специфичных маркеров [4, 5].

При начальных и ранних проявлениях сосудисто-мозговой патологии пациенты, как правило, обращаются к терапевту или врачу общей практики, но по мере прогрессирования патологического процесса приходят к неврологу. В связи с этим важны единое понимание патогенеза и единство подходов в диагностике, лечении и профилактике, ведь результатом ошибки является инсульт [5, 6]. Представляется, что в настоящее время, с учетом уровня развития науки, разработка и внедрение биохимических маркеров (биомаркеров) повреждения вещества головного мозга при повреждениях разного рода является одним из наиболее актуальных направлений, способных сделать профилактику ЦВБ ранней, высокочувствительной и эффективной. Поиск маркеров для выявления, оценки степени выраженности нарушений моз-

гового кровотока при оценке состояния пациента на догоспитальном этапе, а также в ходе скрининга (диспансеризации) способен изменить парадигму первичной и вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения [7].

Исторически использование диагностических сывороточных биомаркеров в кардиологии, таких как креатининкиназа и тропонин, для определения ишемии миокарда значительно улучшило диагностику на этапе госпитализации и ускорило начало специфического лечения. Существуют обоснованные ожидания, что использование чувствительных и специфических биомаркеров ишемического поражения структур ЦНС может оказать существенное влияние на выбор диагностических алгоритмов и тактики лечения ЦВБ, значимо улучшив исход заболевания [7].

Современная диагностика ЦВБ основана на оценке неврологического статуса и результатах нейровизуализации, которые могут иметь технические и медицинские ограничения в отношении как острых, так и хронических поражений [8]. Биомаркеры крови могут стать дополнительным необходимым инструментом объективной оценки состояния мозга и найти свое особенное применение при дифференциальной диагностике между ишемией и кровоизлиянием для выявления лиц с прогрессирующим или злокачественным инфарктом, риском морфологического повреждения при повторяющихся ТИА, в том числе при отсутствии прямых нейровизуализационных признаков, а также в случаях, когда нейровизуализация невозможна [9, 10]. Внедрение церебральных биомаркеров сосудистого поражения позволит обоснованно принять клинические решения, которые в настоящее время в значительной степени основаны на субъективных суждениях и опыте [11]. Создание и внедрение лабораторных экспресс-тест-систем типа «point of care» (РОС) может изменить темп и стандарт ранней диагностики, обеспечить динамический мониторинг за пациентами в критических состояниях, валидизировать оценку тяжести и масштаба поражения мозгового вещества [12].

Экспериментальные данные показывают, что различные повреждения ЦНС, включая ишемический, геморрагический инсульт и черепно-мозговую травму, способствуют повышению уровня специфических нейробелков. Эти белки накапливаются в паренхиме головного мозга и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), а затем проникают в периферический кровоток, где их концентрации пропорциональны уровням, наблюдаемым в ткани мозга или ЦСЖ [13, 14].

К настоящему времени исследовано множество кандидатов в биомаркеры ЦВБ. Среди них можно выделить:

- глиальные: белок S100β [15–18], глиальный фибриллярный кислый белок [19–21], основной белок миелина [22, 23];
- нейрональные: убиквитин карбокси-концевой гидролазы L1 [24, 25], нейронспецифическая енолаза [26–31], легкие цепи нейрофиламентов [32], тау-протеин [33, 34];
- Parkinson disease protein 7 (PARK7) [35], убиквитин [36], fatty acid binding protein 3 (FABP3) [37, 38] и другие белки.

Несмотря на то что многие исследования продемонстрировали позитивные результаты, ни один из изученных биомаркеров не показал должных показателей чувствительности и специфичности [39]. Это способствовало поиску других, более чувствительных и специфичных биомаркеров, основанных на ключевых моментах патогенеза ишемического поражения мозга.

Основными звеньями патогенеза острых и хронических форм ЦВБ являются нарушение церебральной микроциркуляции, энергетический дисбаланс и глутаматная нейротоксичность. Гиперактивация глутаматергической системы сопровождается поступлением в нейроны ионов кальция и натрия, деполяризацией клеточных мембран, активацией вольтгажзависимых кальциевых каналов и приводит к внутриклеточному накоплению кальция. Результатом является каскад патофизиохимических реакций с активацией внутриклеточных ферментов, лактатацидозом, развитием окислительного стресса и повышением синтеза оксида азота [5].

### Глутаматные рецепторы — потенциальный биомаркер ишемии мозга

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в ЦНС, принимает участие не только в двигательной активности, но и в формировании памяти, мышления, синаптической пластичности, нейрональном онтогенезе. При этом избыточная глутаматная стимуляция может запускать механизмы нейротоксичности и нейродегенерации [40, 41]. Выделяют два основных типа глутаматных рецепторов: ионотропные и метаботропные. К ионотропным глутаматным рецепторам относятся рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA), AMPA- и каинатные, которые являются лиганд-управляемыми катионными каналами, осуществляющими мгновенную возбуждающую нейротрансмиссию. Метаботропные рецепторы глутамата влияют на нейронную активность путем запуска биохимических реакций, вызывающих изменение уровня фосфорилирования и активации генома [13, 42, 43].

NMDA-рецептор представляет собой тетрамер, включающий две глицин-связывающие NR1 и две глутаматсвязывающие субъединицы NR2 [44]. NMDA-рецепторы экспрессируются преимущественно в нейронах ЦНС, хотя экспрессия NR1- и NR2-субъединиц также выявлена в нейроэпителиальных клетках и эндотелии сосудов мозга [45], в олигодендроцитах [46] и интрамуральных вегетативных узлах кишечника [47, 48].

В экспериментальных исследованиях показано, что после ишемии головного мозга экспрессия NR2-субъединицы (NR2-пептида) повышается [49], тогда как экспрессия NR1-субъединицы снижается [50]. Кроме того, доказано, что церебральная ишемия и эксайтотоксичность вызывают опосредованное кальпаином расщепление субъединиц NR2A и NR2B [51, 52]. Фрагменты NR2-пептида могут проходить гематоэнцефалический барьер и попадать в

кровоток сразу после эпизода ишемии головного мозга. Эти пептидные фрагменты действуют как чужеродные антигены, а их высокие концентрации стимулируют иммунный ответ, который генерирует выработку аутоантител [53–55].

### NR2-пептид и NR2-антитела в диагностике острых нарушений мозгового кровообращения

В связи с приведенными данными был организован ряд исследований с целью уточнить возможность использования рецепторов глутамата в качестве биомаркера острой ишемии мозга и ХИМ.

В исследовании S.A. Dambinova и соавт. [54] были включены 105 пациентов с инсультом, из них 56 — с ТИА, 31 — с инфарктом мозга, 18 — с внутримозговым кровоизлиянием (ВМК), и 255 здоровых добровольцев. Уровни аутоантител к NR2A/2B-субъединицам NMDA-рецептора в плазме были выше у пациентов с ТИА и ишемическим инсультом по сравнению с контролем, а уровни антител к NR2A/2B, измеренные в течение 72 ч, дифференцируют ишемический инсульт от ВМК. Чувствительность NR2-антител в этом исследовании составила 95% в отношении ТИА и 97% в отношении инфаркта мозга, специфичность — 98% к обеим нозологиям [54].

В исследовании, где приняли участие 292 пациента с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и сосудистыми факторами риска (пациенты с ВМК были исключены), а также здоровые добровольцы, были выявлены высокие уровни NR2-пептида (вероятно, продукта кальпаин-опосредованного протеолиза NR2A/2B-субъединиц [56]) в образцах плазмы пациентов с установленным ишемическим инсультом в течение 72 ч от дебюта заболевания. Оптимальное предельное значение NR2-пептида для острого инфаркта мозга было 1 мкг/л с чувствительностью 92% и специфичностью 96%, при которых было достигнуто положительное прогностическое значение 93% [57].

В исследовании J.D. Weissman и соавт., в котором приняли участие 229 человек, продемонстрировано, что уровни NR2-антител были повышены у пациентов с острым ишемическим инсультом и ТИА, а также у пациентов с множественными повторными инсультами в анамнезе по сравнению с пациентами без инсульта и со здоровыми добровольцами [58]. При этом уровни антител к NR2-пептиду у пациентов с инсультом коррелировали в зависимости от пола с несколькими факторами риска, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет и фибрилляцию предсердий, что позволяет рассматривать повышенный уровень антител к NR2-пептиду (>2 нг/мл) прогностическим фактором ишемического инсульта [58].

В 2019 г. были опубликованы результаты метаанализа 78 исследований различных биомаркеров ишемического поражения мозга. Авторы пришли к выводу, что NR2A/B был единственным единичным маркером, который имел высокие отрицательную и положительную прогностическую ценность в популяции с подозрением на инсульт [39].

Кроме того, в исследовании D.M. Stanca и соавт. (72 пациента с подтвержденным острым нарушением мозгового кровообращения и группа контроля) показана возможность применения теста на NR2-антитела для дифференциальной диагностики инфаркта мозга и ВМК [59].

Оценка уровня антител к NR2-пептиду у пациентов ( $n = 557$ ), подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам с применением аппарата искусственного кровообращения, для оценки возможности развития и исхода послеоперационной церебральной ишемии продемонстрирована в исследованиях Р.М. Vokesch и соавт. [60]. Биомаркеры глутамата изучались при замене аортального клапана в связи с аортальным стенозом ( $n = 35$ ) [61], а также после проведения сердечно-легочной реанимации ( $n = 49$ ) [62]. Изучена реакция глутаматных рецепторов и на изменение мозгового кровотока у пациентов ( $n = 92$ ) с гемодинамически значимыми стенозами брахиоцефальных артерий до и после каротидной эндартерэктомии [63]. Проведенные исследования показали перспективность изучения NR2-антител у пациентов кардиохирургического и ангиохирургического профиля. Повышенные значения антител к NR2-пептиду были также обнаружены у пациентов ( $n = 27$ ) с сосудистой миелопатией [64].

Другой потенциальной областью применения биомаркеров глутамата стал мониторинг эффективности проводимого лечения (нейропротекторной терапии) у пациентов с инфарктом мозга [65–67].

### **Возможности применения глутаматных биомаркеров у пациентов с хронической ишемией мозга**

Ряд исследований был направлен на изучение диагностических возможностей аналогичных биомаркеров (антител к NR2-пептиду) при ХИМ.

Г.А. Хунтеев и соавт. первыми оценивали содержание антител к NR2-пептиду у пациентов с ХИМ (дисциркуляторной энцефалопатией) [68]. Было обследовано 30 пациентов, разделенных на группы в соответствии со стадией ХИМ. Группа пациентов с ХИМ II стадии включала две подгруппы: пациенты с субкомпенсацией ( $n = 9$ ) и декомпенсацией ( $n = 9$ ) процесса, в зависимости от выраженности клинической картины. Проведенное исследование показало, что для пациентов с ХИМ I стадии уровень антител к NR2 (0,87–1,25 нг/мл) находился в пределах нормы (1,2 нг/мл). У больных с ХИМ II стадии с субкомпенсацией процесса уровень был несколько повышен (1,2–1,8 нг/мл). У больных с ХИМ II стадии при декомпенсации мозгового кровообращения показатели уровня антител в сыворотке крови резко возрастали (2,2–5,6 нг/мл). В случае ХИМ III стадии титр антител к NR2 снижался до 0,5–0,8 нг/мл, что, вероятно, было вызвано атрофическими процессами в головном мозге с грубым поражением нейротрансмиттерного аппарата, а также снижением общего иммунитета пациентов. Уровень антител у пациентов группы контроля составлял 0,7–1,3 нг/мл, что находилось в рамках значений для здоровых людей. В результате исследования была показана зависимость между уровнем антител к NR2-пептиду и степенью выраженности ХИМ, что позволило сделать вывод о том, что данный параметр (биомаркер) может служить объективным лабораторным показателем степени хронического нарушения мозгового кровообращения [68].

В другом исследовании была оценена динамика сывороточных антител к NR2A-субъединице NMDA-рецептора глутамата у пациентов с легкими когнитивными нарушениями при ХИМ на фоне нейроцитопротекторной терапии [69]. До начала курса лечения уровень антител к NR2A-пептиду у больных с ХИМ был выше возрастной нормы в 86,6% слу-

чаев. В результате лечения уровень антител к NR2A-пептиду значительно снижался. У 66,6% пациентов ( $R = 0,78$ ) выявлена корреляция между снижением уровня антител и улучшением когнитивных функций и качества жизни. На основе результатов исследования было сделано предположение о возможности применения анализа на NR2-антитела для диагностики ишемических поражений мозга и мониторинга эффективности проводимой терапии [69].

В исследовании Д.Г. Смолко оценен титр антител к NR2-субъединице NMDA-рецепторов глутамата в сыворотке крови 320 пациентов (159 мужчин и 161 женщин) в возрасте 37–71 года с симптомами хронической сосудистой мозговой недостаточности [70]. В зависимости от наличия в анамнезе инфарктов мозга пациенты были разделены на две группы. Установлено, что у пациентов с инфарктом мозга, перенесенным более чем за год до включения в исследование ( $n = 152$ ), по сравнению с группой пациентов без инсульта в анамнезе ( $n = 168$ ) наблюдался более высокий титр NR2-антител в случаях атеросклеротического стеноза экстракраниальных сосудов, извитости позвоночных артерий, гипоплазии/аплазии сосудов вертебрально-базиллярного бассейна ( $1,12 \pm 0,38$  и  $0,69 \pm 0,33$  нг/мл соответственно;  $p = 0,031$ ). В подгруппах пациентов с гиперлипидемией, артериальной гипертензией значения были сопоставимыми [70].

В другом исследовании утверждается, что при нарастании степени ХИМ содержание антител к NR2-пептиду в крови увеличивается. Поэтому эти антитела могут быть использованы как предикторы развития инфаркта мозга [71].

О возможности использования уровня антител к NR2-субъединице NMDA-рецептора в качестве предиктора поражения мозга у пациентов с артериальной гипертензией и другими факторами риска ишемии мозга при отсутствии неврологического дефицита сообщали S. González-García и соавт. [72]. В исследовании приняли участие 47 амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, дислипидемией. Пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия хронических заболеваний, определяющих сосудистый риск (ретинопатия, избыточный вес/ожирение, сахарный диабет и дислипидемия).

Референсный интервал концентрации антител к NR2-пептиду, рассчитанный на основании оценки проб от 177 здоровых добровольцев, был равен 0,87–2,0 нг/мл. Среди обследованных были выделены две подгруппы: пациенты с уровнем антител к NR2-пептиду  $< 2$  нг/мл и пациенты с уровнем антител к NR2  $> 2$  нг/мл. При сравнении этих двух подгрупп оказалось, что у пациентов с уровнем антител к NR2  $> 2$  нг/мл сахарный диабет выявлялся чаще (81,8%), чем у пациентов с уровнем антител к NR2  $< 2$  (57%). Высокие уровни антител к NR2-пептиду в сыворотке крови в целом коррелировали с наличием сахарного диабета [72].

При проведении магнитно-резонансной томографии установлено, что наиболее выраженная перивентрикулярная гиперинтенсивность белого вещества (ПГБВ) (2 степени), наличие  $\geq 3$  расширенных пространств Вирхова–Робина и субклиническое поражение головного мозга (ПГБВ 2 степени и/или  $\geq 3$  расширенных пространств Вирхова–Робина и/или лакуны) связаны с более высокими уровнями антител к NR2-пептиду [72].

После дополнительного анализа оказалось, что среди пациентов с субклиническим поражением головного мозга и уровнем антител к NR2  $\leq 2$  нг/мл значительно реже диагностировали ПГБВ (55,6 и 44,4%,  $p = 0,0198$ ) по сравнению с пациентами с субклиническим поражением головного мозга и уровнем антител к NR2  $> 2$  нг/мл (100 и 90,9%;  $p = 0,0459$ ). При этом авторами замечена обратная корреляция между выраженной атрофией лобных долей и содержанием антител к NR2-пептиду, что сопоставимо с результатами исследования Г.А. Хунтеева и соавт. [68]. Чувствительность теста на определение антител к NR2-пептиду в данном исследовании составила 65%, специфичность — 87% при пороговом уровне 1,7 нг/мл [72].

## Заключение

Современные достижения в области лабораторно-аналитических методов диагностики позволяют создавать эффективные, в том числе с экономической точки зрения, системы экспресс-диагностики, способные выявлять пациентов

с потенциально высоким риском сосудисто-мозговых катастроф, нуждающихся в персонифицированной профилактической помощи.

Внедрение тест-систем на основе биомаркеров для верификации острой и хронической ЦВБ в клиническую практику сложен, но может быть чрезвычайно полезным при согласованных усилиях исследователей, клиницистов и регулирующих органов. Их своевременное и целевое использование способно обеспечить большую безопасность для пациентов, перенесших инсульт, и лиц, находящихся в зоне сосудистого риска.

Проведенные исследования показали, что NR2-пептид и антитела к нему являются потенциальными биомаркерами инфаркта мозга, ТИА, а также ХИМ. Лабораторные тесты на NR2-пептид и NR2-антитела могут стать важными компонентами успешной комплексной тактики лечения, скрининга и мониторинга исходов заболевания.

## Список литературы

1. Caprio F.Z., Sorond F.A. Cerebrovascular disease: primary and secondary stroke prevention. *Med Clin North Am* 2019; 103: 295–308. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.001. PMID: 30704682.
2. Portegies M.L., Koudstaal P.J., Ikram M.A. Cerebrovascular disease. *Handb Clin Neurol* 2016; 138: 239–261. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00014-8. PMID: 27637962.
3. Norrving B. Lacunar infarcts: no black holes in the brain are benign. *Pract Neurol* 2008; 8: 222–228. DOI: 10.1136/jnnp.2008.153601. PMID: 18644908.
4. Warlow C., Sudlow C., Dennis M. et al. Stroke. *Lancet* 2003; 362: 1211–1224. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14544-8. PMID: 14568745.
5. Федин А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга. *Consilium Medicum* 2016; 18(2): 8–12. DOI: 10.26442/2075-1753\_2016.2.8-12.
6. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? *Современная терапия в психиатрии и неврологии* 2012; (3): 40–46.
7. Glushakova O.Y., Glushakov A.V., Miller E.R. et al. Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units. *Brain Circ* 2016; 2: 28–47. DOI: 10.4103/2394-8108.178546. PMID: 30276272.
8. Weissman J.D., Boiser J.C., Krebs C. et al. Imaging biomarkers: keys to decision-making in stroke. In: Peplow P., Martinez B., Dambinova S. (eds.) *Stroke Biomarkers*. *Neuromethods* N.Y., 2020: 259–296. DOI: 10.1007/978-1-4939-9682-7\_14.
9. Castellanos M., Serena J. Applicability of biomarkers in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24(Suppl 1): 7–15. DOI: 10.1159/000107374. PMID: 17971634.
10. Stanca D.M., Mărginean I.C., Sorițău O., Mureșanu D.F. Plasmatic markers for early diagnostic and treatment decisions in ischemic stroke. *J Med Life* 2015; 8 Spec Issue: 21–25. PMID: 26366222.
11. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C. et al. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal. *NeurochemInt* 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005. PMID: 28088349.
12. Harpaz D., Eltzov E., Seet R.C.S. et al. Point-of-Care-Testing in acute stroke management: an unmet need ripe for technological harvest. *Biosensors (Basel)* 2017; 7: 30 DOI: 10.3390/bios7030030. PMID: 28771209.
13. Дамбинова С.А., Скоромец А.А., Скоромец А.П. Биомаркеры церебральной ишемии (разработка, исследование и практика). СПб., 2013. 336 с.
14. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М. и др. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга. *Международный неврологический журнал* 2009; (5): 15–20.
15. González-García S., González-Quevedo A., Fernández-Concepción O. et al. Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. *Clin Biochem* 2012; 45: 1302–1307. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.07.094. PMID: 22820433.
16. Montaner J., Mendioroz M., Delgado P. et al. Differentiating ischemic from hemorrhagic stroke using plasma biomarkers: the S100B/RAGE pathway. *J Proteomics* 2012; 75: 4758–4765. DOI: 10.1016/j.jprot.2012.01.033. PMID: 22343074.
17. Purrucker J.C., Herrmann O., Lutsch J.K. et al. Serum protein S100 is a diagnostic biomarker for distinguishing posterior circulation stroke from vertigo of nonvascular causes. *Eur Neurol* 2014; 72: 278–284. DOI: 10.1159/000363569. PMID: 25323105.
18. Kumar H., Lakhota M., Pahadiya H., Singh J. To study the correlation of serum S-100 protein level with the severity of stroke and its prognostic implica-

## References

1. Caprio F.Z., Sorond F.A. Cerebrovascular disease: primary and secondary stroke prevention. *Med Clin North Am* 2019; 103: 295–308. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.001. PMID: 30704682.
2. Portegies M.L., Koudstaal P.J., Ikram M.A. Cerebrovascular disease. *Handb Clin Neurol* 2016; 138: 239–261. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00014-8. PMID: 27637962.
3. Norrving B. Lacunar infarcts: no black holes in the brain are benign. *Pract Neurol* 2008; 8: 222–228. DOI: 10.1136/jnnp.2008.153601. PMID: 18644908.
4. Warlow C., Sudlow C., Dennis M. et al. Stroke. *Lancet* 2003; 362: 1211–1224. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14544-8. PMID: 14568745.
5. Fedin A.I. [Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia]. *Consilium Medicum* 2016; 18(2): 8–12. DOI: 10.26442/2075-1753\_2016.2.8-12. (In Russ.)
6. Levin O.S. [Distisirkulatornyy encephalopathy: anachronism or clinical reality?] *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii* 2012; (3): 40–46. (In Russ.)
7. Glushakova O.Y., Glushakov A.V., Miller E.R. et al. Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units. *Brain Circ* 2016; 2: 28–47. DOI: 10.4103/2394-8108.178546. PMID: 30276272.
8. Weissman J.D., Boiser J.C., Krebs C. et al. Imaging biomarkers: keys to decision-making in stroke. In: Peplow P., Martinez B., Dambinova S. (eds.) *Stroke Biomarkers*. *Neuromethods* N.Y., 2020: 259–296. DOI: 10.1007/978-1-4939-9682-7\_14.
9. Castellanos M., Serena J. Applicability of biomarkers in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24(Suppl 1): 7–15. DOI: 10.1159/000107374. PMID: 17971634.
10. Stanca D.M., Mărginean I.C., Sorițău O., Mureșanu D.F. Plasmatic markers for early diagnostic and treatment decisions in ischemic stroke. *J Med Life* 2015; 8 Spec Issue: 21–25. PMID: 26366222.
11. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C. et al. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal. *NeurochemInt* 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005. PMID: 28088349.
12. Harpaz D., Eltzov E., Seet R.C.S. et al. Point-of-Care-Testing in acute stroke management: an unmet need ripe for technological harvest. *Biosensors (Basel)* 2017; 7: 30 DOI: 10.3390/bios7030030. PMID: 28771209.
13. Dambinova S.A., Skoromets A.A., Skoromets A.P. [Biomarkers of cerebral ischemia (development, research, and practical applications)]. Saint Petersburg, 2013. 336 p. (In Russ.)
14. Skoromets A.A., Dambinova S.A., Dyakonov M.M. et al. [Biochemical markers in the diagnosis of cerebral ischemia]. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal* 2009; (5): 15–20. (In Russ.)
15. González-García S., González-Quevedo A., Fernández-Concepción O. et al. Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients. *Clin Biochem* 2012; 45: 1302–1307. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.07.094. PMID: 22820433.
16. Montaner J., Mendioroz M., Delgado P. et al. Differentiating ischemic from hemorrhagic stroke using plasma biomarkers: the S100B/RAGE pathway. *J Proteomics* 2012; 75: 4758–4765. DOI: 10.1016/j.jprot.2012.01.033. PMID: 22343074.
17. Purrucker J.C., Herrmann O., Lutsch J.K. et al. Serum protein S100 is a diagnostic biomarker for distinguishing posterior circulation stroke from vertigo of nonvascular causes. *Eur Neurol* 2014; 72: 278–284. DOI: 10.1159/000363569. PMID: 25323105.
18. Kumar H., Lakhota M., Pahadiya H., Singh J. To study the correlation of serum S-100 protein level with the severity of stroke and its prognostic implica-

- tion. *J Neurosci Rural Pract* 2015; 6: 326–330. DOI: 10.4103/0976-3147.158751. PMID: 26167013.
19. Schiff L., Hadker N., Weiser S., Rausch C. A literature review of the feasibility of glial fibrillary acidic protein as a biomarker for stroke and traumatic brain injury. *Mol Diagn Ther* 2012; 16: 79–92. DOI: 10.2165/11631580-000000000-00000. PMID: 22497529.
20. Foerch C., Pfeilschifter W., Zeiner P., Brunkhorst R. Glial fibrillary acidic protein in patients with symptoms of acute stroke: diagnostic marker of cerebral hemorrhage. *Nervenarzt* 2014; 85: 982–989. DOI: 10.1007/s00115-014-4128-1. PMID: 25057113.
21. Luger S., Witsch J., Dietz A. et al., BE FAST II and the IGNITE Study Groups. Glial fibrillary acidic protein serum levels distinguish between intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in the early phase of stroke. *Clin Chem* 2017; 63: 377–385. DOI: 10.1373/clinchem.2016.263335. PMID: 27881450.
22. Shibata D., Cain K., Tanzi P. et al. Myelin basic protein autoantibodies, white matter disease and stroke outcome. *J Neuroimmunol* 2012; 252: 106–112. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2012.08.006. PMID: 22939639.
23. Zierath D., Kunze A., Fecteau L., Becker K. Promiscuity of autoimmune responses to MBP after stroke. *J Neuroimmunol* 2015; 285: 101–105. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.05.024. PMID: 26198925.
24. Liu M.C., Akinyi L., Scharf D. et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 as a biomarker for ischemic and traumatic brain injury in rats. *Eur J Neurosci* 2010; 31: 722–732. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07097.x. PMID: 20384815.
25. Ren C., Zoltewicz S., Guingab-Cagmat J. et al. Different expression of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and aII-spectrin in ischemic and hemorrhagic stroke: Potential biomarkers in diagnosis. *Brain Res* 2013; 1540: 84–91. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.09.051. PMID: 24140110.
26. Wunderlich M.T., Lins H., Skalej M. et al. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 558–563. DOI: 10.1016/j.clineuro.2005.12.006. PMID: 16457947.
27. Bharosay A., Bharosay V.V., Varma M. et al. Correlation of brain biomarker Neuron Specific Enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke. *Indian J Clin Biochem* 2012; 27: 186–190. DOI: 10.1007/s12291-011-0172-9. PMID: 23542317.
28. Zaheer S., Beg M., Rizvi I. et al. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16: 504–508. DOI: 10.4103/0972-2327.120442. PMID: 24339568.
29. Singh H.V., Pandey A., Shrivastava A.K. et al. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit. *Clin Chim Acta* 2013; 419: 136–138. DOI: 10.1016/j.cca.2013.02.014. PMID: 23438682.
30. Kim B.J., Kim Y.J., Ahn S.H. et al. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 2437–2443. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.020. PMID: 25183561.
31. Pandey A., Shrivastava A.K., Saxena K. Neuron specific enolase and c-reactive protein levels in stroke and its subtypes: correlation with degree of disability. *Neurochem Res* 2014; 39: 1426–1432. DOI: 10.1007/s11064-014-1328-9. PMID: 24838548.
32. Traenka C., Disanto G., Seiffge D.J. et al. Serum neurofilament light chain levels are associated with clinical characteristics and outcome in patients with cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2015; 40: 222–227. DOI: 10.1159/000440774. PMID: 26418549.
33. Hesse C., Rosengren L., Vanmechelen E. et al. Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. *J Alzheimers Dis* 2000; 2: 199–206. DOI: 10.3233/jad-2000-23-402. PMID: 12214084.
34. Hesse C., Rosengren L., Andreasen N. et al. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett* 2001; 297: 187–190. DOI: 10.1016/s0304-3940(00)01697-9. PMID: 11137759.
35. Allard L., Burkhard P.R., Lescuyer P. et al. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke. *Clin Chem* 2005; 51: 2043–2051. DOI: 10.1373/clinchem.2005.053942. PMID: 16141287.
36. Allard L., Turck N., Burkhard P.R. et al. Ubiquitin fusion degradation protein 1 as a blood marker for the early diagnosis of ischemic stroke. *Biomark Insights* 2007; 2: 155–164. PMID: 19662200.
37. Park S.Y., Kim M.H., Kim O.J. et al. Plasma heart-type fatty acid binding protein level in acute ischemic stroke: comparative analysis with plasma S100B level for diagnosis of stroke and prediction of longterm clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 405–410. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.06.004. PMID: 22766253.
38. Zimmermann-Ivol C.G., Burkhard P.R., Le Floch-Rohr J. et al. Fatty acid binding protein as a serum marker for the early diagnosis of stroke: a pilot study. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3: 66–72. DOI: 10.1074/mcp.M300066-MCP200. PMID: 14581522.
39. Dolmans L.S., Rutten F.H., Koenen N.C.T. et al. Candidate biomarkers for the diagnosis of transient ischemic attack: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2019; 47: 207–216. DOI: 10.1159/000502449. PMID: 31473737.
40. Дамбинова С.А. Нейрорецепторы глутамата. Л., 1989.
41. Dambinova S.A., Weissman J.D., Mullins J.D. Challenges in using biomarkers in central nervous system application. In: Peplow P.V., Dambinova
- tion. *J Neurosci Rural Pract* 2015; 6: 326–330. DOI: 10.4103/0976-3147.158751. PMID: 26167013.
19. Schiff L., Hadker N., Weiser S., Rausch C. A literature review of the feasibility of glial fibrillary acidic protein as a biomarker for stroke and traumatic brain injury. *Mol Diagn Ther* 2012; 16: 79–92. DOI: 10.2165/11631580-000000000-00000. PMID: 22497529.
20. Foerch C., Pfeilschifter W., Zeiner P., Brunkhorst R. Glial fibrillary acidic protein in patients with symptoms of acute stroke: diagnostic marker of cerebral hemorrhage. *Nervenarzt* 2014; 85: 982–989. DOI: 10.1007/s00115-014-4128-1. PMID: 25057113.
21. Luger S., Witsch J., Dietz A. et al., BE FAST II and the IGNITE Study Groups. Glial fibrillary acidic protein serum levels distinguish between intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in the early phase of stroke. *Clin Chem* 2017; 63: 377–385. DOI: 10.1373/clinchem.2016.263335. PMID: 27881450.
22. Shibata D., Cain K., Tanzi P. et al. Myelin basic protein autoantibodies, white matter disease and stroke outcome. *J Neuroimmunol* 2012; 252: 106–112. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2012.08.006. PMID: 22939639.
23. Zierath D., Kunze A., Fecteau L., Becker K. Promiscuity of autoimmune responses to MBP after stroke. *J Neuroimmunol* 2015; 285: 101–105. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.05.024. PMID: 26198925.
24. Liu M.C., Akinyi L., Scharf D. et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 as a biomarker for ischemic and traumatic brain injury in rats. *Eur J Neurosci* 2010; 31: 722–732. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07097.x. PMID: 20384815.
25. Ren C., Zoltewicz S., Guingab-Cagmat J. et al. Different expression of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and aII-spectrin in ischemic and hemorrhagic stroke: Potential biomarkers in diagnosis. *Brain Res* 2013; 1540: 84–91. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.09.051. PMID: 24140110.
26. Wunderlich M.T., Lins H., Skalej M. et al. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 558–563. DOI: 10.1016/j.clineuro.2005.12.006. PMID: 16457947.
27. Bharosay A., Bharosay V.V., Varma M. et al. Correlation of brain biomarker Neuron Specific Enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke. *Indian J Clin Biochem* 2012; 27: 186–190. DOI: 10.1007/s12291-011-0172-9. PMID: 23542317.
28. Zaheer S., Beg M., Rizvi I. et al. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16: 504–508. DOI: 10.4103/0972-2327.120442. PMID: 24339568.
29. Singh H.V., Pandey A., Shrivastava A.K. et al. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit. *Clin Chim Acta* 2013; 419: 136–138. DOI: 10.1016/j.cca.2013.02.014. PMID: 23438682.
30. Kim B.J., Kim Y.J., Ahn S.H. et al. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 2437–2443. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.05.020. PMID: 25183561.
31. Pandey A., Shrivastava A.K., Saxena K. Neuron specific enolase and c-reactive protein levels in stroke and its subtypes: correlation with degree of disability. *Neurochem Res* 2014; 39: 1426–1432. DOI: 10.1007/s11064-014-1328-9. PMID: 24838548.
32. Traenka C., Disanto G., Seiffge D.J. et al. Serum neurofilament light chain levels are associated with clinical characteristics and outcome in patients with cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2015; 40: 222–227. DOI: 10.1159/000440774. PMID: 26418549.
33. Hesse C., Rosengren L., Vanmechelen E. et al. Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. *J Alzheimers Dis* 2000; 2: 199–206. DOI: 10.3233/jad-2000-23-402. PMID: 12214084.
34. Hesse C., Rosengren L., Andreasen N. et al. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett* 2001; 297: 187–190. DOI: 10.1016/s0304-3940(00)01697-9. PMID: 11137759.
35. Allard L., Burkhard P.R., Lescuyer P. et al. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke. *Clin Chem* 2005; 51: 2043–2051. DOI: 10.1373/clinchem.2005.053942. PMID: 16141287.
36. Allard L., Turck N., Burkhard P.R. et al. Ubiquitin fusion degradation protein 1 as a blood marker for the early diagnosis of ischemic stroke. *Biomark Insights* 2007; 2: 155–164. PMID: 19662200.
37. Park S.Y., Kim M.H., Kim O.J. et al. Plasma heart-type fatty acid binding protein level in acute ischemic stroke: comparative analysis with plasma S100B level for diagnosis of stroke and prediction of longterm clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 405–410. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.06.004. PMID: 22766253.
38. Zimmermann-Ivol C.G., Burkhard P.R., Le Floch-Rohr J. et al. Fatty acid binding protein as a serum marker for the early diagnosis of stroke: a pilot study. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3: 66–72. DOI: 10.1074/mcp.M300066-MCP200. PMID: 14581522.
39. Dolmans L.S., Rutten F.H., Koenen N.C.T. et al. Candidate biomarkers for the diagnosis of transient ischemic attack: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2019; 47: 207–216. DOI: 10.1159/000502449. PMID: 31473737.
40. Dambinova S.A. [Glutamate Neuroreceptors]. Leningrad, 1989. (In Russ.)
41. Dambinova S.A., Weissman J.D., Mullins J.D. Challenges in using biomarkers in central nervous system application. In: Peplow P.V., Dambinova



- S.A., Gennarelli T.A., Martinez B. (eds.) Acute brain impairment: scientific discoveries and translational research. London, 2018: 276–288. DOI: 10.1039/9781788012539-00198.
42. Беспалов А.Ю., Звартан Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб., 2000.
43. Солнцева Е.И., Rogozin P.D., Skrebitsky V.G. Метаботропные глутаматные рецепторы первой группы (mGluR1/5) и нейродегенеративные заболевания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 54–64. DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.8.
44. Furukawa H., Singh S.K., Mancusso R., Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature* 2005; 438: 185–192. DOI: 10.1038/nature04089. PMID: 16281028.
45. Sharp C.D., Fowler M., Jackson T.H. 4<sup>th</sup> et al. Human neuroepithelial cells express NMDA receptors. *BMC Neurosci* 2003; 4: 28. DOI: 10.1186/1471-2202-4-28. PMID: 14614784.
46. Karadottir R., Cavellier P., Bergersen L.H., Attwell D. NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia. *Nature* 2005; 438: 1162–1166. DOI: 10.1038/nature04302. PMID: 16372011.
47. Del Valle-Pinero A.Y., Suckow S.K., Zhou Q. et al. Expression of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 splice variants and NR2 subunit subtypes in the rat colon. *Neuroscience* 2007; 147: 164–173. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.02.063. PMID: 17509768.
48. Burns G.A., Stephens K.E., Benson J.A. Expression of mRNA for the N-methyl-D-aspartate (NMDAR1) receptor by the enteric neurons of the rat. *Neurosci Lett* 1994; 170: 87–90. DOI: 10.1016/0304-3940(94)90245-3. PMID: 8041519.
49. Gappoeva M.U., Izykenova G.A., Granstrem O.K., Dambinova S.A. Expression of NMDA neuroreceptors in experimental ischemia. *Biochemistry (Mosc)* 2003; 68: 696–702. DOI: 10.1023/a:1024678112357. PMID: 12943515.
50. Gascon S., Deogracias R., Sobrado M. et al. Transcription of the NR1 subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor is down-regulated by excitotoxic stimulation and cerebral ischemia. *J Biol Chem* 2005; 280: 35018–35027. DOI: 10.1074/jbc.M504108200. PMID: 16049015.
51. Gascon S., Sobrado M., Roda J.M. et al. Excitotoxicity and focal cerebral ischemia induce truncation of the NR2A and NR2B subunits of the NMDA receptor and cleavage of the scaffolding protein PSD-95. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 99–114. DOI: 10.1038/sj.mp.4002017. PMID: 17486105.
52. Dong Y.N., Waxman E.A., Lynch D.R. Interactions of postsynaptic density-95 and the NMDA receptor 2 subunit control calpain-mediated cleavage of the NMDA receptor. *J Neurosci* 2004; 24: 11035–11045. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3722-04.2004. PMID: 15590920.
53. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Skoromets A.A. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. *Stroke* 2002; 33: 1181–1182. DOI: 10.1161/01.str.0000014922.83673.86. PMID: 11988587.
54. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Izykenova G.A. et al. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke. *Clin Chem* 2003; 49: 1752–1762. DOI: 10.1373/49.10.1752. PMID: 14500616.
55. Weissman J.D., Khunteev G.A., Dambinova S.A. Biomarkers in acute stroke. *J Med Assoc Ga* 2012; 101: 20–22. PMID: 22792678.
56. Guttmann R.P., Sokol S., Baker D.L. et al. Proteolysis of the N-methyl-d-aspartate receptor by calpain in situ. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1023–1030. DOI: 10.1124/jpet.102.036962. PMID: 12183659.
57. Dambinova S.A., Bettermann K., Glynn T. et al. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke. *PLoS One* 2012; 7: e42362. DOI: 10.1371/journal.pone.0042362. PMID: 22848761.
58. Weissman J.D., Khunteev G.A., Heath R., Dambinova S.A. NR2 antibodies: Risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *J Neurol Sci* 2011; 300: 97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2010.09.023. PMID: 20934192.
59. Stanca D.M., Mărginean I.C., Sorîţău O. et al. GFAP and antibodies against NMDA receptor subunit NR2 as biomarkers for acute cerebrovascular diseases. *J Cell Mol Med* 2015; 19: 2253–2261. DOI: 10.1111/jcmm.12614. PMID: 26081945.
60. Bokesch P.M., Izykenova G.A., Justice J.B. et al. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients. *Stroke* 2006; 37: 1432–1436. DOI: 10.1161/01.STR.0000221295.14547.c8. PMID: 16627793.
61. Kidher E., Patel V.M., Nihoyannopoulos P. et al. Aortic stiffness is related to the ischemic brain injury biomarker N-methyl-D-aspartate receptor antibody levels in aortic valve replacement. *Neurol Res Int* 2014; 2014: 970793. DOI: 10.1155/2014/970793. PMID: 25054065.
62. Bidari A., Vaziri S., Moazen Zadeh E., Talachian E. The value of serum NR2 antibody in prediction of post-cardiopulmonary resuscitation survival. *Emerg (Tehran)* 2015; 3: 89–94. PMID: 26495391.
63. Очкаляев В.Н., Сокуренок Г.Ю. Оценка выраженности церебральной ишемии после хирургического лечения патологии внутренних сонных артерий с помощью определения уровня аутоантител к NR2A субединице NMDA рецепторов глутамата. *Новости хирургии* 2014; 22(2): 171–178. DOI: 10.18484/2305-0047.2014.2.171.
64. Пономарев Г.В., Лалаян Т.В., Дамбинова С.А., Скоромец А.А. Биомаркеры нейротоксичности как потенциальные индикаторы ишемии
- S.A., Gennarelli T.A., Martinez B. (eds.) Acute brain impairment: scientific discoveries and translational research. London, 2018: 276–288. DOI: 10.1039/9781788012539-00198.
42. Bespalov A.Yu., Zvartau E.E. [Neuropsychopharmacology of NMDA receptor antagonists]. Saint Petersburg, 2000. (In Russ.)
43. Solntseva E.I., Rogozin P.D., Skrebitsky V.G. [Group I metabotropic glutamate receptors (mGluR1/5) and neurodegenerative diseases]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 54–64. DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.8. (In Russ.)
44. Furukawa H., Singh S.K., Mancusso R., Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature* 2005; 438: 185–192. DOI: 10.1038/nature04089. PMID: 16281028.
45. Sharp C.D., Fowler M., Jackson T.H. 4<sup>th</sup> et al. Human neuroepithelial cells express NMDA receptors. *BMC Neurosci* 2003; 4: 28. DOI: 10.1186/1471-2202-4-28. PMID: 14614784.
46. Karadottir R., Cavellier P., Bergersen L.H., Attwell D. NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia. *Nature* 2005; 438: 1162–1166. DOI: 10.1038/nature04302. PMID: 16372011.
47. Del Valle-Pinero A.Y., Suckow S.K., Zhou Q. et al. Expression of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 splice variants and NR2 subunit subtypes in the rat colon. *Neuroscience* 2007; 147: 164–173. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.02.063. PMID: 17509768.
48. Burns G.A., Stephens K.E., Benson J.A. Expression of mRNA for the N-methyl-D-aspartate (NMDAR1) receptor by the enteric neurons of the rat. *Neurosci Lett* 1994; 170: 87–90. DOI: 10.1016/0304-3940(94)90245-3. PMID: 8041519.
49. Gappoeva M.U., Izykenova G.A., Granstrem O.K., Dambinova S.A. Expression of NMDA neuroreceptors in experimental ischemia. *Biochemistry (Mosc)* 2003; 68: 696–702. DOI: 10.1023/a:1024678112357. PMID: 12943515.
50. Gascon S., Deogracias R., Sobrado M. et al. Transcription of the NR1 subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor is down-regulated by excitotoxic stimulation and cerebral ischemia. *J Biol Chem* 2005; 280: 35018–35027. DOI: 10.1074/jbc.M504108200. PMID: 16049015.
51. Gascon S., Sobrado M., Roda J.M. et al. Excitotoxicity and focal cerebral ischemia induce truncation of the NR2A and NR2B subunits of the NMDA receptor and cleavage of the scaffolding protein PSD-95. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 99–114. DOI: 10.1038/sj.mp.4002017. PMID: 17486105.
52. Dong Y.N., Waxman E.A., Lynch D.R. Interactions of postsynaptic density-95 and the NMDA receptor 2 subunit control calpain-mediated cleavage of the NMDA receptor. *J Neurosci* 2004; 24: 11035–11045. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3722-04.2004. PMID: 15590920.
53. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Skoromets A.A. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. *Stroke* 2002; 33: 1181–1182. DOI: 10.1161/01.str.0000014922.83673.86. PMID: 11988587.
54. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Izykenova G.A. et al. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke. *Clin Chem* 2003; 49: 1752–1762. DOI: 10.1373/49.10.1752. PMID: 14500616.
55. Weissman J.D., Khunteev G.A., Dambinova S.A. Biomarkers in acute stroke. *J Med Assoc Ga* 2012; 101: 20–22. PMID: 22792678.
56. Guttmann R.P., Sokol S., Baker D.L. et al. Proteolysis of the N-methyl-d-aspartate receptor by calpain in situ. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1023–1030. DOI: 10.1124/jpet.102.036962. PMID: 12183659.
57. Dambinova S.A., Bettermann K., Glynn T. et al. Diagnostic potential of the NMDA receptor peptide assay for acute ischemic stroke. *PLoS One* 2012; 7: e42362. DOI: 10.1371/journal.pone.0042362. PMID: 22848761.
58. Weissman J.D., Khunteev G.A., Heath R., Dambinova S.A. NR2 antibodies: Risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *J Neurol Sci* 2011; 300: 97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2010.09.023. PMID: 20934192.
59. Stanca D.M., Mărginean I.C., Sorîţău O. et al. GFAP and antibodies against NMDA receptor subunit NR2 as biomarkers for acute cerebrovascular diseases. *J Cell Mol Med* 2015; 19: 2253–2261. DOI: 10.1111/jcmm.12614. PMID: 26081945.
60. Bokesch P.M., Izykenova G.A., Justice J.B. et al. NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients. *Stroke* 2006; 37: 1432–1436. DOI: 10.1161/01.STR.0000221295.14547.c8. PMID: 16627793.
61. Kidher E., Patel V.M., Nihoyannopoulos P. et al. Aortic stiffness is related to the ischemic brain injury biomarker N-methyl-D-aspartate receptor antibody levels in aortic valve replacement. *Neurol Res Int* 2014; 2014: 970793. DOI: 10.1155/2014/970793. PMID: 25054065.
62. Bidari A., Vaziri S., Moazen Zadeh E., Talachian E. The value of serum NR2 antibody in prediction of post-cardiopulmonary resuscitation survival. *Emerg (Tehran)* 2015; 3: 89–94. PMID: 26495391.
63. Ochkyas V.N., Sokurenko G.Y. [The evaluation of expression of cerebral ischemia after surgical treatment of the internal carotid artery pathology by determining the autoantibody level to NR2A subunit of NMDA glutamate receptors]. *Novosti khirurgii* 2014; 22(2): 171–178. DOI: 10.18484/2305-0047.2014.2.171. (In Russ.)
64. Ponomarev G.V., Lalayan T.V., Dambinova S.A. et al. [The neurotoxicity biomarkers as potential indicators of the spinal cord ischemia]. *Zhurnal nev-*

спинного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018; 118(2): 52–57. DOI: 10.17116/jnevro20181182152-57.

65. Skitek M., Jerin A. N-methyl-D-aspartate-receptor antibodies, S100 protein, and neuro-specific enolase before and after cardiac surgery: association with ischemic brain injury and epythropsotin prophylaxis. *Lab Medicine* 2013; 44(1):56–62. DOI: 10.1309/LMZI8CEAATHRXR74.

66. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Dambinova S.A. et al. Neuroprotective effects of glycine for therapy of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 49–60. DOI: 10.1159/000016025. PMID: 10629347.

67. Дамбинова С.А., Алиев К.Т., Бондаренко Е.В. и др. Биомаркеры ишемии головного мозга как новый метод доказательства эффективности нейротропных препаратов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017; 117(5): 62–67. DOI: 10.17116/jnevro20171175162-67.

68. Хунтеев Г.А., Заволоков И.Г., Черкас Ю.В., Дамбинова С.А. Практическое значение определения уровня антител к NMDA-типу глутаматных рецепторов в диагностике расстройств мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2001; 101(11): 44–47.

69. Гранстрем О.К., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М. и др. Динамика биомаркеров ишемии мозга при дисциркуляторной энцефалопатии на фоне лечения кортексином. *Медлайн-Экспресс* 2009; 4–5(203): 29–33.

70. Смолко Д.Г. Уровень антител к NMDA-рецепторам у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. *Международный неврологический журнал* 2016; 3(81): 66–68.

71. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Дьяконов М.М. и др. Новые биомаркеры поражений мозга. *Нейроиммунология* 2009; VII(2): 18–23.

72. González-García S., González-Quevedo A., Hernandez-Diaz Z. et al. Circulating autoantibodies against the NR2 peptide of the NMDA receptor are associated with subclinical brain damage in hypertensive patients with other pre-existing conditions for vascular risk. *J Neurol Sci* 2017; 375: 324–330. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.028. PMID: 28320161.

## Информация об авторах

*Пономарев Григорий Вячеславович* — к.м.н., ассистент каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

*Вознюк Игорь Алексеевич* — д.м.н., проф., главный внештатный специалист-невролог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, зам. директора по научной и учебной работе ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, проф. каф. нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

*Идзуми Марина Акировна* — студентка медицинского факультета иностранных студентов ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

*Скоромец Александр Анисимович* — д.м.н., проф., акад. РАН, зав. каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

*rologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2018; 118(2): 52–57. DOI: 10.17116/jnevro20181182152-57. (In Russ.)

65. Skitek M., Jerin A. N-methyl-D-aspartate-receptor antibodies, S100 protein, and neuro-specific enolase before and after cardiac surgery: association with ischemic brain injury and epythropsotin prophylaxis. *Lab Medicine* 2013; 44(1):56–62. DOI: 10.1309/LMZI8CEAATHRXR74.

66. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Dambinova S.A. et al. Neuroprotective effects of glycine for therapy of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 49–60. DOI: 10.1159/000016025. PMID: 10629347.

67. Dambinova S.A., Aliev K.T., Bondarenko E.V. et al. [The biomarkers of cerebral ischemia as a new method for the validation of the efficacy of cytoprotective therapy]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2017; 117(5): 62–67. DOI: 10.17116/jnevro20171175162-67. (In Russ.)

68. Khunteev G.A., Zavolokov I.G., Cherkaslu.V., Dambinova S.A. [Significance of the level of auto-antibodies for the NMDA type glutamate receptors in diagnosis of chronic cerebral circulation disorders]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2001; 101(11): 44–47. (In Russ.)

69. Granstrem O.K., Dambinova S.A., Dyakonov M.M. et al. [The dynamics of biomarkers of cerebral ischemia in discirculatory encephalopathy during treatment with cortexin]. *Medlayn-Ekspress* 2009; 4–5(203): 29–33. (In Russ.)

70. Smolko D.H. [The level of NMDA-receptor antibodies in patients with chronic cerebrovascular insufficiency]. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal* 2016; 3(81): 66–68. (In Russ.)

71. Skoromets A.A., Dambinova S.A., Dyakonov M.M. et al. [New biomarkers of brain damages]. *Neyroimmunologiya* 2009; VII(2): 18–23.

72. González-García S., González-Quevedo A., Hernandez-Diaz Z. et al. Circulating autoantibodies against the NR2 peptide of the NMDA receptor are associated with subclinical brain damage in hypertensive patients with other pre-existing conditions for vascular risk. *J Neurol Sci* 2017; 375: 324–330. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.028. PMID: 28320161.

## Information about the authors

*Grigory V. Ponomarev* — PhD. (Med.), assistant, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

*Igor A. Vozniuk* — D. Sci. (Med.), Prof., Chief neurologist of St. Petersburg, Deputy Director, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia; Department of neurology named after M.I. Astvazaturov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

*Marina A. Izumi* — student of the Faculty of medicine of foreign students, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

*Alexander A. Skoromets* — D. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

# Взаимосвязь двигательных и когнитивных нарушений при рассеянном склерозе

К.К. Минеев, А.М. Петров, М.В. Вотинцева, И.Д. Столяров

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** Нарушения ходьбы при рассеянном склерозе (РС) являются одними из инвалидирующих, часто встречающихся симптомов. Когнитивные нарушения возникают на ранних стадиях РС и усугубляются по мере его прогрессирования.

**Цель** исследования — изучение взаимосвязи скорости и дальности ходьбы и выраженности неврологических и когнитивных нарушений при РС.

**Материалы и методы.** Обследованы 59 пациентов с ремиттирующим РС в стадии клинической ремиссии. Двигательные функции оценивали с помощью 25-футового теста, моторную способность верхних конечностей — по 9-кольчиковому тесту, спастичность в нижних конечностях — по шкале Ашворта, спастичность походки — по шкале EDSS (пирамидные функции), когнитивные функции — с помощью тестов на устойчивость внимания, счетные навыки, кратковременную и отсроченную память, математическую логику, беглость речи, скорость сенсомоторных реакций.

**Результаты.** При РС с увеличением балла по шкале инвалидизации нарастают двигательные нарушения, сокращается дальность преодолеваемой при ходьбе дистанции, уменьшается скорость ходьбы, замедляются действия руками. Нарастание спастичности сопровождается ухудшением показателей выполнения когнитивных тестов. Исследование показало высокую корреляцию спастичности со снижением вычислительных способностей, математической логики и способности запоминать фигуры. Дальность ходьбы имела взаимосвязь с устойчивостью внимания и объемом кратковременной и отсроченной памяти, скоростные характеристики ходьбы — со скоростью движений в недоминантной руке. Замедление действия руками было взаимосвязано с результатами познавательных тестов, наиболее сильные различия зафиксированы в недоминантной руке.

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о значительных и разнонаправленных двигательных и когнитивных нарушениях у больных РС, вызванных поражением как элементов проводниковых систем головного и спинного мозга, так и серого вещества коры головного мозга. Полученные данные тесной взаимосвязи двигательных и когнитивных нарушений позволят более полно представлять механизмы развития РС и использовать их в клинической практике.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; двигательные нарушения; когнитивные дисфункции.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9, ИМЧ РАН. E-mail: sid@ihb.spb.ru. Столяров И.Д.

**Для цитирования:** Минеев К.К., Петров А.М., Вотинцева М.В., Столяров И.Д. Взаимосвязь двигательных и когнитивных нарушений при рассеянном склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 23–28.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.3

Поступила 25.05.2020 / Принята в печать 08.10.2020

## The correlation between motor and cognitive dysfunction in multiple sclerosis

Konstantin K. Mineev, Andrey M. Petrov, Marina V. Votintseva, Igor' D. Stolyarov

N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

**Introduction.** Impaired ambulation is one of the most common and disabling symptoms in multiple sclerosis (MS). Cognitive impairment occurs in the early stages of MS and worsens as the disease progresses.

**The aim** of the study was to investigate the correlation between walking speed and distance and the severity of neurological and cognitive impairment in MS.

**Materials and methods.** We examined 59 patients with relapsing-remitting MS in clinical remission. Motor function was evaluated using the timed 25-foot walk (mobility and leg function performance test based on a timed 25-walk), the nine-hole peg test was used to assess upper limb motor function, the Ashworth Scale was used to evaluate lower limb spasticity, the EDSS scale (pyramidal function) was used to evaluate gait spasticity, and tests for sustained attention, counting skills, short-term and delayed memory, mathematical logic, speech fluency, and sensorimotor reaction speed were used to assess cognitive function.

**Results.** In MS, an increased score on the disability scale was accompanied by increased motor disturbances, reduced distance covered when walking, decreased walking speed, and slower hand movements. Increased spasticity was accompanied by a deterioration in cognitive test performance. The study showed a high correlation between spasticity and reduced computational abilities, mathematical logic, and the ability to remember shapes. Walking distance correlated with

*attention span and short-term and delayed memory while walking speed characteristics correlated with the movement speed of the non-dominant hand. Slower hand activity correlated with the conducted cognitive tests, with the most significant differences recorded in the non-dominant hand.*

**Conclusion.** *The study results indicate significant and varied motor and cognitive dysfunction in MS patients, caused by damage to both the conduction pathways in the brain and spinal cord and the cortical grey matter. The obtained data on the close correlation between motor and cognitive impairments allow us to better understand the mechanisms of MS development and to apply this knowledge in clinical practice.*

**Keywords:** *multiple sclerosis; impaired motor function; cognitive dysfunction.*

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 197376, Russia, St. Petersburg, Academic Pavlov str., 9, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences. E-mail: sid@ihb.spb.ru. Stolyarov I.D.

**For citation:** Mineev K.K., Petrov A.M., Votintseva M.V., Stolyarov I.D. [The correlation between motor and cognitive dysfunction in multiple sclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 23–28. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.3

Received 25.05.2020 / Accepted 08.10.2020

## Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунно-воспалительное и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), одними из проявлений которого являются нарушения моторных функций. Наиболее значимым для пациентов с РС является нарушение ходьбы — один из часто встречающихся инвалидирующих симптомов, как правило, слабо поддающийся коррекции. Усугублять нарушения ходьбы могут когнитивные нарушения (КН), возникающие на ранних стадиях РС и усиливающиеся по мере прогрессирования, что неизбежно приводит к повышению утомляемости, затруднениям с решением повседневных задач, снижению трудоспособности [1, 2].

Изменения походки появляются у пациентов с РС уже на ранних стадиях развития болезни и прогрессируют с нарастанием инвалидизации [3, 4]. При проведении тестов на ходьбу у пациентов с РС, не предъявляющих жалоб на ее нарушения, выявляются минимальные отклонения параметров походки [5]. Показано, что наиболее часто нарушения ходьбы при РС проявляются замедлением скорости ходьбы и выраженной асимметрией симптомов между правой и левой сторонами. Выявлены значительные нарушения стабильности баланса в положении стоя, связанные со снижением функции проприоцептивной системы и компенсаторным повышением контроля зрительной системы за балансом. Основными причинами, ограничивающими ходьбу больных РС, являются снижение мышечной силы и спастика в нижних конечностях; мозжечковая и сенситивная атаксия [6]. Также затрудняют движения болевой синдром и повышенная утомляемость [7].

Изучение параметров ходьбы в зависимости от балла по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale — EDSS) показало, что нарушения ходьбы становятся значимыми при 3 и более баллах. С нарастанием инвалидизации укорачивалась длина и увеличивалось время шага. Установлено, что изменение скорости ходьбы является наиболее значимым параметром, характеризующим ходьбу больных РС [8].

Значимое замедление ходьбы может встречаться у пациентов с минимальной инвалидизацией. Сравнительная оценка скорости ходьбы показала, что у амбулаторных пациентов, не замечающих у себя нарушений ходьбы, снижа-

лась финишная скорость при прохождении 100 м, при этом индекс замедления был наиболее выражен у пациентов с баллом по шкале EDSS 4,0 и выше и коррелировал с пирамидными и мозжечковыми нарушениями [9].

На скорость ходьбы оказывали влияние нарушения функциональности суставов нижних конечностей, наиболее значимыми оказались изменения в голеностопном суставе [10]. Спастичность при походке сопровождается снижением скорости, замедлением частоты и укорочением длины шагов, нарушением баланса тела, а также сокращением объема движений в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах [11].

К основным КН при РС относятся нарушения внимания и зрительно-пространственных функций, мнестические расстройства, расстройства беглости речи, абстрактного мышления и организации сложных видов деятельности [12]. КН могут в различной степени проявляться у пациентов и не всегда коррелировать с другими неврологическими нарушениями, но даже в виде отдельных симптомов могут приводить к серьезным затруднениям в повседневной жизни. При этом сами пациенты не предъявляют жалоб, но в ряде случаев могут отмечать «умственную утомляемость». Наличие КН может снижать приверженность больных к долгосрочной патогенетической терапии и уменьшать эффективность реабилитационных мероприятий [13].

Ранее показано, что усугубление двигательных нарушений и КН при РС может быть связано как с объемом и локализацией очагового поражения головного мозга, так и с дегенеративными процессами, приводящими к развитию общей и локальной атрофии [14–16].

**Целью** данного исследования стало изучение взаимосвязи скорости и дальности ходьбы и выраженности неврологических и КН при РС.

## Материалы и методы

Обследовано 59 пациентов (20 мужчин и 39 женщин в возрасте 20–50 лет) с ремиттирующим РС в стадии клинической ремиссии, диагноз установлен согласно критериям МакДональда (2010 г.) (лечащий врач — с.н.с. лаборатории нейроиммунологии к.м.н. А.Г. Ильвес). Выраженность инвалидизации варьировала от 1,5 до 6,5 балла по шкале EDSS. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Все включенные в исследование пациенты были правшами. Оценивался неврологический статус по шкале EDSS. Нарушения двигательных функций определяли по следующим показателям ходьбы:

- скорость ходьбы: время (в секундах), за которое пациент мог преодолеть 25 футов (7,5 м) максимально быстрым шагом (25-футовый тест; компонент комплексного теста Multiple Sclerosis Functional Composite — MSFC);
- расстояние (в метрах), которое пациент способен преодолеть в удобном для него темпе за неограниченное количество времени без остановок.

Моторную способность верхних конечностей оценивали по 9-кольшковому тесту (компонент MSFC): измеряли время (в секундах), за которое выполнялся тест сначала одной рукой, затем другой. Спастичность нижних конечностей определяли по шкале Ашворта (от 0 до 4 баллов), спастичность походки — по шкале EDSS (пирамидные функции — от 0 до 3 баллов).

Когнитивные функции проверяли с помощью тестов на устойчивость внимания, счетные навыки, кратковременную и отсроченную память, математическую логику, беглость речи, скорость сенсомоторных реакций:

- SDMT (Symbol Digit Modalities Test) — количество пронумерованных за 90 с знаков при использовании ключа [17];
- тест по таблице Шульте — время (в секундах), за которое пациент должен найти все числа по возрастанию, указанные в таблице в разбросанном порядке;
- PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test; компонент MSFC) — количество правильно решенных примеров из 60 в заданном темпе (очередной пример — через 3 с) [18];
- BVMТ-R (Brief Visuospatial Memory Test-Revises) — количество фигур, заучиваемых пациентом за 10 с (3 попытки с воспроизведением фигур без повторения через 60 мин), тест оценивается по 12-бальной шкале [19].

Беглость речи определяли по способности пациента назвать максимальное количество слов, начинающихся на определенную букву, за 30 с. Для оценки математической логики пациентам было предложено решить, какое из двух чисел больше, имея описание каждого числа по отношению к третьему числу.

На основании способности преодолевать расстояние и баллу по шкале EDSS пациенты были разделены на 4 группы.

У пациентов 1-й группы (1,5–2,5 балла по шкале EDSS) имелось 1–2 легких неврологических симптома, не связанных с пирамидной или мозжечковой системой, о которых они были осведомлены и не испытывали ограничений по преодолению расстояния пешком.

Пациенты 2-й группы (3,0–3,5 балла по шкале EDSS) имели 3–4 легких неврологических симптома или 1 симптом умеренной степени тяжести. Они могли преодолевать расстояние более 1 км, толерантность к преодолению расстояния была снижена по сравнению с пациентами 1-й подгруппы. В среднем максимальное расстояние, которое они могли преодолеть, оставаясь при этом полностью компенсированными амбулаторными пациентами, было в диапазоне 3–5 км.

У пациентов 3-й группы (4,0–5,5 балла по шкале EDSS) было явное ограничение по ходьбе, диапазон ходьбы коле-

бался от 100 до 500 м. Способность преодолевать расстояние отражалась на балле по шкале EDSS.

Пациенты 4-й группы (6,0–6,5 балла по шкале EDSS) для передвижения использовали вспомогательные средства, с помощью которых они могли преодолеть расстояние 20–100 м.

Статистический анализ выполняли с помощью программы Microsoft Excel с использованием методов сравнительного анализа с определением достоверности различий и корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции.

## Результаты

Показатели неврологического и нейропсихологического обследования пациентов представлены в таблице. Сравнительный анализ результатов обследования пациентов между группами показал, что с нарастанием неврологических нарушений и увеличением балла по шкале EDSS — от 1-й к 4-й группе пациентов соответственно — сокращалась дистанция, которую могли преодолеть больные РС. Наблюдалось замедление ходьбы, показатель «время, затраченное на преодоление 25 футов» увеличивался от 1-й ко 2-й группе пациентов и имел достоверные ( $p < 0,001$ ) различия с данными пациентов, у которых балл по шкале EDSS достиг 4,0 и выше.

Двигательные нарушения в недоминантной руке по времени на выполнение 9-кольшкового теста достоверно ( $p < 0,05$ ) различались уже между пациентами 1-й и 2-й групп. Более значительную разницу ( $p < 0,01$ ) по времени выполнения теста пациенты 1-й группы имели по отношению к результатам 3-й и 4-й групп. В доминантной руке достоверная разница ( $p < 0,001$ ) в замедлении действия выявлена только между 3-й и 4-й группами пациентов.

В 1-й группе пациентов клинических признаков спастичности не определялось. Спастичность походки в 1 балл по шкале EDSS (пирамидные функции) отмечалась только у 3 пациентов (25%) 2-й группы и проявлялась легкой скованностью, как правило, в одной ноге во время быстрой ходьбы. Легкая и умеренная степень спастичности в ногах (1–2 балла по шкале Ашворта) и легкая до умеренной спастичность походки (1–2 балла по шкале EDSS) определялись у 15 пациентов (93,8%) 3-й группы. При этом у 6 пациентов легкая спастичность в ногах, определяемая при осмотре, во время ходьбы нарастала до умеренной степени. У 10 (66,7%) пациентов 4-й группы спастичность в ногах была умеренной (в среднем 2 балла по шкале Ашворта), 9 (60%) пациентов имели умеренно спастичную походку (2 балла по шкале EDSS). У 5 (33,3%) пациентов спастичность при ходьбе была тяжелой, для передвижения им было необходимо двустороннее средство поддержки.

Тестирование когнитивных функций показало, что количество правильных ответов по тесту PASAT, характеризующее счетные навыки, оперативную память и устойчивость внимания, не имело достоверных различий между результатами тестов у пациентов первых двух групп, но существенно различалось у пациентов 3-й и 4-й групп. Внимание и скорость сенсомоторных реакций (результаты по тестам SDMT и по таблице Шульте) также достоверно отличались только между пациентами с баллом по шкале EDSS  $< 4,0$  и пациентами с баллом по EDSS  $> 4,0$ . При этом в обоих

Данные неврологического и нейропсихологического обследования пациентов с РС  
Neurological and neuropsychological examination data for patients with MS

Показатель Parameter	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	4-я группа Group 4
<i>n</i>	16	12	16	15
EDSS, баллы EDSS, score	1,88 ± 0,22	3,2 ± 0,27	4,53 ± 0,59	6,20 ± 0,32
Ходьба, м Walking, m	Неограниченно Unlimited	2600 ± 2190	750 ± 389	52 ± 28,4
25-футовый тест, с 25-foot walk, sec	4,01 ± 0,49	4,24 ± 0,49	6,12 ± 1,12**	17,73 ± 12,96***
9-колышковый тест, с 9-hole peg test, sec				
правая рука right arm	18,8 ± 3,4	18,66 ± 1,96	22,85 ± 6,81**	37,82 ± 21,86***
левая рука left arm	18,77 ± 5,19	21,14 ± 2,66*	27,21 ± 9,99**	41,69 ± 27,26***
Шкала Ашворта (нижние конечности) Ashworth Scale (lower limbs)	0,0	0,0	1,13 ± 0,50*	1,87 ± 0,74*
Шкала EDSS (спастичность походки) EDSS scale (gait spasticity)	0,0	0,40 ± 0,55	1,50 ± 0,63*	2,27 ± 0,59*
PASAT (правильные ответы) PASAT (correct answers)	45,25 ± 9,79	45,80 ± 7,50	40,94 ± 11,28*	37,00 ± 14,46*
SDMT (правильные ответы) SDMT (correct answers)	50,56 ± 10,93	51,20 ± 3,70	41,19 ± 7,58*	31,30 ± 12,71**
BVMT-R (правильные ответы) BVMT-R (correct answers)				
испытание 1 attempt 1	5,88 ± 3,01	5,50 ± 3,78	3,88 ± 2,33*	4,10 ± 1,60*
испытание 2 attempt 2	9,44 ± 3,24	8,83 ± 2,40	7,06 ± 2,24*	6,73 ± 2,74*
испытание 3 attempt 3	10,63 ± 2,63	10,17 ± 1,94	8,63 ± 2,09*	7,93 ± 3,10*
через час, без повторения one hour later, no repetition	10,19 ± 3,08	9,67 ± 2,16	8,19 ± 2,71*	7,93 ± 3,27*
Беглость речи (количество слов) Speech fluency (number of words)	8,87 ± 3,87	8,50 ± 2,35	8,57 ± 3,01	7,93 ± 2,62
Таблица Шульце, с Schulte table, sec	36,87 ± 12,30	36,54 ± 4,24	47,58 ± 14,15*	62,24 ± 23,82**
Математическая логика, с Mathematical logic, sec	15,49 ± 6,56	16,67 ± 9,43*	23,34 ± 7,46*	60,50 ± 19,17***
Математическая логика, ошибки Mathematical logic, errors	6,56 ± 3,37	8,1 ± 3,64*	8,83 ± 3,87*	16,25 ± 2,22***

Примечание. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  по сравнению с показателями в 1-й группе.  
Note. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  compared to the results in group 1.

тестированиях результат был значительно хуже у пациентов в 4-й группе. Наиболее сложным для пациентов оказалось задание на математическую логику. Время, затраченное на выполнение одного логического задания, у пациентов 2–4-й подгрупп было больше, чем у пациентов 1-й подгруппы. Результат ухудшался от 1-й группы к 4-й. Также увеличивалось количество неправильно решенных примеров. В 4-й группе 41% пациентов не справились с заданием и отказались от его выполнения. Тест BVMT-R, являющийся невербальной эпизодической мерой памяти, продемонстрировал ухудшение способности пациентов заучивать и

удерживать информацию. Ухудшение результатов нарастало от 1-й к 4-й группе пациентов. В тесте на беглость речи существенных различий в ответах пациентов не выявлено.

Показано, что толерантность к преодолению расстояния у пациентов обратно зависела от выраженности инвалидизации по шкале EDSS ( $r = -0,91$ ). Дистанция сокращалась по мере нарастания спастичности в ногах (шкала Ашворта) ( $r = -0,76$ ) и спастичности походки (шкала EDSS) ( $r = -0,81$ ). Пройденное расстояние было обратно взаимосвязано с такими показателями моторных функций,



как время, затраченное пациентом на 25-футовую ходьбу ( $r = -0,44$ ), и время выполнения 9-кольшкового теста как доминантной ( $r = -0,40$ ), так и недоминантной ( $r = -0,39$ ) рукой.

Идентифицирована высокая степень взаимосвязи максимального расстояния ходьбы: положительная — с количеством правильных ответов по тесту SDMT ( $r = 0,54$ ) и отрицательная — со временем на выполнение теста по таблице Шульте ( $r = -0,46$ ). Отрицательная взаимосвязь максимальной дистанции установлена со временем на выполнение задания на математическую логику ( $r = -0,89$ ), а положительная взаимосвязь — с количеством ошибок при данном задании ( $r = 0,40$ ). Корреляции максимальной дистанции ходьбы с показателями теста на математическую логику имели самый высокий коэффициент среди когнитивных тестов. Выявлена положительная корреляция дальности ходьбы с запоминанием фигур ( $r = 0,42$ ) и воспроизведением их без напоминания через 1 ч ( $r = 0,33$ ) в тесте BVMT-R. Показатель беглости речи (количество слов) не имел корреляций ни с одним двигательным тестом.

Скорость ходьбы (показатель времени, затрачиваемого на прохождение 25 футов), кроме взаимосвязи с дальностью ходьбы, имела также положительную корреляцию с баллом по шкале EDSS ( $r = 0,57$ ), спастичностью при ходьбе ( $r = 0,56$ ); спастичностью нижних конечностей ( $r = 0,58$ ) и временем, затраченным на выполнение 9-кольшкового теста недоминантной рукой ( $r = 0,51$ ). С сокращением времени на ходьбу коррелировало увеличение количества правильных ответов по тесту SDMT ( $r = -0,51$ ), уменьшение времени на выполнение теста по таблице Шульте ( $r = 0,60$ ) и сокращение времени, затраченного на решение одного математического задания в тесте на математическую логику ( $r = 0,60$ ). В отличие от показателя максимального расстояния ходьбы, взаимосвязи временного показателя скорости ходьбы с тестом на заучивание фигур не установлено.

Спастичность имела высокую корреляцию с параметрами ходьбы, баллом по шкале EDSS ( $r = 0,87$ ) и временем выполнения 9-кольшкового теста (для обеих рук;  $r = 0,54$ ). Выявлена отрицательная корреляция показателей спастичности с заучиванием фигур по тесту BVMT-R ( $r = -0,38$ ) и положительная — со временем выполнения теста по таблице Шульте ( $r = 0,62$ ). Спастичность коррелировала с показателями математической логики ( $r = 0,89$ ). Время, затраченное на выполнение 9-кольшкового теста (доминантной и недоминантной рукой), положительно коррелировало со временем на выполнение теста по таблице Шульте (для правой руки  $r = 0,50$ ; для левой руки  $r = 0,58$ ), временем и количеством ошибок в тесте на математическую логику ( $r = 0,52$ ) и имело отрицательную корреляцию с количеством ответов по тесту SDMT ( $r = -0,80$ ). Тест на беглость

речи отрицательно коррелировал со временем на выполнение теста по таблице Шульте ( $r = -0,31$ ).

Показано, что при РС с увеличением балла по шкале инвалидизации нарастают двигательные нарушения, сокращается дальность преодолеваемой дистанции при ходьбе, уменьшается скорость ходьбы, замедляются действия руками. Снижение скорости ходьбы становится заметным у пациентов с баллом EDSS  $> 4,0$ . Нарастание спастичности сопровождалось ухудшением показателей выполнения когнитивных тестов. У пациентов с замедленной скоростью сенсомоторных реакций, сниженным объемом памяти и внимания спастичность была наиболее высокой. Исследование показало высокую корреляцию спастичности с вычислительными способностями, математической логикой и способностью запоминать фигуры. Дальность ходьбы в первую очередь имела взаимосвязь с устойчивостью внимания и объемом кратковременной и отсроченной памяти. Скорость ходьбы сочеталась со скоростью сенсомоторных реакций и процессом заучивания и не имела, в отличие от дальности ходьбы, взаимосвязи с показателем отсроченной памяти.

Скоростные характеристики ходьбы имели взаимосвязь со скоростью движений в недоминантной руке. Замедление действия руками имело взаимосвязь с проводимыми познавательными тестами, наиболее сильные различия зафиксированы в недоминантной руке. Двигательные нарушения в верхних конечностях наиболее часто начинаются у пациентов в недоминантной руке и нарастают при ухудшении когнитивных функций.

Таким образом, спастичность, развитие которой является значимым для нарушения моторных функций при РС, имеет выраженную взаимосвязь с КН при данном заболевании.

## Заключение

Полученные данные свидетельствуют о значительных и разнонаправленных двигательных и КН у больных РС. Данные нарушения вызваны поражением как элементов проводниковых систем головного и спинного мозга, так и серого вещества коры головного мозга. Описание и использование двигательных нарушений активно практикуется в диагностике, при оценке степени инвалидизации и эффективности патогенетической терапии. В то же время вызванные диффузными атрофическими изменениями и возникающие на самых ранних этапах РС КН исследуются недостаточно, а результаты нейропсихологического обследования не используются в полной мере при оценке выраженности неврологического дефицита, степени инвалидизации и эффективности патогенетической и симптоматической терапии РС. Полученные данные тесной взаимосвязи двигательных и КН позволяют более полно представлять механизмы развития РС и использовать их в клинической практике.

## Список литературы

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз. М., 2015. 448 с.
2. Захарова М.Н., ред. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения: практическое руководство для врачей. М., 2018. 240 с.
3. Feys P., Severijns D., Vantenderloo S. et al. Spatiotemporal gait parameters change differently according to speed instructions and walking history in MS patients with different ambulatory dysfunction. *Mult Scler Relat Disord* 2013; 2: 238–246. DOI: 10.1016/j.msard.2013.01.004. PMID: 25877730.

## References

1. Gusev E.I., Boiko A.N., Stolyarov I.D. [Multiple sclerosis]. Moscow, 2015. 448 p. (In Russ.)
2. Zakharova M.N., ed. [Multiple sclerosis: diagnosis and treatment: a practical guide for doctors]. Moscow, 2018. 240 p. (In Russ.)
3. Feys P., Severijns D., Vantenderloo S. et al. Spatiotemporal gait parameters change differently according to speed instructions and walking history in MS patients with different ambulatory dysfunction. *Mult Scler Relat Disord* 2013; 2: 238–246. DOI: 10.1016/j.msard.2013.01.004. PMID: 25877730.

4. Петров А.М., Столяров И.Д., Шкильнюк Г.Г. и др. Динамика нарушений ходьбы при рассеянном склерозе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2015; 7(1): 27–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-1-27-32.

5. Sosnoff J.J., Sandroff B.M., Motl R.W. Quantifying gait abnormalities in persons with multiple sclerosis with minimal disability. *Gait Posture* 2012; 36: 154–156. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2011.11.027. PMID: 22424761.

6. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. М., 2016. 272 с.

7. McLoughlin J.V., Barr C.J., Patrilli B. et al. Fatigue induced changes to kinematic and kinetic gait parameters following six minutes of walking in people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 2016; 38: 535–543. DOI: 10.3109/09638288.2015.1047969. PMID: 25990573.

8. Preiningerova J.L., Novotna K., Ruz J. et al. Spatial and temporal characteristics of gait as outcome measures in multiple sclerosis (EDSS 0 to 6.5). *J Neuroeng Rehabil* 2015, 12: 14. DOI: 10.1186/s12984-015-0001-0. PMID: 25890382.

9. Phan-Ba R., Calay P., Grodent P. et al. Motor fatigue measurement by distance-induced slowdown of walking speed in multiple sclerosis. *PLoS One* 2012; 7: e34744. DOI: 10.1371/journal.pone.0034744. PMID: 22514661.

10. Cofré Lizama L.E., Khan F., Lee P.V., Galea M.P. The use of laboratory gait analysis for understanding gait deterioration in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22: 1768–1776. DOI: 10.1177/1352458516658137. PMID: 27364324.

11. Pau M., Coghe G., Corona F. et al. Effect of spasticity on kinematics of gait and muscular activation in people with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2015; 358: 339–344. DOI: 10.1016/j.jns.2015.09.352. PMID: 26409825.

12. Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 2–8. DOI: 10.1177/1352458508096684. PMID: 18805842.

13. Jefferies K. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Advan Psychiatr Treat* 2006; 12: 214–220. DOI: <https://doi.org/10.1192/apt.12.3.214>.

14. Calabrese M., Agosta F., Rinaldi F. et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1144–1150. DOI: 10.1001/archneurol.2009.174. PMID: 19752305.

15. Вотинцева М.В., Минеев К.К., Петров А.М. и др. Связь когнитивных нарушений с локализацией очагов поражения белого вещества головного мозга у больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2014; 114(10–2): 57–60.

16. Брюхов В.В., Куликова С.Н., Кротенкова М.В. и др. Современные методы визуализации в патогенезе рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2013; 7(3): 47–54.

17. Smith A. Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Manual (revised). L.A., 1982.

18. Tombaugh T.N. A comprehensive review of the paced auditory serial addition test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21: 53–76. DOI: 10.1016/j.acn.2005.07.006. PMID: 16290063.

19. Benedict R.H., Schretlen D., Groninger L. et al. Revision of the Brief Visuospatial Memory Test: studies of normal performance, reliability, and validity. *Psychol Assess* 1996; 8: 145–153. DOI: 10.1037/1040-3590.8.2.145.

## Информация об авторах

*Минеев Константин Константинович* — к.м.н., н.с. лаб. нейроиммунологии ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург, Россия

*Петров Андрей Михайлович* — к.м.н., с.н.с. лаб. нейроиммунологии ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург, Россия

*Вотинцева Марина Владимировна* — м.н.с. лаб. нейроиммунологии ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург, Россия

*Столяров Игорь Дмитриевич* — д.м.н., проф., зав. лаб. нейроиммунологии, рук. Центра рассеянного склероза ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург, Россия

4. Petrov A.M., Stolyarov I.D., Shkilnyuk G.G. et al. [Time course of changes in the development of gait disorders in multiple sclerosis]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* 2015; 7(1): 27–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-1-27-32. (In Russ.)

5. Sosnoff J.J., Sandroff B.M., Motl R.W. Quantifying gait abnormalities in persons with multiple sclerosis with minimal disability. *Gait Posture* 2012; 36: 154–156. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2011.11.027. PMID: 22424761.

6. Shmidt T.E., Jahno N.N. [Multiple sclerosis: a guide for physicians]. Moscow, 2016. 272 p. (In Russ.)

7. McLoughlin J.V., Barr C.J., Patrilli B. et al. Fatigue induced changes to kinematic and kinetic gait parameters following six minutes of walking in people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 2016; 38: 535–543. DOI: 10.3109/09638288.2015.1047969. PMID: 25990573.

8. Preiningerova J.L., Novotna K., Ruz J. et al. Spatial and temporal characteristics of gait as outcome measures in multiple sclerosis (EDSS 0 to 6.5). *J Neuroeng Rehabil* 2015, 12: 14. DOI: 10.1186/s12984-015-0001-0. PMID: 25890382.

9. Phan-Ba R., Calay P., Grodent P. et al. Motor fatigue measurement by distance-induced slowdown of walking speed in multiple sclerosis. *PLoS One* 2012; 7: e34744. DOI: 10.1371/journal.pone.0034744. PMID: 22514661.

10. Cofré Lizama L.E., Khan F., Lee P.V., Galea M.P. The use of laboratory gait analysis for understanding gait deterioration in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22: 1768–1776. DOI: 10.1177/1352458516658137. PMID: 27364324.

11. Pau M., Coghe G., Corona F. et al. Effect of spasticity on kinematics of gait and muscular activation in people with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2015; 358: 339–344. DOI: 10.1016/j.jns.2015.09.352. PMID: 26409825.

12. Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 2–8. DOI: 10.1177/1352458508096684. PMID: 18805842.

13. Jefferies K. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Advan Psychiatr Treat* 2006; 12: 214–220. DOI: <https://doi.org/10.1192/apt.12.3.214>.

14. Calabrese M., Agosta F., Rinaldi F. et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1144–1150. DOI: 10.1001/archneurol.2009.174. PMID: 19752305.

15. Вотинцева М.В., Минеев К.К., Петров А.М. и др. [Connection of cognitive disorders with localization of lesions of the white matter of the brain in patients with multiple sclerosis]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2014; 114(10–2): 57–60. (In Russ.)

16. Bryukhov V.V., Kulikova S.N., Krotenkova M.V. et al. [Modern imaging methods in the pathogenesis of multiple sclerosis]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2013; 7(3): 47–54. (In Russ.)

17. Smith A. Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Manual (revised). L.A., 1982.

18. Tombaugh T.N. A comprehensive review of the paced auditory serial addition test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21: 53–76. DOI: 10.1016/j.acn.2005.07.006. PMID: 16290063.

19. Benedict R.H., Schretlen D., Groninger L. et al. Revision of the Brief Visuospatial Memory Test: studies of normal performance, reliability, and validity. *Psychol Assess* 1996; 8: 145–153. DOI: 10.1037/1040-3590.8.2.145.

## Information about the authors

*Konstantin K. Mineev* — PhD (Med.), researcher, Laboratory of neuroimmunology, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia

*Andrey M. Petrov* — PhD (Med.), senior researcher, Laboratory of neuroimmunology, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia

*Marina V. Votintseva* — junior researcher, Laboratory of neuroimmunology, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia

*Igor' D. Stolyarov* — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Laboratory of neuroimmunology and Multiple sclerosis center, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia. E-mail: sid@ihb.spb.ru

# Спаستические параплегии типов 11 и 15

Г.Е. Руденская<sup>1</sup>, В.А. Кадникова<sup>1</sup>, О.П. Рыжкова<sup>1</sup>, И.В. Анисимова<sup>1</sup>, Е.Л. Дадали<sup>1</sup>, Н.А. Демина<sup>1</sup>,  
И.А. Мишина<sup>1</sup>, И.В. Канивец<sup>2</sup>, А.В. Антоненц<sup>2</sup>, А.В. Поляков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Геномед», Москва, Россия

**Введение.** Группа спастических параплегий с известными генами (SPG), наряду с преобладающими аутосомно-доминантными формами, включает многочисленные и диагностически сложные аутосомно-рецессивные (AR) формы с разнообразными фенотипами. В диагностике SPG широко используются методы массового параллельного секвенирования (MPS).

**Цель исследования:** по данным первого в России исследования SPG методами MPS определить вклад в структуру и клиничко-молекулярно-генетические характеристики двух форм AP-SPG: SPG11 и SPG15.

**Материалы и методы.** Обследованы 8 неродственных русских семей: 7 — с SPG11, 1 — с SPG15. Применяли MPS-панель «спастические параплегии», секвенирование по Сэнгеру, мультиплексную лигаза-зависимую амплификацию (MLPA).

**Результаты.** SPG11, диагностированная в 7 семьях, оказалась самой частой AP-формой, составив 5,1% в общей группе 120 семей с верифицированными SPG (4-е место в структуре) и 30,5% в подгруппе AP-SPG. Три из 9 найденных мутаций SPG11 ранее не описаны; 2 семьи имели идентичные генотипы, одной из аллельных мутаций в них была крупная дупликация; одна ранее описанная мутация выявлена трижды. Двое больных имели атипично позднее начало; 6 случаев — «осложненные» (сопутствующие симптомы — атаксия и/или дизартрия, когнитивная недостаточность), у 3 из 6 больных по данным МРТ выявлено истончение мозолистого тела. SPG15 диагностирована у больного в возрасте 13 лет; в гене ZFYVE26 найдены 2 новые мутации со сдвигом рамки считывания в комплаунд-гетерозиготном состоянии. В клинической картине этого пациента, кроме спастического парaparеза, отмечено прогрессирующее снижение интеллекта; типичной для SPG15 (но не облигатной) макулярной дегенерации не было вплоть до 17 лет (по каталогическим данным).

**Заключение.** AP-SPG в обширной группе российских больных представлены спектром 12 форм, в котором самой частой является SPG11 и присутствует SPG15. В генах обеих форм суммарно найдено 11 мутаций, 5 из которых ранее не описаны. Две «осложненные» формы SPG имеют частичное клиническое сходство и трудны для клинической диагностики. Методы MPS незаменимы в диагностике болезней с выраженной генетической гетерогенностью, таких как SPG. Случаи с крупными перестройками генов подтверждают важность сочетания технологий MPS и MLPA.

**Ключевые слова:** наследственные спастические параплегии; SPG11; SPG15; мутации; массовое параллельное секвенирование; фенотипы.

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ им. Н.П. Бочкова».

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1. ФГБНУ МГНЦ. E-mail: rudenskaya@med-gen.ru. Руденская Г.Е.

**Для цитирования:** Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжкова О.П., Анисимова И.В., Дадали Е.Л., Демина Н.А., Мишина И.А., Канивец И.В., Антоненц А.В., Поляков А.В. Спастические параплегии типов 11 и 15. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 29–38.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.4

Поступила 18.06.2020 / Принята в печать 08.10.2020

## Spastic paraplegias types 11 and 15

Galina E. Rudenskaya<sup>1</sup>, Varvara A. Kadnikova<sup>1</sup>, Oksana P. Ryzhkova<sup>1</sup>, Inga V. Anisimova<sup>1</sup>, Elena L. Dadaly<sup>1</sup>, Nina A. Dyomina<sup>1</sup>,  
Irina A. Mishina<sup>1</sup>, Ilya V. Kanivets<sup>2</sup>, Anna V. Antonetz<sup>2</sup>, Alexander V. Polyakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Genomed LTD, Moscow, Russia

**Introduction.** A heterogeneous group of hereditary spastic paraplegias (HSP) with known causative genes, alongside the predominant autosomal dominant ones, includes numerous and diagnostically more complex autosomal recessive (AR) forms with diverse phenotypes. Massive parallel sequencing (MPS) techniques are widely used in HSP diagnosis.

The aim of the study was to determine the clinical and molecular genetic characteristics of two AR-HSPs — SPG11 and SPG15 — in Russia based on the first study of HSP using MPS.

**Materials and methods.** We examined 8 unrelated Russian families: seven with SPG11 and one with SPG15. Clinical and molecular analysis and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) were used.

**Results.** *SPG11, diagnosed in seven families, was the most common AR form, accounting for 5.1% of the total group of 120 families with verified HSP (4th common) and 30.5% of the AR-HSP subgroup. Three of the nine identified SPG11 mutations have not been previously described; 2 families had identical genotypes, with one of the allelic mutations consisting of a large duplication; one previously described mutation was detected three times. Two patients had an atypical late onset, six cases had complicating concomitant symptoms, such as ataxia and/or dysarthria, cognitive impairment, while 3 out of 6 patients showed thinning of the corpus callosum on MRI. SPG15 was diagnosed in one patient at 13 years; two new mutations were found in the ZFYVE26 gene with a reading frame shift in the compound heterozygous state. Clinical phenotype in this patient included progressive cognitive decline in addition to spastic paraparesis; there was no macular degeneration typical (but not mandatory) of SPG15 up to the age of 17 years (according to follow-up data).*

**Conclusion.** *In a large group of patients in Russia, AR-HSP was represented by 12 different forms, with SPG11 being the most frequent and SPG15 also being present. A total of 11 mutations were found in the genes of both forms, 5 of which had not been previously described. Two complicated forms of HSP had a similar clinical presentation and were difficult to diagnose. MPS methods are indispensable in diagnosing diseases with pronounced genetic heterogeneity, such as HSP. Cases with major gene rearrangements confirm the importance of combining MPS with MLPA.*

**Keywords:** *hereditary spastic paraplegia; SPG11; SPG15; mutations; high-throughput exome sequencing (MPS); phenotypes.*

**Acknowledgments.** The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the Research Centre for Medical Genetics.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 115522, Russia, Moscow, Moskvorechie str., 1. Research Centre for Medical Genetics. E-mail: rudenskaya@med-gen.ru. Rudenskaya G.E.

**For citation:** Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P., Anisimova I.V., Dadaly E.L., Dyomina N.A., Mishina I.A., Kanivets I.V., Antonetz A.V., Polyakov A.V. [Spastic paraplegias types 11 and 15]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 29–38. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.4

Received 18.06.2020 / Accepted 08.10.2020

## Введение

Наследственные спастические параплегии (НСП) — одна из наиболее гетерогенных групп болезней нервной системы, насчитывающая около 80 клинико-генетических форм, обозначаемых как SPG (Spastic paraplegia gene) с нумерацией по хронологии выделения генов. Аутосомно-доминантные (АД) SPG встречаются чаще и преобладают почти повсеместно, прежде всего за счет самой распространенной SPG4. Аутосомно-рецессивных (АР) форм гораздо больше, некоторые являются распространенными (SPG11, SPG7), но большинство редки. Часть форм описана лишь в единичных семьях, и их вклад в общую структуру значительно меньше; доля немногочисленных Х-сцепленных SPG невелика [1–3]. Клиническая диагностика АР-SPG в целом сложнее, чем АД-форм: семейные случаи, дающие диагностическую подсказку, в современных небольших семьях относительно редки. В отличие от основных АД-форм АР-SPG чаще являются «осложненными», с разнообразием сопутствующих симптомов, иногда затеняющих спастический парапарез; среди них больше «новых» форм, они имеют больше гено- и фенотипов и в целом хуже известны врачам, чем «классические АД-формы».

Изучение молекулярной генетики SPG, начавшееся в конце 1990-х гг., прошло несколько этапов и вышло на принципиально новый этап развития с широким внедрением методов массового параллельного секвенирования MPS (massive parallel screening).

Клинико-молекулярно-генетические исследования SPG в МГНЦ им. Н.П. Бочкова ведутся с 2000-х гг. Сначала они были ограничены частыми АД-формами SPG4 и SPG3.

**Цель** данного исследования: по данным первого в России исследования SPG методами MPS определить вклад в структуру и клинико-молекулярно-генетические характеристики двух форм АР-SPG: SPG11 и SPG15.

## Материалы и методы

С 2017 г. исследования SPG ведутся в МГНЦ на основе разработанной в лаборатории ДНК-диагностики MPS-панели «спастические параплегии», включающей 63 гена. Это первое представительное российское исследование SPG с использованием MPS. Панельное исследование дополняется семейным секвенированием по Сэнгеру, выборочно — методом MLPA; в части случаев с клинически нераспознанной спастической параплегией ДНК-диагностика проведена методом полноэкзомного секвенирования. Методы исследований и интерпретации данных MPS изложены в наших публикациях [4–6].

Объект исследования — пациенты консультативного отдела МГНЦ с клинически диагностированной или заподозренной спастической параплегией. Наряду с семьями, обратившимися в последние годы, исследовались хранившиеся клинические данные и образцы ДНК пациентов прошлых лет с неподтвержденными SPG4 и SPG3, при необходимости мы дообследовали семьи, получали катанестические данные.

## Результаты

В настоящее время наша группа ДНК-верифицированных случаев насчитывает 120 неродственных семей с 21 формой: АД — 97 семей/9 форм, АР — 23 семьи/12 форм, т.е. АР-формы гораздо менее часты при большем разнообразии. Наблюдения ряда редких АР-форм (SPG5, SPG26, SPG35, SPG39, SPG61, спастическая атаксия Шарлевуа–Сагенэ) описаны нами ранее [7–9]. Статья посвящена двум формам АР-SPG с частичным клиническим сходством: самой частой форме SPG11 и менее распространенной, но нередкой SPG15.

SPG11 (OMIM 604360), обусловленная мутациями одноименного гена, диагностирована в 7 русских неинбредных семьях у 5 мужчин и 2 женщин 20–69 лет. В общей группе из



120 молекулярно верифицированных случаев форма SPG11 составила 5,1%, заняв 4-е место в структуре, а в подгруппе AP-форм оказалась самой частой — 30,5%. Основные характеристики наблюдений приведены в табл. 1.

### Молекулярные характеристики

В 7 семьях найдены 9 разных мутаций SPG11: 8 мутаций, приводящих к образованию преждевременного стоп-кодона, и крупная перестройка (дупликация экзонов 28–29); 3 мутации ранее не описаны. В семье 11-4 у больного, родители которого не состоят в кровном родстве и происходят из разных областей, ранее описанная мутация найдена в гомо- или гемизиготном состоянии (семейная верификация по Сэнгеру была невозможна). У остальных 6 больных выявлена компаунд-гетерозиготность по мутациям *SPG11*. В семьях 11-5 и 11-7 больные имели идентичные генотипы: компаунд-гетерозиготность по мутации с.2431C>T (p.Gln811Ter) и дупликации экзонов 28–29. Мутация с.2431C>T (p.Gln811Ter) в компаунд-гетерозиготном состоянии с ранее не описанной мутацией с.6832\_6833delAG (p.Ser2278LeufsTer61) обнаружена также в наблюдении 11-6.

### Клинические наблюдения

**11-1.** Больной 23 лет, житель Чувашии, обратился с жалобами на нарушения походки, неустойчивость (например, не может одеться стоя — падает), слабость, нечеткость речи. В первые годы жизни развивался обычно. До 20 лет беспокоили головные боли. С 15 лет — медленно нарастающие трудности ходьбы и речи, более явное прогрессирование с 20 лет. Учился в обычной школе с трудом, имел узкий круг интересов, всегда был плохой почерк. С работой по полуживой специальности повара-кондитера не справлялся, перешел на простую работу фасовщика. Своей семьи не имеет, живет с родителями. Со слов отца, очень эмоционален, слезлив, «стал хуже выражать свои мысли». Осмотр: астеническое телосложение, множественные невусы на теле, два пятна цвета «кофе с молоком» (ошибочно предположили факоматоз; неврологическую патологию расценивали как резидуальную). В неврологическом статусе: мелкокоразмашистый горизонтальный нистагм; эквиноварусная установка стоп, контрактура голеностопных суставов, мышечная сила в ногах 3–4 балла, тонус ног в положении лежа повышен по пирамидному типу S > D, рефлексы с рук оживлены D > S, коленные повышены с расширением зон S > D, рефлексы Бабинского, Россолимо; брюшные рефлексы сохранены, поверхностная и проприоцептивная чувствительность не нарушены, тазовых расстройств нет, легкое пошатывание в пробе Ромберга, неуверенно выполняет пальце-носовую пробу, пяточно-коленную — с негрубой интенцией и промахиванием; тремор пальцев вытянутых рук, легкий адиадохокinesis, походка без опоры, спастико-атактическая с преобладанием спастичности; речь дизартричная, негрубо скандированная, умеренные когнитивные нарушения поведение адекватное. Зрение — легкая миопия, слух в норме. Соматически здоров.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) выполнялась неоднократно: выявлено истончение мозолистого тела (ИМТ), особенно в области колена; единичные мелкие очаги в белом веществе, вероятно, дистрофического происхождения. Предположена «осложненная» НСП, рекомендован мутационный скрининг с использованием MPS (исследование проведено в лаборатории «Геномед»). Обнаруженные мутации в гене *SPG11* (табл. 1) верифицирова-

ны семейным секвенированием по Сэнгеру в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ: подтверждено наличие мутаций у больного, одна из мутаций в гетерозиготном состоянии найдена у отца, другая — у матери. По заочным сведениям, через 1,5 года: имеет 2-ю группу инвалидности, ходит с трудом, но избегает пользования тростью. По-прежнему живет с родителями, сменил работу (машинная стирка и глажка в детском саду), но занимается спортом — член республиканской команды по настольному теннису для лиц с ограниченными двигательными возможностями.

**11-2.** Больной, житель Московской обл., обратился в консультативное отделение МГНЦ (в сопровождении матери-врача) в 2012 г. в возрасте 26 лет по поводу трудностей ходьбы, подозрения на НСП или рассеянный склероз. Изменения походки отмечены в 24 года, ранее был неврологически здоров, но всегда слабо учился, круг интересов не соответствовал возрасту; после школы фактически не работал, не служил в армии, жил с матерью. В неврологическом статусе: черепные нервы без патологии, нижний спастический парализ: гиперрефлексия ног, клонус стоп, патологические стопные знаки, умеренно спастическая походка без опоры; со стороны рук патологии не найдено, тазовые функции, координация не нарушена, негрубые когнитивные нарушения, инфантилен, недооценивает свое состояние. Ранее проведены МРТ головного мозга, выявившая ИМТ, а также МРТ спинного мозга, обнаружившая множественные грыжи Шморля. Клиническая картина соответствовала НСП. При анализе ДНК не найдены мутации в гене *SPAST*, ДНК-диагностика других SPG в тот период не проводилась. В дальнейшем семья не обращалась в МГНЦ. Через 7 лет по нашей инициативе проведено MPS с использованием панели «спастические паралигии» с хранившимся в лаборатории образцом ДНК, выявившее две мутации в гене *SPG11* (табл. 1). Изменившиеся координаты больного выяснены нами через социальные сети. Он не проявил интереса к новой информации (еще одно свидетельство когнитивного дефицита?), но связал нас с матерью, сообщившей сведения о сыне. В последние годы живет в Камбодже в семье сестры, теплый климат и плавание в теплой воде улучшают самочувствие, работает кассиром в семейном магазине. Болезнь прогрессирует, ходит мало, медленно, в основном без опоры. Интересы «подростковые». Новых жалоб нет. Инвалид III группы (переоформление технической затруднено).

**11-3.** Больной 19 лет, москвич, консультирован по поводу трудностей ходьбы, изменения речи, отставания в умственном и физическом развитии. Мальчик от 3-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Роды — экстренное кесарево сечение (гипоксия плода), масса тела 3080 г, длина 51 см, 8/9 баллов по шкале Апгар. На 4-е сутки переведен в отделение патологии новорожденных в тяжелом состоянии: угнетение центральной нервной системы, дыхательная недостаточность, интоксикация, гипербилирубинемия. На фоне лечения состояние относительно нормализовалось, до года наблюдался неврологом с диагнозом: перинатальная энцефалопатия. Самостоятельно пошел в 14 мес.; с 4 лет наблюдался психиатром в связи с выраженной задержкой психоречевого развития: фразовая речь сформировалась к 5 годам. В 1–4 классах удовлетворительно учился в обычной школе, затем, несмотря на дополнительные занятия, успеваемость ухудшилась, снизилась память, восприятие, к 7-му классу трудности учебы стали явными, формально окончил 9 классов, экзамены не сдал, отмечались также трудности социальной адаптации.

В дальнейшем не учился и не работал. С 12 лет заметили нарушение осанки, отставание в занятиях физкультурой, диагностировали сколиоз, плоскостопие. В 14 лет отметил ухудшение походки, утомляемость, в 15 лет при диспансеризации впервые выявили неврологические симптомы; тогда же появились боли в промежности, кровь в стуле, при стационарном обследовании диагностировали болезнь Крона (свишевая форма), парапроктит. Оформлена инвалидность. Параллельно нарастали трудности ходьбы. Зрение, слух в норме. МРТ головного мозга: ИМТ, единичные мелкие очаги глиоза, вероятно дистрофического генеза. Электронейромиография: признаки текущего денервационного процесса. Психиатр: умственная отсталость легкой степени. Осмотр: умеренная низкорослость (рост 165 см), общая гипотрофия (масса тела 52 кг), окружность головы 56 см, грудопоясничный кифосколиоз, плоскостопие; на фоне общей гипотрофии — локальная атрофия трапециевидных мышц, мышц бедер и голени  $S > D$ . В неврологическом статусе: гипомимия, дизартрия, дисфония, мышечная сила умеренно снижена, в положении лежа тонус не повышен, выраженная гиперрефлексия рук и ног с расширением рефлексогенных зон, рефлексы Бабинского, Россолимо, клонус надколенников, спонтанный и вызываемый клонус стоп, брюшные рефлексы сохранены, ограничено тыльное сгибание стоп, грубых нарушений чувствительности нет, в позе Ромберга устойчив, но не может стоять на одной ноге дольше 3–4 с, пальце-носовую пробу выполняет с интенцией и гиперметрией, походка без опоры, спастико-паретическая, медленная, с припаданием на левую ногу. Заторможен, пассивен, активно не вступает в контакт, на вопросы отвечает односложно монотонно; поведение спокойное. Результаты панельного MPS (табл. 1) позволили диагностировать SPG11.

**11-4.** Больной 32 лет из Нижегородской обл. консультирован по поводу НСП, диагностированной клинически в 25 лет. В детском и раннем юношеском возрасте развивался обычно. В 18–20 лет проходил воинскую службу в «горячей точке», получил контузию, два осколочных ранения конечностей. С 22 лет появились трудности ходьбы, прогрессирование быстрое: в 23 года — инвалидность III группы, в 25 лет — II группы, с 28 лет — бессрочная инвалидность I группы. Несколько лет ходит с тростью. Не женат, живет с матерью. Сопутствующая патология: артериальная гипертензия II степени, ожирение, остеохондроз позвоночника с выраженным болевым синдромом, энцефалопатия II степени с цефалгией эмоционально-волевыми нарушениями; астеноневротический синдром. Электронейромиография в норме. Компьютерная томография головного мозга без патологии, МРТ головного мозга не проводили. В неврологическом статусе: черепные нервы без патологии, сила ног снижена, больше в дистальных отделах, тонус в ногах повышен по пирамидному типу, рефлексы с рук оживлены, коленные повышены с расширением рефлексогенных зон, рефлекс Бабинского, клонус стоп, брюшные рефлексы не вызваны (ожирение брюшной стенки), чувствительность не нарушена, тазовые функции в норме, в пробе Ромберга умеренно неустойчив, координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Походка с опорой, спастико-атактическая с преобладанием спастичности. Расстройства психики ранее расценивали как посттравматические. Эмоционально лабилен, в краткой беседе впечатление когнитивной недостаточности (специальное обследование не проводилось, в выписках этих сведений нет). Панельное MPS выявило в гене ранее описанную мутацию

c.225G>A (p.Trp85Ter) в гомо- или гемизиготном состоянии (табл. 1); семейная верификация не проводилась, но характер дважды описанной мутации и клиническая картина подтверждали SPG11.

**11-5.** Больная 69 лет, инвалид I группы, уроженка Чувашии, обратилась по инициативе планирующей деторождение здоровой дочери 40 лет для прогноза ее потомства. Опасения дочери вызывал семейный анамнез: из 5 sibсов пробанда двое старших братьев (один из них умер) имели аналогичную болезнь с разным возрастом начала: после 20 лет и после 40 лет (со слов); других больных в семье нет. Образование больной — неполное среднее, специальности нет, до болезни работала на стройке. Трудности ходьбы появились в 45 лет, с 47 лет инвалидность III группы, в дальнейшем не работала, болезнь быстро прогрессировала: с 50 лет инвалид I группы. Вне дома передвигается в кресле, дома — с ходунками, частично ведет хозяйство. В течение ряда лет тазовые расстройства: поллакиурия, императивные позывы, недержание. Получает сирдалуд («уменьшает боли в коленях»). МРТ не проведена. Осмотр: выглядит старше своего возраста, вторичная адентия. В неврологическом статусе: черепные нервы в норме, в руках сила и рефлексы не изменены; форма стоп обычная, контрактура голеностопных и коленных суставов, тонус ног в положении лежа резко повышен, удалось вызвать только рефлекс Россолимо, брюшные рефлексы не вызваны, координация, чувствительность не нарушены. Интеллект значительно снижен; не может назвать возраст братьев, возраст и причину смерти родителей, количество секунд в минуте и т.п. Дочь считает интеллект матери обычным («всегда была такой»). При осмотре патологии не найдено. При панельном MPS в гене *SPG11* найдена ранее описанная мутация c.2431C>T (p.Gln811Ter) в гетерозиготном состоянии (табл. 1). С учетом соответствующих SPG11 клинико-генеалогических данных и характера найденной мутации проведена МЛПА, выявившая аллельную мутацию: гетерозиготную дупликацию экзонов 28–29 в гене *SPG11*. Диагноз SPG11 был подтвержден.

**11-6.** Больная, жительница Калужской обл., консультирована в 2007 г. в возрасте 20 лет. Трудности ходьбы появились в 12 лет. При МРТ головного и спинного мозга патологии не найдено. При осмотре выявлен умеренный нижний спастический парализ D > S с гиперрефлексией, патологическими стопными знаками, спастической походкой без опоры; симптомов вовлечения рук нет; чувствительность, координация, тазовые функции не нарушены. Клиническая картина указывала на НСП. ДНК-диагностика не подтвердила SPG3 и SPG4. В дальнейшем больная не обращалась в МГНЦ. Спустя 11 лет проведено панельное MPS с использованием хранившихся образцов ДНК, выявившее SPG11 (табл. 1). Мы нашли изменившиеся координаты больной через социальные сети, заочно сообщили о предположительно установленном диагнозе (не называя его) и рекомендовали обратиться в МГНЦ, но женщина не проявила интереса — даже в плане прогноза здоровья дочери (что, как в наблюдении 11-2, может косвенно указывать на когнитивную недостаточность).

**11-7.** Больной 47 лет, житель Московской обл., обратился с клиническим диагнозом НСП. Родители умерли в пожилом возрасте от сердечно-сосудистых болезней, единственная сестра 56 лет здорова. С детства легкая непрогрессирующая дизартрия с назолалией. Имеет среднее образование, учился слабо, служил в армии, работал на предприятии



(неквалифицированная работа), позже был охранником, на момент консультации не работал, начал оформление инвалидности. Не женат, детей нет, живет с сестрой. Трудности ходьбы с феноменом «вратывания» — в течение 5 лет, прогрессирование быстрое: 4 года пользуется тростью, особенно труден спуск по лестнице, правая нога «хуже». Сопутствующая ортопедическая патология: деформирующий остеоартроз левого коленного сустава, дважды оперирован; двусторонний коксартроз, сколиоз, остеохондроз. МРТ головного мозга (по описанию): зоны глиоза в области рогов боковых желудочков, диффузные изменения дистрофического характера, мозолистое тело не описано. Осмотр: ожирение I–II степени; постоперационные рубцы ног; в неврологическом статусе: легкая дисфония, дизартрия; рефлексы с рук — S живой, D снижен, тонус ног в положении лежа повышен, коленные рефлексы средней живости, клонус стопы S, рефлексы Бабинского D > S, Россолимо, Бехтерева–Менделя, брюшные рефлексы не вызваны (ожирение брюшной стенки); чувствительность, координация, мочеиспускание не нарушены, походка с тростью, спастическая, с прихрамыванием на левую ногу. Интеллект умеренно снижен (беседу с врачом ведет сестра), поведение спокойное.

При MPS с использованием панели «спастические параличи» в гене *SPG11* найдена одна мутация в гетерозиготном состоянии (та же, что в наблюдениях 11-5 и 11-6); при MLPA обнаружена аллельная мутация: дупликация экзона 28–29, как в наблюдении 11-5 (табл. 1). Диагноз SPG11 подтвержден.

**SPG15** (OMIM 270700), связанная с геном *ZFYVE26* (другие названия — *K1AA0321*, спастицин), диагностирована в одном несемейном случае.

**Клиническое наблюдение.** Подросток 13 лет из Тамбовской обл. болен в течение 1,5 лет: изменилась походка, спотыкается, падает, но может бегать, занимается физкультурой (кроме лыж), тяжести в ногах не ощущает. В 6 лет оперирован по поводу косоглазия, другой патологии зрения нет. Учится слабо, нет интересов. МРТ головного мозга: корково-подкорковая атрофия, МРТ спинного мозга и электронейромиография без патологии. При осмотре: смуглая кожа; в неврологическом статусе: дислалия (врожденный логопедический дефект), форма стоп обычная, негрубый перонеальный парез (не ходит на пятках), умеренно выраженный пирамидный синдром (гиперрефлексия, клонус стоп, рефлекс Бабинского, спастическая походка без опоры), отсутствуют брюшные рефлексы; чувствительность, тазовые функции в норме; интеллект снижен, поведение обычное. При проведенном в лаборатории «Геномед» MPS-исследования (панель «нейродегенеративные болезни») в гене *ZFYVE26* найдены две ранее не описанные гетерозиготные мутации, ведущие к сдвигу рамки считывания: с.2496\_2499delACCT (p.Pro833SerfsTer25) и с.1706\_1709delCTCT (p.Ser569CysfsTer44). Секвенирование по Сэнгеру в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ выявило обе мутации у больного и одну — у матери. Отец был недоступен для обследования, но гетерозиготность матери по одной из мутаций подтвердила транс-положение мутаций у больного. В 17 лет получены заочные катамнестические сведения от матери: походка ухудшилась, ходит без опоры, но часто падает; не учится, не работает, находится дома; при офтальмологических осмотрах изменений глазного дна не находят.

## Обсуждение

Преобладание SPG11 среди AP-SPG в нашей группе согласуется с общемировыми данными. В 1990-х гг. эта форма была описана как «японская» AP-НСП с агенезией мозолистого тела или ИМТ, но после идентификации гена в 2007 г. выяснилась ее общность с наблюдениями в странах Запада и значительная распространенность. В большинстве стран это самая частая AP-НСП [10–15]. На долю SPG11 в Канаде пришлось 8% молекулярно верифицированных случаев [15], в Норвегии — 20% семейных AP-случаев [14]. Вклад SPG11 велик в структуру осложненных AP-НСП: 31% [16], 26% [14]; в случаях с поражением мозолистого тела SPG11 значительно опережает другие формы [17].

Ген *SPG11* (другие названия *K1AA1840*, *FLJ21439*) кодирует белок спатаксин. Зарегистрировано около 160 мутаций *SPG11*, частых мутаций нет. Из 9 мутаций, найденных у наших больных, 8 — мутации с образованием преждевременного стоп-кодона, что соответствует их преобладанию в мутационной структуре *SPG11*. Мутация с.2431C>T (p.Gln811Ter), встретившаяся в нашем исследовании трижды, описана в греческой и итальянской семьях с типичной клинической картиной [18, 19]. В 2 из 7 семей одной из аллельных мутаций оказалась одинаковая крупная перестройка: дупликация экзона 28–29. Действительно, доля крупных перестроек *SPG11*, выявляемых в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутациями других типов, высока (19%), причем в содержащем 40 экзонах гене есть «горячие участки» крупных перестроек. В 11 из 12 случаев SPG11 с крупными перестройками (9 делеций, 3 дупликации) они затрагивали только экзоны 28–34 в разных вариантах, а все дупликации (2 польских случая, один из США) были идентичны найденной у наших больных: dup ex 28-29; аллельные мутации были разными [20]. Таким образом, если методами MPS обнаружена одна гетерозиготная мутация *SPG11*, а клинико-генеалогические данные соответствуют этой форме, необходим поиск аллельной мутации методами, выявляющими крупные перестройки (MLPA и др.). Это касается и ряда других SPG.

Типичной считается манифестация в подростковом возрасте, как и в наблюдениях 11-1, 11-3 и 11-6. В случаях 11-2 и 11-4 болезнь началась на 3-м десятилетии, начало на 5-м десятилетии (наблюдения 11-5 и 11-2) является редким, однако в литературе описана более широкая вариабельность — от младенчества до очень позднего начала [21–25]. SPG11 может быть неосложненной, но обычно протекает с сопутствующими симптомами, как почти у всех наших больных. Только в наблюдении 11-6 при давнем однократном осмотре 20-летней больной с 8-летним стажем болезни не отмечены четкие сопутствующие симптомы (катамнестических данных нет).

Наиболее характерна выявляемая при нейровизуализации патология мозолистого тела: его агенезия, чаще ИМТ; этот признак описан и при других НСП, но для SPG11 особенно типичен, хотя не является облигатным. Картины аксиальных срезов с ИМТ и измененным белым веществом у передних рогов сравнивают с «ушами рыси» [18, 22, 26]. Из 6 наших наблюдений с данными МРТ ( $n = 5$ ) или КТ ( $n = 1$ ) ИМТ отмечено в 3 случаях. Нередко МРТ выявляет поражение других участков белого вещества, атрофию коры, иногда мозжечка. Частые сопутствующие симптомы SPG11 — дизартрия, атаксия, которые могут быть ведущими. В группе взрослых больных, ранее имевших диагноз

атаксии, Е.П. Нужный выявил 2 случая SPG11 с клинической картиной спастической атаксии [27]. В большинстве случаев наблюдаются когнитивные расстройства. Как видно из табл. 1 и клинических описаний, негрубая/умеренная умственная отсталость и/или деменция имеется у 6 больных (в наблюдении 11-6 не уточнено), причем в наблюдениях 11-1, 11-2 и 11-3 эти симптомы опережали двигательные нарушения (задержка психоречевого развития, плохая успеваемость или невозможность обучения), что характерно для SPG11 [22]. Почти у всех имелись нарушения координации и речи. Мышечная атрофия, описанная в единичных случаях, отмечена в наблюдении 11-3. Не самые частые, но достаточно характерные симптомы SPG11 — полинейропатия и паркинсонизм — у наших больных не встретились, как и редкие (различная патология зрения, эпилепсия и др.).

Наряду с преобладающим внутрисемейным клиническим сходством SPG11 возможны внутрисемейные различия [28, 29]. В нашем единственном семейном случае 11-5 есть указания на значительную разницу по возрасту начала: у 2 больных гораздо более позднее начало, чем у третьего.

В большинстве случаев болезнь прогрессирует довольно быстро, трое молодых больных избегают пользования тростью, но ходят с трудом, двое ходят с опорой, старшая больная почти не ходит (об одной больной нет современных данных). Быстрая динамика групп инвалидности в нескольких случаях подтверждает неблагоприятный функциональный прогноз. Действительно, темпы прогрессирования спастичности наряду с сопутствующими симптомами обуславливают худший функциональный прогноз SPG11 по сравнению с АД-SPG и с SPG7 [15], продолжительность жизни снижена [22]. Отметим, что позднее начало в нашей группе не ассоциировалось с более легким течением, напротив, больная с началом в 45 лет (11-5) уже с 50 лет была инвалидом I группы из-за тяжести двигательных нарушений, страдала недержанием мочи (единственная в группе), имела наиболее выраженные интеллектуально-мнестические расстройства. Больная с самым ранним началом в 12 лет на момент клинического обследования в 20 лет имела относительно легкое течение и нормальную МРТ-картину. Четкие гено-фенотипические корреляции не выявлены. Больные в наблюдениях 11-5 и 11-7 с редким для SPG11 поздним началом имеют одинаковые генотипы, что может быть совпадением, тем более что в наблюдении 11-5 один из братьев пробанда заболел раньше — после 20 лет.

Тонкие механизмы многообразной и варибельной клинической картины SPG11, сочетающие нарушения формирования центральной нервной системы и нейродегенеративные процессы, активно изучаются на экспериментальных моделях [30].

Аллельными формами SPG11 являются ювенильный боковой амиотрофический АР-склероз, тип 5 (OMIM 602099) и наследственная моторно-сенсорная АР-нейропатия, тип 2X (OMIM 661668). Ряд наблюдений частичного пересечения этих форм с SPG11 [31–34] позволяет предполагать клинический континуум.

SPG15 входит в число относительно частых АР-форм, но встречается гораздо реже, чем SPG11. В португальском популяционном исследовании, включавшем только семей-

ные случаи, распространенность SPG15 составила 0,03 на 100 тыс. населения — в 9 раз меньше, чем SPG11 [11]. В группах семей с осложненными АР-формами [16] и в немецкой выборке [21] SPG15 заняла 4-е место в структуре АР-НСП. Нередки описания SPG15 в инбредных семьях с гомозиготностью больных [35–37]. Ген идентифицирован в 2008 г., кодируемый белок — спастицин. По данным функциональных исследований, белок ZFYVE26 в составе крупного белкового комплекса, включающего, в частности, гены *SPG11* и *SPG48*, участвует в гомологичной рекомбинации [38]. Являясь также фосфатидилинозитол-3-фосфат-связывающим белком, ZFYVE26 участвует в процессе деления клетки на стадии цитокинеза [39]. Зарегистрировано около 40 мутаций (по данным Human Gene Mutation Database), среди которых есть крупные перестройки гена; частых мутаций нет, значительную долю составляют мутации со сдвигом рамки считывания, как обе аллельные мутации нашего больного [36, 37]. Характерный признак этой осложненной НСП — макулярная дегенерация (центральная дегенерация сетчатки). АР-НСП с макулярной дегенерацией была клинически выделена в середине XX в. и названа синдромом Кьеллина, описавшего два семейных случая. Хотя патология зрения является важным отличительным признаком, «синдром Кьеллина» и «SPG15» — не синонимы: такое поражение сетчатки возможно при других SPG, в частности SPG11 [40], а в некоторых случаях с мутациями *ZFYVE26* отсутствует. Как правило, болезнь начинается в детстве, как в нашем наблюдении, но есть описания начала вплоть до середины 3-го десятилетия. Макулопатия чаще бывает начальным признаком, но может развиваться позже спастичности. У нашего больного с 6-летним стажем парализованное зрение не страдает, но возможно как присоединение макулопатии в более позднем возрасте, так и ее отсутствие до конца жизни. Другие нередкие сопутствующие симптомы — прогрессирующее снижение интеллекта (имеющееся в нашем наблюдении), дизартрия, атаксия, аксональная полинейропатия с амиотрофией [15, 21, 36, 41], описан атипичный ювенильный паркинсонизм [35, 42]. МРТ нередко выявляет ИМТ и изменения белого вещества [14, 41]: SPG15 занимает 2-е место после SPG11 в структуре АР-НСП с ИМТ; атрофические изменения МРТ, найденные у нашего больного, не типичны. Течение может быть быстрым, иногда ходьба утрачивается уже через несколько лет после начала. Клинически SPG15 очень сходна с SPG11, особенно если нет макулопатии [14, 23]. Таргетную ДНК-диагностику двух форм рекомендовали начинать с SPG11 и при ее исключении проводить поиск мутаций в гене *ZFYVE26*. Однако таргетная ДНК-диагностика таких гетерогенных болезней, как НСП, отошла на второй план, в основном применяют различные варианты MPS. Аллельные фенотипы SPG15 не описаны.

## Заключение

АР-SPG в обширной группе российских больных представлены спектром из 12 форм, в котором самой частой является SPG11 и присутствует SPG15. В генах обеих форм суммарно найдено 11 мутаций, 5 из которых ранее не описаны. Две «осложненные» SPG имеют частичное клиническое сходство и трудны для клинической диагностики. Методы MPS незаменимы в диагностике болезней с выраженной генетической гетерогенностью, таких как SPG. Случаи с крупными перестройками генов подтверждают важность сочетания MPS с MLPA.

## Список литературы

1. Кадникова В.А., Рызжкова О.П., Руденская Г.Е., Поляков А.В. Наследственные спастические параплегии: молекулярно-генетическое разнообразие и ДНК-диагностика. *Успехи современной биологии* 2018; 138(5): 462–475. DOI: 10.7868/S0042132418050046.
2. Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рызжкова О.П. Наследственные спастические параплегии в эпоху секвенирования нового поколения: генетическое разнообразие, эпидемиология, проблемы классификации. *Медицинская генетика* 2018; 17(8): 3–12. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.09.3-12.
3. Boutry M., Morais S., Stevanin G. Update on the genetics of spastic paraplegias. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Update+on+the+Genetics+of+Spastic+Paraplegias+2019> *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19: 18. DOI: 10.1007/s11910-019-0930-2. PMID: 30820684.
4. Шагина О.А., Тверская С.М., Кадникова В.А., Поляков А.В. ДНК-диагностика периодической болезни. *Медицинская генетика* 2006; 5(10): 29–32.
5. Kadnikova V.A., Rudenskaya G.E., Stepanova A.A. et al. Mutational spectrum of Spast (Spg4) and At11 (Spg3a) genes in Russian patients with hereditary spastic paraplegia. *Sci Rep* 2019; 9: 14412. DOI: 10.1038/s41598-019-50911-9. PMID: 31594988.
6. Рызжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). (Редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика* 2019; 18(2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
7. Chukhrova A.L., Akimova I.A., Shchagina O.A. et al. A new case of infantile-onset hereditary spastic paraplegia with complicated phenotype (SPG61) in a consanguineous Russian family. *Eur J Neurol* 2019; 26: e61–e62. DOI: 10.1111/ene.13880. PMID: 30980493.
8. Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Чухрова А.Л. и др. Редкие аутосомно-рецессивные спастические параплегии. *Медицинская генетика* 2019; 18(11): 26–35. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.11.26-35.
9. Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рызжкова О.П. Спастическая атаксия Шарлевуа–Сагенэ (ARSACS): первое российское наблюдение и обзор литературы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2020; 120(2): 85–91. DOI: 10.17116/jnevro202012002185. PMID: 32307416.
10. Erichsen A.K., Koht J., Stray-Pedersen A. et al. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain* 2009; 132, 1577–1588. DOI: 10.1093/brain/awp056. PMID: 19339254.
11. Coutinho P., Ruano L., Loureiro J.L. et al. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurol* 2013; 70: 746–755. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1707. PMID: 23609960.
12. Ishiura H., Takahashi Y., Hayashi T. et al. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet* 2014; 59: 163–172. DOI: 10.1038/jhg.2013.139. PMID: 24451228.
13. Bettencourt C., López-Sendón J.L., García-Caldentey J. et al. Exome sequencing is a useful diagnostic tool for complicated forms of hereditary spastic paraplegia. *Clin Genet* 2014; 85: 154–158. DOI: 10.1111/cge.12133. PMID: 23438842.
14. Pensato V., Castellotti B., Gellera C. et al. Overlapping phenotypes in complex spastic paraplegias SPG11, SPG15, SPG35 and SPG48. *Brain* 2014; 137: 1907–1920. DOI: 10.1093/brain/awu121. PMID: 24833714.
15. Chrestian N., Dupré N., Gan-Or Z. et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet* 2016; 3: e122. DOI: 10.1212/NXG.000000000000122. PMID: 27957547.
16. Kara E., Tucci A., Manzoni C. et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain* 2016; 139: 1904–1918. DOI: 10.1093/brain/aww111. PMID: 27217339.
17. Stevanin G., Dürr A., Brice A. Spastic Paraplegia 11 (Update 2013). *Gene Reviews*. Seattle, 2019. PMID: 20301389.
18. Fraidakis M.J., Brunetti M., Blackstone C. et al. Novel compound heterozygous spatacsin mutations in a Greek kindred with hereditary spastic paraplegia SPG11 and dementia. *Neurodegener Dis* 2016; 16: 373–381. DOI: 10.1159/000444715. PMID: 27318863.
19. Travaglini L., Aiello C., Stregapede F. et al. The impact of next-generation sequencing on the diagnosis of pediatric-onset hereditary spastic paraplegias: new genotype-phenotype correlations for rare HSP-related genes. *Neurogenetics* 2018; 19: 111–121. DOI: 10.1007/s10048-018-0545-9. PMID: 29691679.
20. Günther S., Elert-Dobkowska E., Soehn A.S. et al. High frequency of pathogenic rearrangements in SPG11 and extensive contribution of mutational hotspots and founder alleles. *Hum Mutat* 2016; 37: 703–709. DOI: 10.1002/humu.23000. PMID: 27071356.
21. Schüle R., Wiethoff S., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinico-genetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol* 2016; 79: 646–658. DOI: 10.1002/ana.24611. PMID: 26856398.
22. de Bot S.T., Burggraaff R.C., Herkert J.C. et al. Rapidly deteriorating course in Dutch hereditary spastic paraplegia type 11 patients. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 1312–1315. DOI: 10.1038/ejhg.2013.27. PMID: 23443022.
23. Schüle R., Schlipf N., Synofzik M. et al. Frequency and phenotype of SPG11 and SPG15 in complicated hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1402–1404. DOI: 10.1136/jnnp.2008.167528. PMID: 19917823.

## References

1. Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P., Rudenskaya G.E., Polyakov A.V. [Hereditary spastic paraplegias: molecular genetic diversity]. *Uspekhi sovremennoi biologii* 2018; 138(5): 462–475. DOI: 10.7868/S0042132418050046. (In Russ.)
2. Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P. [Hereditary spastic paraplegias in the era of next generation sequencing: epidemiology, classification, genetic diversity]. *Meditsinskaya genetika* 2018; 17(8): 3–12. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.09.3-12. (In Russ.)
3. Boutry M., Morais S., Stevanin G. Update on the genetics of spastic paraplegias. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Update+on+the+Genetics+of+Spastic+Paraplegias+2019> *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19: 18. DOI: 10.1007/s11910-019-0930-2. PMID: 30820684.
4. Schagina O.A., Tverskaya S.M., Kadnikova V.A., Polyakov A.V. [DNA diagnostics of periodic disease]. *Meditsinskaya genetika* 2006; 5(10): 29–32. (In Russ.)
5. Kadnikova V.A., Rudenskaya G.E., Stepanova A.A. et al. Mutational spectrum of Spast (Spg4) and At11 (Spg3a) genes in Russian patients with hereditary spastic paraplegia. *Sci Rep* 2019; 9: 14412. DOI: 10.1038/s41598-019-50911-9. PMID: 31594988.
6. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. [Guidelines for the interpretation of data on human DNA sequencing obtained by methods of massive parallel sequencing (MPS) (Ed.2018, version 2)]. *Meditsinskaya genetika* 2019; 18(2): 3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23. (In Russ.)
7. Chukhrova A.L., Akimova I.A., Shchagina O.A. et al. A new case of infantile-onset hereditary spastic paraplegia with complicated phenotype (SPG61) in a consanguineous Russian family. *Eur J Neurol* 2019; 26: e61–e62. DOI: 10.1111/ene.13880. PMID: 30980493.
8. Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Chukhrova A.L. et al. [Rare autosomal recessive spastic paraplegias]. *Meditsinskaya genetika* 2019; 18(11): 26–35. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.11.26-35. (In Russ.)
9. Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P. [Spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS): first Russian case and review]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2020; 120(2): 85–91. DOI: 10.17116/jnevro202012002185. PMID: 32307416. (In Russ.)
10. Erichsen A.K., Koht J., Stray-Pedersen A. et al. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain* 2009; 132, 1577–1588. DOI: 10.1093/brain/awp056. PMID: 19339254.
11. Coutinho P., Ruano L., Loureiro J.L. et al. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study. *JAMA Neurol* 2013; 70: 746–755. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1707. PMID: 23609960.
12. Ishiura H., Takahashi Y., Hayashi T. et al. Molecular epidemiology and clinical spectrum of hereditary spastic paraplegia in the Japanese population based on comprehensive mutational analyses. *J Hum Genet* 2014; 59: 163–172. DOI: 10.1038/jhg.2013.139. PMID: 24451228.
13. Bettencourt C., López-Sendón J.L., García-Caldentey J. et al. Exome sequencing is a useful diagnostic tool for complicated forms of hereditary spastic paraplegia. *Clin Genet* 2014; 85: 154–158. DOI: 10.1111/cge.12133. PMID: 23438842.
14. Pensato V., Castellotti B., Gellera C. et al. Overlapping phenotypes in complex spastic paraplegias SPG11, SPG15, SPG35 and SPG48. *Brain* 2014; 137: 1907–1920. DOI: 10.1093/brain/awu121. PMID: 24833714.
15. Chrestian N., Dupré N., Gan-Or Z. et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet* 2016; 3: e122. DOI: 10.1212/NXG.000000000000122. PMID: 27957547.
16. Kara E., Tucci A., Manzoni C. et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain* 2016; 139: 1904–1918. DOI: 10.1093/brain/aww111. PMID: 27217339.
17. Stevanin G., Dürr A., Brice A. Spastic Paraplegia 11 (Update 2013). *Gene Reviews*. Seattle, 2019. PMID: 20301389.
18. Fraidakis M.J., Brunetti M., Blackstone C. et al. Novel compound heterozygous spatacsin mutations in a Greek kindred with hereditary spastic paraplegia SPG11 and dementia. *Neurodegener Dis* 2016; 16: 373–381. DOI: 10.1159/000444715. PMID: 27318863.
19. Travaglini L., Aiello C., Stregapede F. et al. The impact of next-generation sequencing on the diagnosis of pediatric-onset hereditary spastic paraplegias: new genotype-phenotype correlations for rare HSP-related genes. *Neurogenetics* 2018; 19: 111–121. DOI: 10.1007/s10048-018-0545-9. PMID: 29691679.
20. Günther S., Elert-Dobkowska E., Soehn A.S. et al. High frequency of pathogenic rearrangements in SPG11 and extensive contribution of mutational hotspots and founder alleles. *Hum Mutat* 2016; 37: 703–709. DOI: 10.1002/humu.23000. PMID: 27071356.
21. Schüle R., Wiethoff S., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinico-genetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol* 2016; 79: 646–658. DOI: 10.1002/ana.24611. PMID: 26856398.
22. de Bot S.T., Burggraaff R.C., Herkert J.C. et al. Rapidly deteriorating course in Dutch hereditary spastic paraplegia type 11 patients. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 1312–1315. DOI: 10.1038/ejhg.2013.27. PMID: 23443022.
23. Schüle R., Schlipf N., Synofzik M. et al. Frequency and phenotype of SPG11 and SPG15 in complicated hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1402–1404. DOI: 10.1136/jnnp.2008.167528. PMID: 19917823.

24. Giannoccaro M.P., Liguori R., Arnoldi A. et al. Atypical late-onset hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum due to novel compound heterozygous mutations in the SPG11 gene. *J Neurol* 2014; 261: 1825–1827. DOI: 10.1007/s00415-014-7443-3. PMID: 25059394.
25. Rubegni A., Storti E., Tessa A. et al. Hereditary spastic paraplegia type 11 with a very late onset. *J Neurol* 2015; 262: 1987–1989. DOI: 10.1007/s00415-015-7854-7859. PMID: 26183056.
26. Riverol M., Samaranch L., Pascual B. et al. Forceps minor region signal abnormality “ears of the lynx”: an early MRI finding in spastic paraparesis with thin corpus callosum and mutations in the spatacsin gene (SPG11) on chromosome 15. *J Neuroimaging* 2009; 19: 52–60. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00327.x. PMID: 19040626.
27. Нужный Е.П. Клинико-генетическая характеристика аутосомно-рецессивных атаксий у пациентов взрослого возраста. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2019.
28. Schneider-Gold C., Dekomien G., Regensburger M. et al. Monozygotic twins with a new compound heterozygous SPG11 mutation and different disease expression. *J Neurol Sci* 2017; 381: 265–268. DOI: 10.1016/j.jns.2017.09.005. PMID: 28991695.
29. Anheim M., Lagier-Tourenne C., Stevanin G. et al. SPG11 spastic paraplegia. A new cause of juvenile parkinsonism. *J Neurol* 2009; 256: 104–108. DOI: 10.1007/s00415-009-0083-3. PMID: 19224311.
30. Pozner T., Rgensburger M., Engelhorn L. et al. Janus-faced spatacsin (SPG11): involvement in neurodevelopment and multisystem neurodegeneration. *Brain* 2020; 143: 2369–2379. DOI: 10.1093/brain/awaa099. PMID: 32355960.
31. Manole A., Chelban V., Haridy N.A. et al. Severe axonal neuropathy is a late manifestation of SPG11. *J Neurol* 2016; 263: 2278–2286. DOI: 10.1007/s00415-016-8254-5. PMID: 27544499.
32. Iskender C., Kartal E., Akcimen F. et al. Turkish families with juvenile motor neuron disease broaden the phenotypic spectrum of SPG11. *Neurol Genet* 2015; 1: e25. DOI: 0.1212/NXG.0000000000000025. PMID: 27066562.
33. Denora P.S., Smets K., Zolfanelli F. et al. Motor neuron degeneration in spastic paraplegia 11 mimics amyotrophic lateral sclerosis lesions. *Brain* 2016; 139: 1723–1734. DOI: 10.1093/brain/aww061. PMID: 27016404.
34. Khani M., Shamshiri H., Fatehi F. et al. Description of combined ARHSP/JALS phenotype in some patients with SPG11 mutations. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8: e1240. DOI: 10.1002/mgg3.1240. PMID: 32383541.
35. Schicks J., Synofzik M., Pétursson H. et al. Atypical juvenile parkinsonism in a consanguineous SPG15 family. *Mov Disord* 2011; 26: 564–566. DOI: 10.1002/mds.23472. PMID: 21462267.
36. Özdemir T.R., Gençpınar P., Özgür Öztekin P. et al. A case of spastic paraplegia-15 with a novel pathogenic variant in *ZFYVE26* gene. *Int J Neurosci* 2019; 129: 1198–1202. DOI: 10.1080/00207454.2019.1653293. PMID: 31385551.
37. Bibi F., Efthymiou S., Bourinaris T. et al. Rare novel CYP2U1 and ZFYVE26 variants identified in two Pakistani families with spastic paraplegia. *J Neurol Sci* 2020; 411: 116669. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116669. PMID: 32006740.
38. Slabicki M., Theis M., Krastev D. B. et al. A genome-scale DNA repair RNAi screen identifies SPG48 as a novel gene associated with hereditary spastic paraplegia. *PLoS Biol* 2010; 8: e1000408. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000408. PMID: 20613862.
39. Sagona A.P., Nezis I.P., Pedersen N.M. et al. PtdIns(3)P controls cytokinesis through KIF13A-mediated recruitment of FYVE-CENT to the midbody. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 362–371. DOI: 10.1038/ncb2036. PMID: 20208530.
40. Orlén H., Melberg A., Raininko R. et al. SPG11 mutations cause Kjellin syndrome, a hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum and central retinal degeneration. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150B: 984–992. DOI: 10.1002/ajmg.b.30928. PMID: 19194956.
41. Goizet C., Boukhris A., Maltete D. et al. SPG15 is the second most common cause of hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Neurology* 2009; 73: 1111–1119. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bacf59. PMID: 19805727.
42. Mallaret M., Lagha-Boukhiba O., Biskup S. et al. SG15: a cause of juvenile atypical levodopa responsive parkinsonism. *J Neurol* 2014; 261: 435–437. DOI: 10.1007/s00415-013-7216-4. PMID 24366652.
24. Giannoccaro M.P., Liguori R., Arnoldi A. et al. Atypical late-onset hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum due to novel compound heterozygous mutations in the SPG11 gene. *J Neurol* 2014; 261: 1825–1827. DOI: 10.1007/s00415-014-7443-3. PMID: 25059394.
25. Rubegni A., Storti E., Tessa A. et al. Hereditary spastic paraplegia type 11 with a very late onset. *J Neurol* 2015; 262: 1987–1989. DOI: 10.1007/s00415-015-7854-7859. PMID: 26183056.
26. Riverol M., Samaranch L., Pascual B. et al. Forceps minor region signal abnormality “ears of the lynx”: an early MRI finding in spastic paraparesis with thin corpus callosum and mutations in the spatacsin gene (SPG11) on chromosome 15. *J Neuroimaging* 2009; 19: 52–60. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00327.x. PMID: 19040626.
27. Nuzhny E.P. [Clinical and genetic characteristics of autosomal recessive ataxias in adult patients. PhD Thesis]. Moscow, 2019. (In Russ.)
28. Schneider-Gold C., Dekomien G., Regensburger M. et al. Monozygotic twins with a new compound heterozygous SPG11 mutation and different disease expression. *J Neurol Sci* 2017; 381: 265–268. DOI: 10.1016/j.jns.2017.09.005. PMID: 28991695.
29. Anheim M., Lagier-Tourenne C., Stevanin G. et al. SPG11 spastic paraplegia. A new cause of juvenile parkinsonism. *J Neurol* 2009; 256: 104–108. DOI: 10.1007/s00415-009-0083-3. PMID: 19224311.
30. Pozner T., Rgensburger M., Engelhorn L. et al. Janus-faced spatacsin (SPG11): involvement in neurodevelopment and multisystem neurodegeneration. *Brain* 2020; 143: 2369–2379. DOI: 10.1093/brain/awaa099. PMID: 32355960.
31. Manole A., Chelban V., Haridy N.A. et al. Severe axonal neuropathy is a late manifestation of SPG11. *J Neurol* 2016; 263: 2278–2286. DOI: 10.1007/s00415-016-8254-5. PMID: 27544499.
32. Iskender C., Kartal E., Akcimen F. et al. Turkish families with juvenile motor neuron disease broaden the phenotypic spectrum of SPG11. *Neurol Genet* 2015; 1: e25. DOI: 0.1212/NXG.0000000000000025. PMID: 27066562.
33. Denora P.S., Smets K., Zolfanelli F. et al. Motor neuron degeneration in spastic paraplegia 11 mimics amyotrophic lateral sclerosis lesions. *Brain* 2016; 139: 1723–1734. DOI: 10.1093/brain/aww061. PMID: 27016404.
34. Khani M., Shamshiri H., Fatehi F. et al. Description of combined ARHSP/JALS phenotype in some patients with SPG11 mutations. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8: e1240. DOI: 10.1002/mgg3.1240. PMID: 32383541.
35. Schicks J., Synofzik M., Pétursson H. et al. Atypical juvenile parkinsonism in a consanguineous SPG15 family. *Mov Disord* 2011; 26: 564–566. DOI: 10.1002/mds.23472. PMID: 21462267.
36. Özdemir T.R., Gençpınar P., Özgür Öztekin P. et al. A case of spastic paraplegia-15 with a novel pathogenic variant in *ZFYVE26* gene. *Int J Neurosci* 2019; 129: 1198–1202. DOI: 10.1080/00207454.2019.1653293. PMID: 31385551.
37. Bibi F., Efthymiou S., Bourinaris T. et al. Rare novel CYP2U1 and ZFYVE26 variants identified in two Pakistani families with spastic paraplegia. *J Neurol Sci* 2020; 411: 116669. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116669. PMID: 32006740.
38. Slabicki M., Theis M., Krastev D. B. et al. A genome-scale DNA repair RNAi screen identifies SPG48 as a novel gene associated with hereditary spastic paraplegia. *PLoS Biol* 2010; 8: e1000408. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000408. PMID: 20613862.
39. Sagona A.P., Nezis I.P., Pedersen N.M. et al. PtdIns(3)P controls cytokinesis through KIF13A-mediated recruitment of FYVE-CENT to the midbody. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 362–371. DOI: 10.1038/ncb2036. PMID: 20208530.
40. Orlén H., Melberg A., Raininko R. et al. SPG11 mutations cause Kjellin syndrome, a hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum and central retinal degeneration. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150B: 984–992. DOI: 10.1002/ajmg.b.30928. PMID: 19194956.
41. Goizet C., Boukhris A., Maltete D. et al. SPG15 is the second most common cause of hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Neurology* 2009; 73: 1111–1119. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bacf59. PMID: 19805727.
42. Mallaret M., Lagha-Boukhiba O., Biskup S. et al. SG15: a cause of juvenile atypical levodopa responsive parkinsonism. *J Neurol* 2014; 261: 435–437. DOI: 10.1007/s00415-013-7216-4. PMID 24366652.

### Информация об авторах

*Руденская Галина Евгеньевна* — д.м.н., г.н.с. научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия  
*Кадникова Варвара Андреевна* — н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия  
*Рыжкова Оксана Петровна* — к.м.н., в.н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия  
*Анисимова Инга Вадимовна* — врач консультативного отделения ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия  
*Дадали Елена Леонидовна* — д.м.н., проф., зав. научно-консультативным отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия  
*Демина Нина Александровна* — врач консультативного отделения ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия  
*Мишина Ирина Алексеевна* — научный сотрудник научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия  
*Канивец Илья Вячеславович* — к.м.н., руководитель отд. генетики ООО «Геномед», Москва, Россия  
*Антонец Анна Валерьевна* — к.м.н., врач-генетик ООО «Геномед», Москва, Россия  
*Поляков Александр Владимирович* — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия

### Information about the authors

*Galina E. Rudenskaya* — D. Sci. (Med.), principal researcher, Scientific counseling department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
*Varvara A. Kadnikova* — researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
*Oksana P. Ryzhkova* — PhD (Med.), leading researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
*Inga V. Anisimova* — geneticist, Counseling department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
*Elena L. Dadaly* — D. Sci. (Med.), Prof., Head of Scientific counseling department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
*Nina A. Dyomina* — geneticist, Counseling department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
*Irina A. Mishina* — researcher, Scientific counseling department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
*Ilya V. Kanivets* — PhD (Med.), Head of Genetic Department, Genomed Ltd, Moscow, Russia  
*Anna V. Antonetz* — PhD (Med.), geneticist, Genetic Department, Genomed Ltd, Moscow, Russia  
*Alexander V. Polyakov* — D. Sci. (Biol.), Prof., Corr. Member of RAS, Head of DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

# Нейросети покоя при когнитивном снижении у больных дисциркуляторной энцефалопатией

В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова, Р.Б. Медведев, О.В. Лагода, М.М. Танащян

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Оценивали реорганизацию коннективности нейросетей покоя при когнитивном снижении у больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). Количественно когнитивные функции исследовали с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) и сопоставляли с организацией нейросетей покоя, зарегистрированных с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии покоя.

**Цель работы** — оценка взаимосвязи различных нейросетей покоя с когнитивными функциями.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 29 человек с ДЭ, разделенных на две группы: без когнитивного снижения ( $\geq 26$  баллов по шкале MoCA) и с когнитивными расстройствами (24–18 баллов по шкале MoCA). У всех больных определяли коннективность между различными областями мозга с помощью анализа функциональной магнитно-резонансной томографии покоя с использованием программных приложений SPM-12 и CONN18b в среде Matlab.

**Результаты и заключение.** Обнаружены статистически значимые различия коннективности между группами в дорсальной нейросети внимания, визуальной нейросети и сенсомоторных нейросетях, а также в левой парагиппокампальной области. При когнитивном снижении наблюдалось появление новых, негативных коннективностей, что наряду с сокращением коннективности в нейросетях покоя может рассматриваться как обязательный признак, сопровождающий когнитивные дисфункции при ДЭ.

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия; нейровизуализация; функциональная МРТ покоя; Монреальская шкала оценки когнитивных функций; коннективность; когнитивные функции; нейросети покоя.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

**Для цитирования:** Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танащян М.М. Нейросети покоя при когнитивном снижении у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 39–45.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.5

Поступила 21.07.2020 / Принята в печать 08.10.2020

## Resting-state neural networks in cognitive decline in patients with vascular encephalopathy

Vitaliy F. Fokin, Natalia V. Ponomareva, Rodion N. Konovalov, Marina V. Krotenkova, Roman B. Medvedev,  
Olga V. Lagoda, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

We evaluated the connectivity reorganization of resting-state neural networks in patients with cognitive decline secondary to vascular encephalopathy (VE). Quantitative cognitive functions were evaluated using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale and compared with the organization of resting-state neural networks recorded using functional magnetic resonance imaging (fMRI).

The aim of this work was to assess the relationship between various resting-state neural networks and cognitive function.

**Materials and methods.** The study involved 29 people with VE, divided into two groups: without cognitive decline ( $\geq 26$  points on the MoCA) and with cognitive impairment (24–18 points on the MoCA). Connectivity between different brain regions was evaluated in all patients using resting-state fMRI, with SPM-12 and CONN18b software applications in Matlab.

**Results and conclusion.** Statistically significant differences in connectivity were found between groups in the dorsal attention network, visual network, and sensorimotor networks, as well as in the left parahippocampal cortex. New, negative connectivity was observed alongside cognitive decline, which, together with reduced connectivity in resting-state neural networks, can be considered an obligatory sign accompanying cognitive impairment in VE.

**Keywords:** *vascular encephalopathy; neuroimaging; functional resting-state MRI; Montreal Cognitive Assessment scale; connectivity; cognitive function; resting-state neural networks.*

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

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

**For citation:** Fokin V.F., Ponomareva N.V., Konovalov R.N., Krotenkova M.V., Medvedev R.B., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. [Resting-state neural networks in cognitive decline in patients with vascular encephalopathy]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 39–45. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.5

Received 21.07.2020 / Accepted 08.10.2020

**С**осудистый тип старения головного мозга — широко распространенное явление, закономерно приводящее к снижению когнитивных функций, а при его патологическом развитии — к деменции. Этот вариант старения в отечественной практике традиционно рассматривают в рамках дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). ДЭ сопровождается множественными лакунарными инсультами, затрагивающими кору и подкорку [1–3]. При этом перестраиваются и частично исчезают связи между областями головного мозга, что приводит к реорганизации нейросетей и нарушениям регуляции различных функций, включая и когнитивные. Умеренное когнитивное снижение относится к переходному состоянию между нормальным старением и деменцией и характеризуется различными группами симптомов, которые, в значительной мере связаны с закономерными изменениями коннективности головного мозга, и которые играют важную роль в патологической динамике когнитивных функций при хроническом нарушении мозгового кровообращения [4, 5]. Функциональная коннективность, определяемая по данным фМРТ покоя, успешно используется для изучения нейрофизиологической организации мозга у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями, с той или иной степенью когнитивного снижения. Простота, неинвазивность и информативность фМРТ покоя делает его полезным инструментом для изучения патогенеза сосудистых когнитивных нарушений [4]. Применение этого метода показало, что при ухудшении оперативной памяти коннективность некоторых нейросетей мозга закономерно снижается [5].

Для оценки когнитивных функций использовался широко распространенный тест — Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). Тест MoCA часто применяется для скрининга когнитивных функций при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях [6, 7].

**Цель работы** — оценить изменения коннективности нейросетей покоя при когнитивном снижении, оцениваемом по тесту MoCA, у больных ДЭ.

## Материалы и методы

В обследовании участвовало 29 мужчин и женщин, больных ДЭ I и II стадии, в возрасте 50–85 лет (средний возраст  $64,2 \pm 2,1$  года). Пациенты с диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом не входили в выборку.

Диагноз ДЭ устанавливали в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной в НИИ неврологии РАМН в 1985 г. при наличии основного сосудистого заболевания и рассеянных

очаговых неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми симптомами: головной болью, головокружением, шумом в ушах, снижением памяти, работоспособности и интеллекта. Все пациенты страдали артериальной гипертензией, у них наблюдались нарушения памяти, работоспособности, раздражительности, проявления стволовой симптоматики и т.д. Больные ДЭ II стадии с повышенной раздражительностью и дизартриями не были включены в исследование [2, 3]. Все пациенты — правши, методика определения латерализации описана ранее [8].

Пациенты с ДЭ были разделены на две группы в зависимости от набранных баллов по шкале MoCA: группу без когнитивного снижения (БКС;  $\geq 26$  баллов, среднее значение  $27,5 \pm 0,29$ ;  $n = 17$ ) и группу с когнитивным снижением (КС; 24–18 баллов; среднее значение  $21,4 \pm 0,51$ ;  $n = 12$ ). Оценивали достоверность различий коннективных связей между группами БКС и КС.

Всем обследуемым проводилась фМРТ покоя головного мозга в последовательности T2\* для получения BOLD — сигнала на магнитно-резонансном томографе «Magnetom Verio» («Siemens») с величиной магнитной индукции 3,0 Т. Исследуемым предлагалась инструкция: максимально расслабиться, лежать спокойно с закрытыми глазами и не думать ни о чем конкретном. Препроцессинг МРТ-данных осуществлялся в программе SPM12 в среде MATLAB [10]. Для изучения коннективности использовалось приложение CONN-18b, помещенное в toolbox программы SPM-12. Оценивалась коннективность во всех доступных в программе CONN-18b нейросетях мозга. В этой же программе реализуется исследование корреляций и антикорреляций, определение объема серого и белого вещества, а также цереброспинальной жидкости [5, 9]. Проводилось сравнение коннективности в группах БКС и КС, оценивалась достоверность различий по стандартизованному коэффициенту регрессии с поправкой на множественность сравнений в программе CONN-18b.

У больных проводилась интегральная оценка когнитивных функций по MoCA с помощью специализированного опросника. Кроме того, оценивалась вербальная память по А.Р. Лурия, этот тест был модифицирован с учетом возможностей больных ДЭ. Испытуемым предлагалось запомнить 10 слов при 5-кратном повторении. Затем больные выполняли арифметический тест: вычитание из 100 по 7, после которого снова воспроизводили запомненные слова. Подсчитывалось количество непосредственно и отсрочено произведенных слов.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 12. Вычисляли



средние арифметические и их ошибки, проводили однофакторный дисперсионный и корреляционный анализ, оценивали нормальность распределения по методу. Анализ связности по данным фМРТ осуществлялся автоматически в программе CONN 18b с учетом множественности сравнений. Вычисляли уровень значимости различий связности при сравнении различных групп пациентов с учетом множественности сравнений, используя ошибку принятия ложноположительных решений ( $p$  FDR — false discovery rate).

## Результаты

Группы БКС и КС различались по когнитивным характеристикам, в частности, по состоянию оперативной памяти, а также по сохранности вещества мозга. Применение дисперсионного анализа для этих групп пациентов выявило достоверные различия характеристик оперативной памяти, а именно суммарному количеству воспроизведения 10 слов в 5 повторениях. Различия между группами БКС и КС статистически значимы ( $F = 9,1$ ;  $n = 27$ ;  $p = 0,0058$ ). Кроме того, выделенные группы различаются и по сохранности вещества мозга. Это особенно заметно, если взять отношение объема серого вещества к объему цереброспинальной жидкости ( $F = 8,0$ ;  $n = 29$ ;  $p = 0,0086$ ).

Таким образом, пациенты, различающиеся по шкале MoCA, имеют различия по оперативной памяти и сохранности серого вещества мозга. Поэтому логично предположить, что мозг этих пациентов различается и по характеристикам связности.

Найдены нейросети, которые достоверно с учетом множественности сравнений различались в двух группах. Это сенсомоторная сеть правого полушария (SM-R), зрительная латеральная сеть левого полушария (VisLat-L) и дорсолатеральная сеть внимания левого полушария (DorLat Attention-L). Две группы пациентов различаются по количеству связностей в указанных нейросетях с другими образованиями мозга (рис. 1). При когнитивном снижении позитивные связности сокращаются в большей мере, чем негативные, а в целом наблюдается общее снижение связности в группе КС по сравнению с группой БКС.

Реорганизация связности при развитии болезни приводит к заметному уменьшению достоверно отличных от нуля связей и изменению соотношения между положительными и отрицательными связями в сторону незначительного увеличения относительной негативной связности в сенсомоторной сети правого полушария и особенно заметного в дорсальной сети внимания, когда негативная связность существенно возрастала по отношению к положительным связям. В левой зрительной латеральной сети количество негативных корреляций сокращается до нуля у пациентов с выраженным когнитивным снижением.

Как видно в четвертой колонке рис. 1, разность связности между двумя группами за одним исключением связана с негативными связностями. При этом также за одним исключением в области мишеней находятся красные кружки, что указывает на то, что значения связности в первой группе (БКС) были выше в этих областях по сравнению с группой КС.

Статистические величины, характеризующие исходные значения и достоверные различия связности между двумя группами, приведены в табл. 1 и 2.

Коэффициент регрессии в группе БКС в большинстве случаев, достоверно не отличается от нуля. Средние значения стандартизованного коэффициента регрессии Beta в группе БКС =  $0,04 \pm 0,05$ . На смену этим связностям в группе с когнитивными снижениями приходят либо достоверно не отличающиеся от нуля, либо негативные коэффициенты регрессии КС =  $-0,14 \pm 0,05$ , при этом разность коэффициента Beta между группами, также за одним исключением положительна и достоверно отлична от нуля (табл. 2).

Таблица 1. Статистические показатели связности у пациентов с ДЭ

Table 1. Statistical connectivity parameters in groups of patients with VE

Seeds	Targets	Группа Group	Beta	p FDR
SM-R	Cereb3, L	БКС	0,05	0,319186
		КС	<b>-0,21</b>	0,006231
SM-R	Cereb45, L	БКС	<b>0,17</b>	0,008180
		КС	-0,16	0,122713
SM-R	Cereb3, R	БКС	0,08	0,206250
		КС	<b>-0,21</b>	0,025405
SM-R	Cereb3, R	БКС	0,09	0,084092
		КС	-0,14	0,081735
Vis-Lat-L	HG, R	БКС	<b>-0,19</b>	0,002820
		КС	0,08	0,454391
DorLat Attention-L	LG, R	БКС	0,03	0,551319
		КС	<b>-0,21</b>	0,002007

**Примечание.** Seeds — источники связности (семена); Targets — мишени, конечные области связностей; Beta — стандартизованный коэффициент регрессии; p FDR — уровень значимости с учетом ложноположительных решений. Достоверно отличающиеся от нуля значения коэффициента регрессии выделены жирным шрифтом.

**Note.** Seeds — sources of connectivity; Targets — finite connectivity regions; Beta — standardized regression coefficient; p FDR — significance level considering false positive solutions. Regression coefficient values that differ significantly from zero are shown in bold.

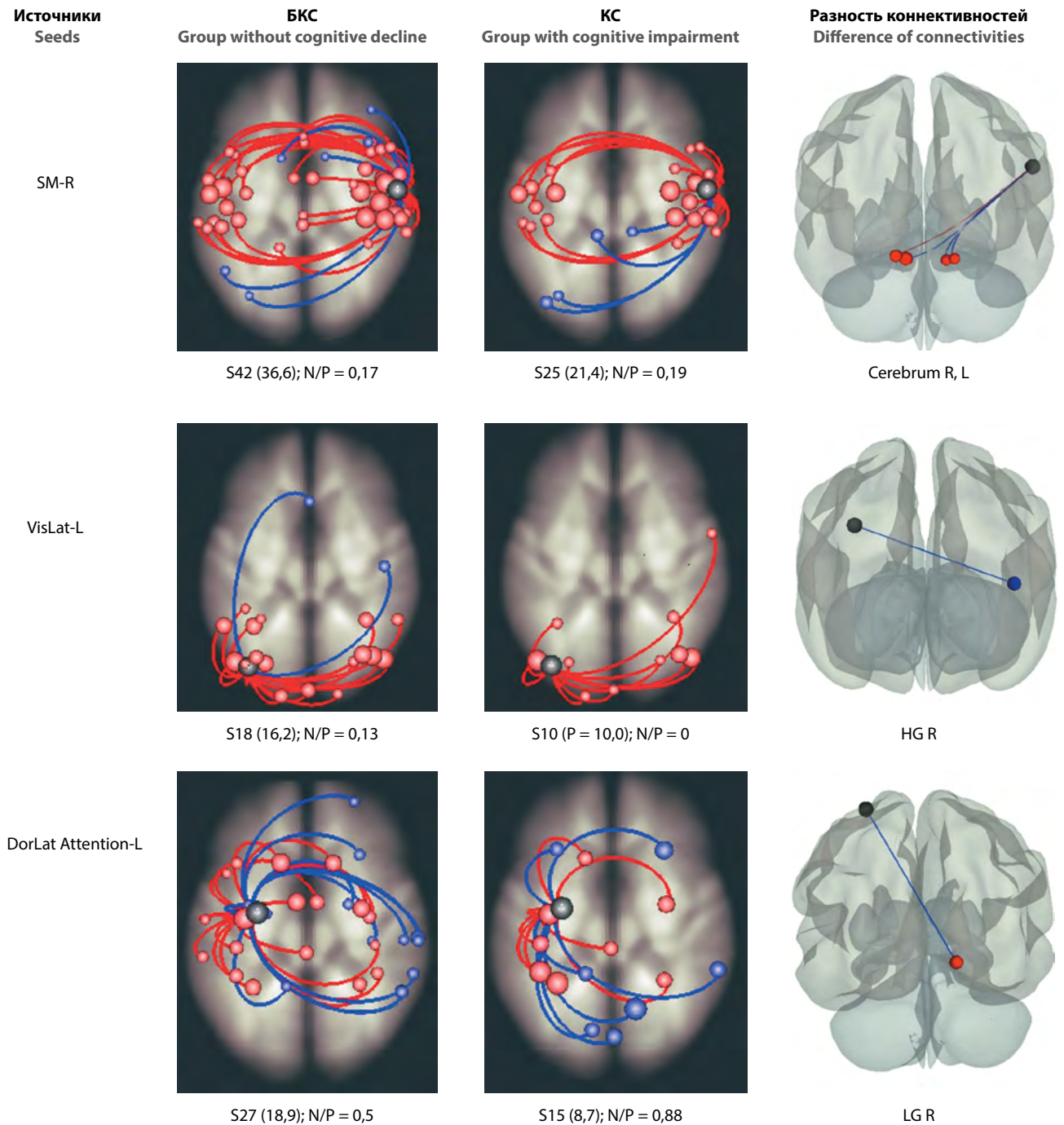
Таблица 2. Статистические показатели разности связности у пациентов с ДЭ

Table 2. Statistical parameters of the difference in connectivity between two groups of patients with VE

Seeds	Targets	dBeta	dT	p uncorr	p FDR
SM-R	Cereb3, L	0,26	4,75	0,000059	0,009678
SM-R	Cereb45, L	0,33	4,27	0,000214	0,017511
SM-R	Cereb3, R	0,29	4,02	0,000415	0,022674
SM-R	Cereb45, R	0,23	3,74	0,000876	0,035903
Vis-Lat-L	HG, R	-0,28	-4,23	0,000238	0,038966
DorLat Attention-L	LG, R	0,22	5,27	0,000015	0,002425

**Примечание.** dBeta и dT — разность коэффициентов Beta и T в группах БКС и КС; p uncorr — некорректированный уровень значимости. p FDR — уровень значимости с учетом ложноположительных решений.

**Note.** dBeta and dT — the difference between the Beta and T coefficients in the two groups (NCD and CD); p uncorr — uncorrected significance level.



**Рис. 1.** Изменение коннективности в сенсомоторной сети правого полушария (SM-R), зрительной латеральной сети левого полушария (VisLat-L) и дорсальной сети внимания левого полушария (DorLat Attention-L), в группах БКС и КС.

Cerebrum R, L — правое и левое полушария мозжечка; HG R — Heschl's Gyrus Right (правая извилина Гешля); LG R — Lingual Gyrus Right (правая язычная извилина).

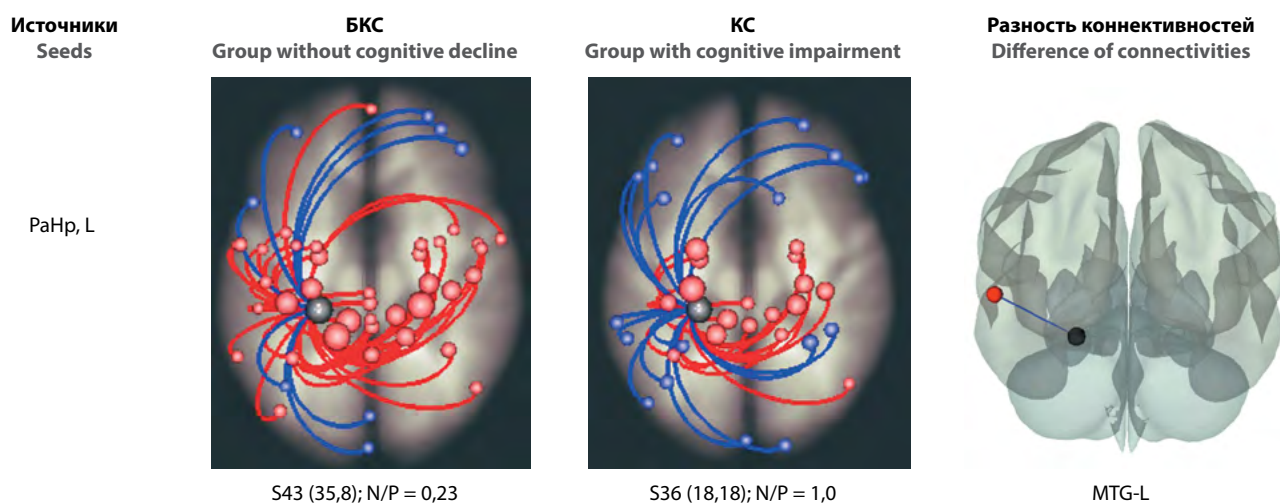
S — сумма положительных и негативных коннективностей, N/P — отношение суммарной отрицательной коннективности к суммарной положительной.

Во всех колонках красные и синие линии соответствуют положительной и отрицательной корреляции соответственно, синфазным и противофазным колебаниям bold (blood-oxygen-level-dependent) сигнала между указанными нейросетями и различными областями мозга, называемыми мишенями. В крайней правой колонке представлены статистически значимые разности коннективностей. Подпись под каждым изображением соответствует мишени. Остальные объяснения в тексте.

**Fig. 1.** Changes in connectivity in the right sensorimotor network (SM-R), left lateral visual network (VisLat-L), and left dorsal attention network (DorLat Attention-L) in two groups, according to the MoCA.

Cerebrum R, L — right and left cerebellar hemispheres; HG R — right Heschl's gyrus; LG R — right lingual gyrus.

S — sum of positive and negative connectivities, the number of positive (P) and negative (N) connectivities is shown in brackets; P/N — ratio of the total negative connectivity to the total positive connectivity. The second and third columns show the top view, while the fourth column shows the back view. In all columns, the red and blue lines correspond to a positive and a negative correlation, respectively, the in-phase and antiphase fluctuations of the BOLD (blood oxygen level-dependent) imaging signal between these neural networks and various brain regions called targets.



**Рис. 2.** Коннективность левой парагиппокампальной области (PaHp, L) с другими областями в группах БКС и КС. MTG — middle temporal gyrus — средняя височная извилина. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

**Fig. 2.** Connectivity of the left parahippocampal cortex (PaHp, L) with other regions in two groups, according to the MoCA. MTG — middle temporal gyrus. The other terms are the same as in Fig. 1.

В табл. 2 приводятся количественные значения разностей коэффициентов регрессии и статистические оценки этих разностей. Исходные статистические значения для каждой из групп представлены в табл. 1.

Таким образом, за исключением коэффициента регрессии левой зрительной латеральной сети с извилиной Гешля положительные или значимо не отличающиеся от нуля коэффициенты в группе БКС становятся отрицательными (группа с КС), а разность коэффициентов регрессии ( $d\beta$ ) между двумя группами — положительной.

Поскольку обе группы достоверно различаются по показателям памяти, то можно было предположить, что различия коннективности могут быть связана с гиппокампальной или парагиппокампальной областями. Значимые различия были найдены в левой парагиппокампальной области (рис. 2). В группе КС было намного больше негативных коннективностей, чем в группе БКС.

В четвертой колонке показана достоверная ( $p\text{-FDR} = 0,049$ ) разность коннективности между левой парагиппокампальной и левой средней височной извилинами (MTG-L). Красный кружок на изображении в 3-й колонке указывает, что коннективность была выше в группе БКС по сравнению с группой с КС. Положительные коннективности сокращаются примерно в 2 раза, а негативная коннективность, наоборот, увеличилась также примерно в 2 раза, при этом общее количество связей уменьшилось примерно на четверть.

## Обсуждение

При сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях головного мозга связанность различных областей мозга снижается [5, 10]. Это подтверждается и в данной работе. Кроме того, наряду с когнитивным снижением в некоторых нейросетях (левой дорсолатеральной сети внимания, парагиппокампальной области) наблюдается относительный рост негативных коннективностей, или даже абсолютный. Дорсолатеральная сеть представлена центрами в интрапариетальной борозде и лобной зрительной коре,

она вовлечена в исполнительный контроль внимания [13]. Сенсомоторные сети — одни из самых больших, включающие постцентральной и прецентральной области коры. Они участвуют в различных сенсомоторных актах, коннективность этих сетей меняется при многих нейродегенеративных заболеваниях, затрагивающих активность сенсомоторной коры. Имеются данные о изменении связности этих сетей при депрессиях. Наибольший интерес в контексте данной работы представляет возможная связь этих сетей с рабочей памятью [11]. Латеральные зрительные сети изменяются при развитии болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции, сосудистых и других заболеваниях [12]. Стабильность коннективности зависит от возраста, она снижается при старении, когда нарушается баланс между возбуждающими и тормозными процессами, при этом показано нарушение связей дорсальной сети внимания с другими сетями покоя [14].

Негативная связь, соединяющая две области, означает, что bold-сигналы в этих областях связаны между собой отрицательным коэффициентом корреляции Пирсона [15]. На уровне нейронов подобная ситуация может возникнуть, если негативная коннективность соответствует тормозным связям, или если распространение возбуждения идет с определенной временной задержкой, как это может быть при соединении этих областей через ряд синаптических контактов. К сожалению, в настоящее время оценить без дополнительных экспериментов причину негативной корреляции невозможно [16]. В наших наблюдениях у больных без когнитивного снижения наиболее длинные межполушарные связи являются негативными, что может быть связано с временной задержкой bold-сигнала. При сосудистых недементных состояниях в некоторых случаях наблюдается снижение либо отсутствие статистически значимой связности, как это имеет место в левой зрительно-латеральной сети, либо эти связи становятся негативными, как в остальных случаях. В нашем случае в левой сенсомоторной сети и в дорсальной нейросети внимания, а также в левой парагиппокампальной области (рис. 1, 2) происходило образование значимых негативных связей, что при сохранении связности, в целом, между областями меняло характер таких коммуникаций. Таким образом, увеличение стати-

стически значимых коэффициентов регрессии за счет негативных связей может сопровождаться когнитивным снижением.

При когнитивном снижении наблюдается закономерное сокращение достоверно отличных от нуля связей при этом количество достоверно отличных от нуля разностей коннективностей между группами с когнитивным снижением и без него еще меньше. Большинство таких связей приходится на коннективность сенсорной сети с мозжечком. Как показано ранее, для больных ДЭ с разным уровнем оперативной памяти снижение оперативной памяти нарушает наиболее заметно коннективность мозжечка, которая, вероятно, одна из первых страдает при когнитивном снижении, вызванным недостаточностью мозгового кровообращения [5].

Ряд авторов исследовали процессы атрофии коры и подкорки при сосудистом типе мягкого когнитивного снижения [17]. Эти процессы в большей мере относятся к коре. Авторы показали значительное истончение коркового слоя в нижней лобной и орбитофронтальной извилинах, передней поясной извилине, островке, верхней височной извилине и язычной извилине у больных ДЭ. Подкорковая атрофия серого вещества наблюдалась на более поздних стадиях сосудистой энцефалопатии [18]. По нашим данным, уменьшение отношения серого вещества к объему

цереброспинальной жидкости наблюдалось при когнитивном снижении при этом закономерно уменьшается оперативная память по тесту Лурья.

Таким образом, можно предполагать, что исчезновению коннективности предшествует образование измененной связности при когнитивном снижении у исследованных нами пациентов, при этом в результате корковой атрофии происходят изменения соотношения между положительными и негативными коннективностями. Снижение коннективности также наблюдалось в областях со сниженным локальным мозговым кровотоком [19].

## Заключение

У больных ДЭ при развитии заболевания прогрессивно снижаются когнитивные функции и коннективность, оцениваемая по фМРТ покоя. Это особенно заметно в следующих нейросетях: в дорсальной нейросети внимания, визуальной и сенсомоторных нейросетях. В дорсальной нейросети внимания, а также в парагиппокампаальной области при когнитивном снижении имело место появление некоторого числа дополнительных негативных связей. Таким образом, сокращение коннективности и образование новых негативных связей в указанных выше нейросетях сопряжено с динамикой ДЭ и когнитивным снижением.

## Список литературы

1. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007; 1(1): 5–9.
2. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. В кн.: *Путеводитель врачей назначений. Терапевтический справочник*. Москва; 2015; 2: 1–25.
3. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал* 2006; 11(1): 4–12.
4. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Селиверстов Ю.А. и др. Возможности современных методов нейровизуализации в изучении спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя. *Неврологический журнал* 2016; 21(1): 4–12. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-4-12.
5. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н. и др. Изменения коннективности головного мозга у больных с нарушениями вербальной оперативной памяти при дисциркуляторной энцефалопатии. *Вестник РГМУ* 2019; (5): 56–63. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.061.
6. 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.
7. Borland E., Nägga R., Nilsson P.M. et al. The Montreal Cognitive Assessment: normative data from a large swedish population-based cohort. *J Alzheimers Dis* 2017; 59: 893–901. DOI: 10.3233/JAD-170203. PMID: 28697562.
8. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Технологии исследования церебральной асимметрии. В кн.: М.А. Пирадов, С.Н. Иллариошкин, М.М. Танашян (ред.) *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей*. М., 2015; 3: 350–375.
9. Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect* 2012; 2: 125–141. DOI: 10.1089/brain.2012.0073. PMID: 22642651.
10. Zhang H-Y., Wang S-J., Liu B. Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer Disease. *Radiology* 2010; 256: 598–606. DOI: 10.1148/radiol.10091701. PMID: 20656843.
11. Yamashita M., Yoshihara Y., Hashimoto R. et al. A prediction model of working memory across health and psychiatric disease using whole-brain functional connectivity. *Elife* 2018; 7: e38844. DOI: 10.7554/eLife.38844. PMID: 30526859.
12. Hafkemeijer A., Möller C., Dopfer E.G.P. et al. A longitudinal study on resting state functional connectivity in behavioral variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2017; 55: 521–537. DOI: 10.3233/JAD-150695. PMID: 27662284.
13. Буккиева Т.А., Чегина Д.С., Ефимцев А.Ю. и др. Функциональная МРТ покоя. Общие вопросы и клиническое применение. *Российский электрон-*

## References

1. Suslina Z.A., Illarioshkin S.N., Piradov M.A. [Neurology and neuroscience - development prognosis]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii* 2007; 1(1): 5–9. (In Russ.)
2. Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Domashenko M.A. [Encephalopathy]. In: *Guide to medical appointments. Therapeutic guide*. Moscow; 2015; 2: 1–25. (In Russ.)
3. Yakhno N.N. [Cognitive disorders in a neurological clinic]. *Neurologicheskij zhurnal* 2006; 11(1): 4–12. (In Russ.)
4. Piradov M.A., Suponeva N.A., Seliverstov Yu.A. et al. [Possibilities of modern methods of neuroimaging in the study of spontaneous activity of the brain at rest]. *Neurologicheskij zhurnal* 2016; 21(1): 4–12. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-4-12. (In Russ.)
5. Fokin V.F., Ponomareva N.V., Kononov R.N. et al. [Brain connectivity changes in patients with working memory impairments with chronic ischemic cerebrovascular disease]. *Vestnik RGMU* 2019; (5): 56–63. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.061. (In Russ.)
6. 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.
7. Borland E., Nägga R., Nilsson P.M. et al. The Montreal Cognitive Assessment: normative data from a large swedish population-based cohort. *J Alzheimers Dis* 2017; 59: 893–901. DOI: 10.3233/JAD-170203. PMID: 28697562.
8. Fokin V.F., Ponomareva N.V. [Technologies for the study of cerebral asymmetry]. In: M.A. Piradov, S.N. Illarioshkin, M.M. Tanashyan (eds.) *Neurology of the XXI century: diagnostic, treatment and research technologies. A guide for doctors*. Moscow; 2015; 3: 350–375. (In Russ.)
9. Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect* 2012; 2: 125–141. DOI: 10.1089/brain.2012.0073. PMID: 22642651.
10. Zhang H-Y., Wang S-J., Liu B. Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer Disease. *Radiology* 2010; 256: 598–606. DOI: 10.1148/radiol.10091701. PMID: 20656843.
11. Yamashita M., Yoshihara Y., Hashimoto R. et al. A prediction model of working memory across health and psychiatric disease using whole-brain functional connectivity. *Elife* 2018; 7: e38844. DOI: 10.7554/eLife.38844. PMID: 30526859.
12. Hafkemeijer A., Möller C., Dopfer E.G.P. et al. A longitudinal study on resting state functional connectivity in behavioral variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2017; 55: 521–537. DOI: 10.3233/JAD-150695. PMID: 27662284.
13. Bukkiyeva T.A., Chagina D.S., Efimtsev A.Yu. et al. [Funktional'naya MRT pokoya. Obshchiye voprosy i klinicheskoye primeneniye]. *Rossiyskiy elektronnyy*



ный журнал лучевой диагностики 2019; 9(2): 150–170. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-2-150-170.

14. Tsvetanov K.A., Henson R.N.A., Tyler L.K. et al. Extrinsic and intrinsic brain network connectivity maintains cognition across the lifespan despite accelerated decay of regional brain activation. *J Neurosci* 2016; 36: 3115–3126. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2733-15.2016. PMID: 26985024.

15. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995; 34: 537–541. DOI: 10.1002/mrm.1910340409. PMID: 8524021.

16. Sun Y., Qin L., Zhou Y. et al. Abnormal functional connectivity in patients with vascular cognitive impairment, no dementia: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Behav Brain Res* 2011; 223: 388–394. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.05.006. PMID: 21605598.

17. Seo S.W., Ahn J., Yoon U. et al. Cortical thinning in vascular mild cognitive impairment and vascular dementia of subcortical type. *J Neuroimaging* 2010; 20: 37–45. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00293.x. PMID: 19220710.

18. Yi L., Wang J., Jia L. et al. Structural and functional changes in subcortical vascular mild cognitive impairment: a combined voxel-based morphometry and resting-state fMRI study. *PLoS One* 2012; 7: e44758. DOI: 10.1371/journal.pone.0044758. PMID: 23028606.

19. Zheng W., Cui B., Han Y. et al. Disrupted regional cerebral blood flow, functional activity and connectivity in Alzheimer's Disease: a combined ASL perfusion and resting state fMRI study. *Front Neurosci* 2019; 13: 738. DOI: 10.3389/fnins.2019.00738. PMID: 31396033.

*zhurnal luchshevoy diagnostiki* 2019; 9(2): 150–170. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-2-150-170. (In Russ.)

14. Tsvetanov K.A., Henson R.N.A., Tyler L.K. et al. Extrinsic and intrinsic brain network connectivity maintains cognition across the lifespan despite accelerated decay of regional brain activation. *J Neurosci* 2016; 36: 3115–3126. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2733-15.2016. PMID: 26985024.

15. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995; 34: 537–541. DOI: 10.1002/mrm.1910340409. PMID: 8524021.

16. Sun Y., Qin L., Zhou Y. et al. Abnormal functional connectivity in patients with vascular cognitive impairment, no dementia: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Behav Brain Res* 2011; 223: 388–394. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.05.006. PMID: 21605598.

17. Seo S.W., Ahn J., Yoon U. et al. Cortical thinning in vascular mild cognitive impairment and vascular dementia of subcortical type. *J Neuroimaging* 2010; 20: 37–45. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00293.x. PMID: 19220710.

18. Yi L., Wang J., Jia L. et al. Structural and functional changes in subcortical vascular mild cognitive impairment: a combined voxel-based morphometry and resting-state fMRI study. *PLoS One* 2012; 7: e44758. DOI: 10.1371/journal.pone.0044758. PMID: 23028606.

19. Zheng W., Cui B., Han Y. et al. Disrupted regional cerebral blood flow, functional activity and connectivity in Alzheimer's Disease: a combined ASL perfusion and resting state fMRI study. *Front Neurosci* 2019; 13: 738. DOI: 10.3389/fnins.2019.00738. PMID: 31396033.

## Информация об авторах

Фокин Виталий Федорович — д.б.н., проф., г.н.с. лаб. возрастной физиологии мозга и нейрокибернетики отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Пономарева Наталья Васильевна — д.м.н., г.н.с., зав. лаб. группы возрастной физиологии мозга и нейрокибернетики отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Коновалов Родион Николаевич — к.м.н., с.н.с. отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., зав. отделением лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Медведев Роман Борисович — к.м.н., н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Лагода Ольга Викторовна — к.м.н., с.н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф., заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент РАН, зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Information about the authors

Vitaliy F. Fokin — D. Sci. (Biol.), Prof., principal researcher, Laboratory of age-related physiology of the brain and neurocybernetics, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Natalia V. Ponomareva — D. Sci. (Med.), principal researcher, Head, Laboratory of the group of age-related physiology of the brain and neurocybernetics, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Rodion N. Konovalev — PhD. (Med.), senior researcher, Department of radiation diagnostics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Marina V. Krotenkova — D. Sci. (Med.), Head, Department of radiation diagnostics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Roman B. Medvedev — PhD. (Med.), researcher, 1st Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Olga V. Lagoda — PhD. (Med.), senior researcher, 1st Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Marine M. Tanashyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy director of science, Head, 1st Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

# Деафферентационная одонталгия

М.Ю. Максимова<sup>1,2</sup>, С.Н. Иллариошкин<sup>1,2</sup>, Н.А. Синева<sup>2</sup>, М.А. Пирадов<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

*Проблема клинической интерпретации деафферентационной одонталгии в аспекте ее связи, с одной стороны, с эндодонтическими вмешательствами в зубочелюстной области, а с другой — с психогенной и личностной патологией остается предметом дискуссий. С целью уточнения психологических факторов и показателей оценки качества жизни, влияющих на формирование хронического болевого синдрома, обследовали 93 пациентов с деафферентационной одонталгией. Среди пациентов преобладали женщины (79,6%) трудоспособного возраста (40–50 лет). При оценке интенсивности боли использовали визуальную ранговую шкалу и Мак-Гилловский болевой опросник, для определения негативного психоэмоционального ответа на боль — шкалу катастрофизации боли. Уровень депрессии оценивали по шкалам Бека и Гамильтона, уровень реактивной и личностной тревоги — по шкале Спилберга. Оценку качества жизни проводили с помощью вопросника SF-36. Показано, что для пациентов с деафферентационной одонталгией характерны большая значимость в хроническом течении болезни депрессии, тревоги, аффективных нарушений, негативного психоэмоционального ответа на боль, низкий уровень качества жизни.*

**Ключевые слова:** деафферентационная (атипичная) одонталгия; депрессия; тревога; качество жизни.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

**Для цитирования:** Максимова М.Ю., Иллариошкин С.Н., Синева Н.А., Пирадов М.А. Деафферентационная одонталгия. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 46–53.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.6

Поступила 22.09.2020 / Принята в печать 08.10.2020

## Atypical (deafferentation) odontalgia

Marina Yu. Maksimova<sup>1,2</sup>, Sergey N. Illarionov<sup>1,2</sup>, Nina A. Sineva<sup>2</sup>, Mikhail A. Piradov<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

*The difficulty of clinical interpretation of atypical (deafferentation) odontalgia with respect to its connection, on the one hand, with endodontic interventions in the dentoalveolar region, and on the other hand, with psychogenic and personality disorders, remains a subject of discussion. We examined 93 patients with deafferentation odontalgia to clarify the psychological factors and quality of life parameters that affect this chronic pain syndrome. Most patients were women (79.6%) of working age (40–50 years old). The visual analog scale and the McGill Pain Questionnaire were used to rate pain intensity, and the Pain Catastrophizing Scale was used to evaluate the negative psychoemotional response to pain. Depression was assessed using the Beck Depression Inventory and Hamilton Rating Scale, while the Spielberg Scale was used to evaluate the level of reactive and personal anxiety. Quality of life was assessed using the SF-36. It was shown that depression, anxiety, affective disorders, negative psychoemotional response to pain, and low quality of life were more often present in patients with chronic deafferentation odontalgia.*

**Keywords:** atypical (deafferentation) odontalgia; depression; anxiety; quality of life.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

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

**For citation:** Maksimova M.Yu., Illarionov S.N., Sineva N.A., Piradov M.A. [Atypical (deafferentation) odontalgia]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 46–53. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.6

Received 22.09.2020 / Accepted 08.10.2020

**Д**еафферентационная одонтоалгия (фантомная зубная боль, атипичная одонтоалгия, персистирующая дентоальвеолярная боль) — хронический болевой синдром в ротолицевой (орофациальной) области [1–3]. Впервые сведения о деафферентационной (атипичной) одонтоалгии (ДО) встречаются в сообщении Т.В. McElin и В.Т. Horton (1947) [4]. Среди возможных причин ее возникновения основное место занимают осложненные травматические эндодонтические вмешательства в зубочелюстной области, соматические и психические нарушения [5, 6].

В ряде публикаций подчеркивается медицинская и социально-экономическая значимость проблемы ДО, ее большая распространенность и трудности распознавания [2, 7]. От 15 до 25% пациентов с хронической лицевой болью, обращающихся к врачам специализированных клиник, составляют пациенты с ДО. В работе D. Nixdorf с соавт. (2010) проведен обзор проспективных исследований, посвященных атипичной одонтогенной боли [8, 9]. Считается, что частота этого осложнения среди тех, кто подвергался стоматологическому лечению, составляет 3–6%. Половина всех случаев боли отмечается после лечения каналов корней зубов [1, 5, 7–12].

Изучение анамнеза пациентов с ДО показало, что они нередко годами (а иногда и десятилетиями) ошибочно наблюдаются и лечатся в стоматологических учреждениях. Пациенты постоянно анализируют свои болевые ощущения, настороженно и недоверчиво относятся к заключениям врачей-стоматологов и своеобразно интерпретируют информацию, полученную от них. Предположительно имеющее место стоматологическое вмешательство не объясняет тяжесть, разнообразие и продолжительность часто меняющихся жалоб пациента. Больных не удовлетворяет качество протезов (форма, конструкция, масса). Они отказываются ими пользоваться, настаивают на многократных их переделках, настойчиво требуют проведения повторных медицинских обследований и оперативных вмешательств, несмотря на отрицательные результаты исследований. Боль становится центральным пунктом жизни пациента, вызывает нарушения в социальной, профессиональной и других жизненных сферах человека, имеет необходимую степень тяжести для оправдания необходимости клинического внимания. При ДО в 80% случаев наблюдается гипердиагностика невралгии тройничного нерва и в 100% случаев — гиподиагностика деафферентационной одонтогенной боли. Неправильная диагностика влечет за собой необоснованные хирургические вмешательства: у 24% пациентов удаляют зуб и даже несколько [13–16].

В бета-версии Международной классификации головной боли (МКГБ-3 бета) ДО относятся к разделу «Краниальные невралгии и другие центральные причины головной боли» [17].

Диагностическими критериями ДО являются [1, 7, 11, 18–20]:

1. Ежедневная боль в течение большей части дня, отвечающая критериям 2 и 3.
2. Боль локализуется в области верхней и/или нижней челюсти с реперкуссией на здоровую сторону лица.
3. Характер боли может быть тупым, ноющим, глубоким, давящим, жгучим или пульсирующим.
4. Боль не носит пароксизмального характера, не беспокоит во время сна. После пробуждения отмечается

кратковременный (от нескольких секунд до 1 ч) период отсутствия боли.

5. Гиперестезия слизистой оболочки рта и кожи щечной области лица.
6. Болевая чувствительность на лице сохранена.
7. Триггерные области отсутствуют.
8. Функция нижней челюсти не нарушена.
9. Боль возникает в течение 1 мес после эндодонтического лечения, удаления зубов или травмы лица.
10. Длительность боли составляет более 4 мес.
11. Течение заболевания хроническое (на фоне постоянной боли отмечаются редкие болевые приступы, длящиеся от нескольких минут до нескольких часов).
12. Инструментальные исследования, включая рентгенографию лицевого черепа и челюстей, не обнаруживают органических изменений.
13. Применение анальгетиков, местная анестезия и удаление зубов не приносят облегчения.

*Комментарий:* Боль может быть спровоцирована стоматологическим вмешательством, травмой зубов или десен, однако ее постоянство нельзя связать с локальной причиной.

Одним из основных проявлений ДО является мучительная, постоянная, упорная боль умеренной интенсивности в области одного или нескольких зубов или в лунке после удаления зуба, при отсутствии стоматологической патологии.

Развитие ДО в большей степени зависит от психологических факторов, чем от интенсивности ноцицептивного воздействия [6, 13, 15, 16]. Источником длительной боли является самоподдерживающаяся нейрональная активность в центральной нервной системе, для формирования которой необходимы хронические болевые импульсы малой интенсивности либо сильный однократный импульс, а также ослабление активности нисходящих антиноцицептивных норадренергических и серотонинергических систем мозга. Гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, обусловленная стрессом, приводит к нарушению взаимодействия моноаминергической, нейропептидной и глутаматергической систем [7, 21, 22].

Одним из факторов, определяющих дезадаптацию больных с ДО, являются эмоционально-личностные нарушения, которые зачастую трудно распознать. Это связано как с полиморфизмом таких нарушений, так и с тем, что другие проявления заболевания могут их маскировать [6, 13–15].

**Цель исследования:** уточнить психологические факторы и оценить качество жизни при ДО.

### Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии с принципами биоэтической этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрено локальным биоэтическим комитетом ФГБУН НЦН. Каждый пациент представил добровольное письменное информированное согласие на проведение исследования.

На кафедру нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ и в ФГБУН НЦН направлялись пациенты с неуточненными болевыми синдромами лица и полости рта. Из 464 пациентов у 93 была диагностирована ДО. Среди них преобладали женщины (74 пациентов — 79,6%) и лица трудоспособного возраста (40–50 лет).



В рамках клинического исследования изучали анамнез, события, предшествовавшие развитию ДО. Для измерения интенсивности боли использовались визуальная ранговая шкала (ВРШ) [23] и Мак-Гилловский болевой опросник [24]. При заполнении ВРШ 0 баллов соответствует «нет боли», 10 баллов — «максимальная ее интенсивность». Мак-Гилловский болевой опросник представляет собой список прилагательных, характеризующих сенсорные, аффективные характеристики боли, а также интенсивность боли (оценочная шкала). Количество подчеркнутых слов представляет собой индекс числа выделенных дескрипторов, выражающийся в баллах. Сумма порядковых номеров выбранных слов называется ранговым индексом боли и также выражается в баллах. Оценочная шкала по сути является вербальной ранговой шкалой.

Шкала катастрофизации боли [25] представляет собой набор утверждений, отражающих негативный психоэмоциональный ответ на боль. Уровень катастрофизации 0–14 баллов соответствует низкому, 15–24 баллов — среднему, 25 баллов и более — высокому.

Психометрическое обследование включало оценку уровня депрессии по шкале Бека, уровня реактивной и личностной тревоги по шкале Спилбергера, уровня депрессии и тревоги по шкале Гамильтона [26].

Шкала депрессии Бека включает 21 пункт, полностью отражающий основные проявления депрессии в зависимости от тяжести по 4-балльной шкале от 0 до 3 баллов. Общий балл оценивается следующим образом: 0–9 баллов — отсутствие депрессии; 10–13 баллов — минимальная депрессия; 14–19 баллов — легкая депрессия; 20–28 баллов — умеренная депрессия; 29–63 баллов — тяжелая депрессия.

Шкала Спилбергера измеряет уровень реактивной и личностной тревоги. Общий балл по шкале интерпретируется следующим образом: менее 30 баллов — низкий уровень тревоги; 31–44 баллов — умеренная тревожность; 45 баллов и более — высокий уровень тревоги.

Оценка тяжести депрессии и тревоги по шкале Гамильтона производится следующим образом: 0–7 баллов — отсутствие депрессии/тревоги, 8–13 баллов — легкая депрессия/тревога, 14–18 баллов — умеренная депрессия/тревога; 19 баллов и более — значительно выраженная депрессия/тревога [27].

Оценка качества жизни проводилась с помощью вопросника SF-36 (The Short Form-36)<sup>1</sup>. Вопросник включает оценку физического и психологического компонентов здоровья с помощью восьми шкал: физическая деятельность, ролевая деятельность, обусловленная физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальная деятельность, ролевая деятельность, обусловленная эмоциональным состоянием и психическое здоровье. Подсчет баллов проводили в on-line режиме. Диапазон оценок составляет от 0 до 100%.

Для статистического анализа данных использовали пакет прикладных программ STATISTICA 12.0. В случае нормального распределения количественных данных проводили расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), а также границ 95% доверительного

интервала (95% ДИ). Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1–Q3).

## Результаты

ДО среди наблюдаемых нами пациентов чаще встречалась у женщин (79,6%) в возрасте старше 40 лет. К одонтогенным факторам относились осложненное удаление зубов и остатков их корней с характерной луночковой болью, которая возникала в течение 48 ч и затем распространялась на верхнюю (в 40 случаях) и/или нижнюю челюсть (в 12 случаях). С момента осложненного стоматологического вмешательства до развития стойкого болевого синдрома чаще всего проходило 15–30 дней. Постепенно боль становилась ноющей, тупой, мучительной. Частыми причинами нарастающей по интенсивности хронической одонтогенной боли также являлись одномоментное удаление 3 и более зубов при подготовке к протезированию (в 13 случаях), плохо изготовленные протезы (в 11 случаях), дефекты пломбирования зубов и их каналов (в 17 случаях). Избыточное введение пломбировочного материала в просвет канала, а затем попадание его за верхушку зуба приводило к возникновению чувства «давления» в области пломбированного зуба, которое сменялось постоянной тупой болью.

Боль во всех случаях носила постоянный характер и локализовалась в зубах и деснах с реперкуссией на другую сторону лица. Удаление зубов на пораженной стороне в 62 случаях не избавляло от боли, а у 38 пациентов боль начинала ощущаться в соседних зубах. Чаще ДО отмечалась в области верхней челюсти справа (в 39 случаях), у 24 пациентов выявлялся сочетанный болевой синдром в верхней и нижней челюстях одновременно.

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Интенсивность болевого синдрома по шкале ВРШ составила  $6,3 \pm 1,8$  балла: 57 пациентов оценили болевое ощущение в диапазоне 4–7 баллов, т.е. как умеренное, у 28 пациентов выраженность боли составила 8–10 баллов (сильная боль), в 8 случаях интенсивность боли была слабой (1–3 балла).

Уровень депрессии по шкале Бека соответствовал умеренной степени ( $20,9 \pm 4,3$  балла). Уровень реактивной ( $51,8 \pm 6,6$  балла) и личностной тревоги ( $56,4 \pm 6,0$  баллов) по шкале Спилбергера соответствовал высокому. По шкале Гамильтона также отмечались умеренный уровень депрессии и высокий уровень тревоги ( $15,5 \pm 1,9$  и  $19,6 \pm 2,2$  балла соответственно).

При анализе показателей шкал интенсивности боли по Мак-Гилловскому опроснику выявлено статистически значимое преобладание аффективных нарушений в структуре болевого синдрома (табл. 2).

Реакция на боль, особенно в начале заболевания, носила фобический характер. Боль сопровождалась тревогой и растерянностью. Состояние тревоги приводило к резкому обострению реакции на боль, переоценке болевого синдрома. Пациенты не могли адаптироваться к боли, воспринимая это состояние с тревогой и страхом, ожидая усиление боли. Средний уровень катастрофизации боли составил 22 (12–32) баллов. Низкий уровень (0–14 баллов) выявлен у 23 пациентов (24,7%), средний уровень (15–24 баллов) —

<sup>1</sup> URL: [https://www.rang.org/health/surveys\\_tools/mos/36-item-short-form.html](https://www.rang.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html)

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ДО ( $M \pm SD$ )**

**Table 1. General characteristics of patients with deafferentation odontalgia ( $M \pm SD$ )**

Показатель Parameter	Значение Value
Распределение по полу (мужчины/женщины), % Gender distribution (men/women), %	19/74 (79,6/20,4%)
Средний возраст, годы Average age, years	45 ± 5
Длительность болевого синдрома, годы Pain duration, years	3,6 ± 1,1
<b>Триггерные факторы:</b> Trigger factors:	
дефекты пломбирования зубов и корневых каналов dental and root canal filling defects	17 (18,3%)
травматическое (осложненное) удаление зубов traumatic (complicated) tooth extraction	52 (55,9%)
одновременное удаление 3 и более зубов simultaneous removal of 3 or more teeth	13 (14%)
дефекты протезирования зубов dental prosthetic defects	11 (11,8%)
<b>Локализация болевого синдрома:</b> Pain location:	
верхняя челюсть справа maxilla on the right	39 (41,9%)
верхняя челюсть слева maxilla on the left	10 (10,8%)
нижняя челюсть справа mandible on the right	12 (12,9%)
нижняя челюсть слева mandible on the left	8 (8,6%)
верхняя и нижняя челюсти maxilla and mandible	24 (25,8%)
Интенсивность боли по ВРШ, баллы Pain intensity on the VAS, score	6,3 ± 1,8
Уровень депрессии по шкале Бека, баллы Level of depression according to the Beck Depression Inventory, score	20,9 ± 4,3
Уровень реактивной тревоги по шкале Спилбергера, баллы Level of reactive anxiety according to the Spielberg Scale, score	51,8 ± 6,6
Уровень личностной тревоги по шкале Спилбергера, баллы Level of personal anxiety according to the Spielberg Scale, score	56,4 ± 6,0
Уровень депрессии по шкале Гамильтона, баллы Level of depression according to the Hamilton Rating Scale, score	15,5 ± 1,9
Уровень тревоги по шкале Гамильтона, баллы Level of anxiety according to the Hamilton Rating Scale, score	19,6 ± 2,2

**Таблица 2. Оценка интенсивности боли по Мак-Гилловскому болевому опроснику**

**Table 2. Pain intensity according to the McGill Pain Questionnaire**

Шкала Scale	Индекс числа выделенных дескрипторов Number of allocated descriptors index	Ранговый индекс боли Pain rating index
Сенсорная Sensory	2,0 (2,0–3,0)	3,0 (2,0–4,0)
Аффективная Affective	5,0 (4,0–6,0)*	8,0 (5,0–12,0)*

Таблица 3. Показатели качества жизни по шкале SF-36 (баллы)

Table 3. Quality of life parameters on the SF-36 (score)

Показатель Parameter	Значение Value
Физический компонент здоровья, баллы Physical health component, score	42,3 (35,5; 50,1)
Физическая деятельность, баллы Physical activity, score	54,5 (26,0; 78,5)
Ролевая деятельность, обусловленная физическим состоянием, баллы Role-physical functioning, score	56,0 (0; 100)
Интенсивность боли, баллы Bodily pain, score	64,5 (46,5; 87,0)
Общее состояние здоровья, баллы General health, score	50,0 (40,0; 59,5)
Психологический компонент здоровья, баллы Psychological health component, score	38,4 (29,5; 45,6)
Жизненная активность, баллы Vitality, score	49,5 (33,5; 65,0)
Социальная деятельность, баллы Social activity, score	46,5 (34,5; 65,0)
Ролевая деятельность, обусловленная эмоциональным состоянием, баллы Role-emotional functioning, score	26,5 (0; 43,5)
Психическое здоровье, баллы Mental health, score	54,5 (39,0; 64,0)

у 25 пациентов (26,9%), высокий уровень (25 и более баллов) — у 45 пациентов (48,4%).

Результаты тестирования с помощью SF-36 свидетельствовали о снижении качества жизни у большинства пациентов по всем шкалам (табл. 3).

Уровень физического и психологического компонентов здоровья был ниже 50%. Наиболее низкие показатели качества жизни отмечены по показателям «психологический компонент здоровья» (38,4 балла) и «ролевая деятельность, обусловленная эмоциональным состоянием» (26,5 балла).

В большинстве наблюдений отмечались невротические ипохондрические расстройства. Характерными признаками являлись пониженное настроение, повышенная раздражительность, внушаемость, плаксивость, фиксация на своих болезненных ощущениях.

Исследование анамнеза, амбулаторных карт и выписок из истории болезни показало, что в 65 наблюдениях длительность болезни превышала 5 лет. Все пациенты активно обращались к стоматологам, но тем не менее их болевой синдром оставался нераспознанным. Ипохондрическое поведение пациентов с настойчивыми обращениями и недоверием к врачам (вплоть до параноично-сутяжного поведения), несоответствие «внутренней картины» болезни объективным данным, недоумение врачей-стоматологов по поводу длительной неясности болевого синдрома ведут к проведению частых дорогостоящих исследований и хирургических вмешательств.

Трудности распознавания ДО связаны с особенностями их клинической картины, отличающейся от классической прозопагии.

Клинические проявления ДО имели ряд особенностей. У 56 пациентов мучительная тупая ноющая боль отмечалась в области верхней или нижней челюсти на одной из сторон; начавшись в верхней челюсти, она распространялась на нижнюю и наоборот. У 29 пациентов с двусторонней болью в области лица наблюдалась боль постоянного характера в зубах и деснах с периодическими односторонними болевыми приступами. У 8 пациентов на фоне постоянной тупой боли в области верхней или нижней челюсти развивались нестерпимые болевые приступы, во время которых боль распространялась на височную область, ухо.

У 37 пациентов в области десен и кожи соответствующей половины лица отмечались гиперпатия и чувство жжения, у 36 — гиперестезия слизистой оболочки десен, зубов и щеки.

При пальпации определялась болезненность в месте надавливания как со стороны слизистой оболочки рта, так и через кожу лица в области верхней и/или нижней челюсти. При глубокой пальпации выявлялась болезненность, сопровождающаяся мимической болевой реакцией.

Для ДО было характерно хроническое течение с периодическими обострениями.

Реакция на боль, особенно в начале заболевания, носила фобический характер. Боль тяжело переносилась пациентами и сопровождалась тревогой. При длительном многолетнем хроническом течении возникали астенодепрессивные и депрессивно-ипохондрические состояния.

Причины возникновения ДО до сих пор не выяснены. Нами проведен анализ неблагоприятных факторов, непосредственно предшествующих их возникновению. Оказа-

лось, что заболевание этиологически неоднородно. Среди причин можно выделить травматичное, сложное удаление зубов мудрости и остатков их корней, одномоментное удаление 3 и более зубов при подготовке к протезированию. Факторами, усиливающими проявления ДО, были эмоциональный стресс, физическое переутомление, недостаточный сон, смена погоды.

ДО была связана также с эмоциональной депривацией в семье, частыми конфликтами на работе, болями проблемами у близких родственников с участием пациентов в уходе за ними.

Поведение пациентов характеризовалось демонстративностью, склонностью к чрезмерной драматизации собственного страдания

У 44 пациентов ДО сочеталась с головной болью напряжения, хроническими кардиалгиями и абдоминалгиями.

## Обсуждение

Среди наблюдаемых нами пациентов ДО встречалась чаще у женщин (79,6%). Наибольшая частота приходилась на возраст старше 40 лет. В большинстве случаев длительность заболевания составила более 3 лет. В наших наблюдениях отмечается преобладание ДО в верхней челюсти справа.

Наиболее частой причиной, ведущей к возникновению ДО, являлось осложненное удаление зубов и остатков их корней (55,9%). Второе место по частоте причинных факторов ДО занимали дефекты пломбирования (18,3%), связанные с избыточным введением пломбирочного материала в просвет корневого канала. Примерно с одинаковой частотой причиной заболевания были одновременное удаление 3 и более зубов (14%) и дефекты протезирования зубов (11,8%). Продолжительность периода с момента стоматологического лечения до развития одонтоалгии колебалась от 15 до 30 дней. Характерным являлось то, что боль, которая вначале локализовалась в области зуба или в лунке удаленного зуба, в дальнейшем распространялась на соответствующую половину челюсти. Для пациентов с ДО были характерны хроническое течение, депрессия, тревога, преобладание аффективных нарушений в структуре болевого синдрома, негативный психоэмоциональный ответ на боль, снижение качества жизни.

Точные механизмы формирования ДО до сих пор не известны. Установлено, что травматическая болезненная

невропатия тройничного нерва имеет специфические патофизиологические механизмы развития, которые отражают участие периферической и центральной сенситизации, а также роль гуморальных факторов. В настоящее время имеются данные, что травматизация периферических ноцицепторов и нервных волокон, являющаяся источником различных по качеству, интенсивности и локализации паттернов болевых ощущений, сопровождается феноменом деафферентационной гиперчувствительности, проявляющимся растормаживанием ноцицептивных нейронов и усилением ноцицептивной импульсации. Развитие центральной сенситизации связывают с изменением контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в центральной нервной системе — повышением нейрональной активности и возбудимости нейронов сомато-сенсорной системы и снижением ингибирующих влияний [7, 21, 22].

К факторам риска развития ДО относятся:

- болезненные хирургические вмешательства в орофациальной области;
- женский пол;
- психоэмоциональные нарушения (тревожность, страх);
- длительная боль в области предполагаемого стоматологического (хирургического) вмешательства;
- хроническая боль любой локализации.

Тревожно-фобические состояния и депрессия усиливают восприятие боли, снижая порог болевой чувствительности [28].

Психические нарушения при ДО наблюдаются в 46,2% случаев, наиболее распространенными среди них являются депрессивные и тревожные состояния (15,4 и 10,1% соответственно), биполярные нарушения (3%) и шизофрения (1,8%). Стоматологические вмешательства в качестве источника боли установлены в 56,7% случаев [29].

Полагаем, что полученные нами данные будут способствовать выбору наиболее подходящих психотропных препаратов, а также разработке когнитивно-поведенческих психотерапевтических подходов.

## Заключение

Для пациентов с ДО характерны большая значимость в хроническом течении болезни депрессии, тревоги, аффективных нарушений, негативного психоэмоционального ответа на боль, низкий уровень качества жизни.

## Список литературы

1. Marbach J.J., Raphael K.G. Phantom tooth pain: a new look at an old dilemma. *Pain Med* 2000; 1: 68–77. DOI: 10.1046/j.1526-4637.2000.00012.x. PMID: 15101965.
2. Nixdorf D., Moana-Filho E. Persistent dento-alveolar pain disorder (PDAP): working towards a better understanding. *Rev Pain* 2011; 5: 18–27. DOI: 10.1177/204946371100500404. PMID: 25309718.
3. Nixdorf D.R., Drangsholt M.T., Ettl D.A. et al. Classifying orofacial pains: a new proposal of taxonomy based on ontology. *J Oral Rehabil* 2012; 39: 161–169. DOI: 10.1111/j.1365-2842.2011.02247.x. PMID: 21848527.
4. McElin T.W., Horton B.T. Atypical face pain: a statistical consideration of 66 cases. *Ann Intern Med* 1947; 27: 749–768. DOI: 10.7326/0003-4819-27-5-749. PMID: 20271037.
5. Campbell R.L., Parks K.W., Dodds R.N. Chronic facial pain associated with endodontic therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 287–290. DOI: 10.1016/0030-4220(90)90288-4. PMID: 2314854.

## References

1. Marbach J.J., Raphael K.G. Phantom tooth pain: a new look at an old dilemma. *Pain Med* 2000; 1: 68–77. DOI: 10.1046/j.1526-4637.2000.00012.x. PMID: 15101965.
2. Nixdorf D., Moana-Filho E. Persistent dento-alveolar pain disorder (PDAP): working towards a better understanding. *Rev Pain* 2011; 5: 18–27. DOI: 10.1177/204946371100500404. PMID: 25309718.
3. Nixdorf D.R., Drangsholt M.T., Ettl D.A. et al. Classifying orofacial pains: a new proposal of taxonomy based on ontology. *J Oral Rehabil* 2012; 39: 161–169. DOI: 10.1111/j.1365-2842.2011.02247.x. PMID: 21848527.
4. McElin T.W., Horton B.T. Atypical face pain: a statistical consideration of 66 cases. *Ann Intern Med* 1947; 27: 749–768. DOI: 10.7326/0003-4819-27-5-749. PMID: 20271037.
5. Campbell R.L., Parks K.W., Dodds R.N. Chronic facial pain associated with endodontic therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 287–290. DOI: 10.1016/0030-4220(90)90288-4. PMID: 2314854.

6. Toyofuku A. Psychosomatic problems in dentistry. *Biopsychosoc Med* 2016; 10: 14. DOI: 10.1186/s13030-016-0068-2. PMID: 27134647.
7. Melis M., Lobo S.L., Ceneviz C. et al. Atypical odontalgia: a review of the literature. *Headache* 2003; 43: 1060–1074. DOI: 10.1046/j.1526-4610.2003.03207.x. PMID: 14629241.
8. Nixdorf D.R., Moana-Filho E.J., Law A.S. et al. Frequency of persistent tooth pain after root canal therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Endod* 2010; 36: 224–230. DOI: 10.1016/j.joen.2009.11.007. PMID: 20113779.
9. Nixdorf D.R., Moana-Filho E.J., Law A.S. et al. Frequency of nonodontogenic pain after endodontic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Endod* 2010; 36: 1494–1498. DOI: 10.1016/j.joen.2010.06.020. PMID: 20728716.
10. Baad-Hansen L., Juhl G.I., Jensen T.S. et al. Differential effect of intravenous S-ketamine and fentanyl on atypical odontalgia and capsaicin-evoked pain. *Pain* 2007; 129: 46–54. DOI: 10.1016/j.pain.2006.09.032. PMID: 17088020.
11. Marbach J.J., Hulbrock J., Hohn C., Segal A.G. Incidence of phantom tooth pain: an atypical facial neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 53: 190–193. DOI: 10.1016/0030-4220(82)90285-7. PMID: 6949121.
12. Malacarne A., Spierings E.L.H., Lu C., Maloney G.E. Persistent dentoalveolar pain disorder: a comprehensive review. *J Endod* 2018; 44: 206–211. DOI: 10.1016/j.joen.2017.09.009. PMID: 29174443.
13. Максимова М.Ю., Синева Н.А., Водопьянов Н.П., Суанова Е.Т. Атипичная одонтоалгия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2014; 114(1): 71–73.
14. Максимова М.Ю., Федин П.А., Суанова Е.Т., Тюрников В.М. Нейрофизиологические особенности атипичной лицевой боли. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2013; 7(3): 9–16.
15. Максимова М.Ю., Суанова Е.Т. Эмоциональные и личностные нарушения при атипичной лицевой боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015; 11: 65–69. DOI: 10.17116/jnevro201511511265-69.
16. Максимова М.Ю., Суанова Е.Т., Синева Н.А., Водопьянов Н.П. Одонтогенная атипичная невралгия тройничного нерва. *Эндодонтия today* 2015; 13(2): 44–49.
17. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211. DOI: 10.1177 / 0333102417738202. PMID: 29368949.
18. Graff-Radford S.B., Solberg W.K. Atypical odontalgia. *J Craniomandib Disord* 1992; 6: 260–265. PMID: 1298761.
19. Pertes R.A., Bailey D.R., Milone A.S. Atypical odontalgia — a nondental toothache. *J N J Dent Assoc* 1995; 66: 29–33. PMID: 9520703.
20. Abiko Y., Matsuoka H., Chiba I., Toyofuku A. Current evidence on atypical odontalgia: diagnosis and clinical management. *Int J Dent* 2012; 2012: 518548. DOI: 10.1155/2012/518548. PMID: 22844283.
21. Woda A., Pionchon P. A unified concept of idiopathic orofacial pain: pathophysiological features. *J Orofac Pain* 2000; 14: 196–212. PMID: 11203755.
22. Vickers E.R., Cousins M.J. Neuropathic orofacial pain part 1—prevalence and pathophysiology. *Aust Endod J* 2000; 26: 19–26. DOI: 10.1111/j.1747-4477.2000.tb00146.x. PMID: 11359293.
23. Jensen M.P., Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: Turk D.C., Melzack R. (eds.) *Handbook of Pain Assessment*. N.Y., 2011: 19–44.
24. McGuire D.B. Comprehensive and multidimensional assessment and measurement of pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 312–319. DOI: 10.1016/0885-3924(92)90064-o. PMID: 1624815.
25. Sullivan M.J., Thorn B., Haythornthwaite J.A. et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain* 2001; 17: 52–64. DOI: 10.1097/00002508-200103000-00008. PMID: 11289089.
26. Нейропсихологические тесты и шкалы. Сборник. М., 2017. 78 с.
27. Zigmund A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. PMID: 6880820.
28. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Синева Н.А., Водопьянов Н.П. Невропатия тройничного нерва: учебное пособие. М., 2019. 96 с. DOI: 10.30629/978-5-907098-23-7-2019-4-100.
29. Miura A., Tu T.T.H., Shinohara Y. et al. Psychiatric comorbidities in patients with Atypical Odontalgia. *J Psychosom Res* 2018; 104: 35–40. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.11.001. PMID: 29275783.
6. Toyofuku A. Psychosomatic problems in dentistry. *Biopsychosoc Med* 2016; 10: 14. DOI: 10.1186/s13030-016-0068-2. PMID: 27134647.
7. Melis M., Lobo S.L., Ceneviz C. et al. Atypical odontalgia: a review of the literature. *Headache* 2003; 43: 1060–1074. DOI: 10.1046/j.1526-4610.2003.03207.x. PMID: 14629241.
8. Nixdorf D.R., Moana-Filho E.J., Law A.S. et al. Frequency of persistent tooth pain after root canal therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Endod* 2010; 36: 224–230. DOI: 10.1016/j.joen.2009.11.007. PMID: 20113779.
9. Nixdorf D.R., Moana-Filho E.J., Law A.S. et al. Frequency of nonodontogenic pain after endodontic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Endod* 2010; 36: 1494–1498. DOI: 10.1016/j.joen.2010.06.020. PMID: 20728716.
10. Baad-Hansen L., Juhl G.I., Jensen T.S. et al. Differential effect of intravenous S-ketamine and fentanyl on atypical odontalgia and capsaicin-evoked pain. *Pain* 2007; 129: 46–54. DOI: 10.1016/j.pain.2006.09.032. PMID: 17088020.
11. Marbach J.J., Hulbrock J., Hohn C., Segal A.G. Incidence of phantom tooth pain: an atypical facial neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 53: 190–193. DOI: 10.1016/0030-4220(82)90285-7. PMID: 6949121.
12. Malacarne A., Spierings E.L.H., Lu C., Maloney G.E. Persistent dentoalveolar pain disorder: a comprehensive review. *J Endod* 2018; 44: 206–211. DOI: 10.1016/j.joen.2017.09.009. PMID: 29174443.
13. Максимова М.Ю., Синева Н.А., Водопьянов Н.П., Суанова Е.Т. [Атипичная одонтоалгия]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2014; 114(1): 71–73. (In Russ.)
14. Maksimova M.Yu., Fedin P.A., Suanova E.T., Tyurnikov V.M. [Neurophysiological features of atypical facial pain]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2013; 7(3): 9–16. (In Russ.)
15. Maksimova M.Yu., Suanova E.T. [Emotional and personality disorders in atypical facial pain]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2015; 11: 65–69. DOI: 10.17116/jnevro201511511265-69. (In Russ.)
16. Maksimova M.Yu., Suanova E.T., Sineva N.A., Vodop'yanov N.P. [Odonotogenic atypical trigeminal neuralgia]. *Endodontics today* 2015; 13(2): 44–49. (In Russ.)
17. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211. DOI: 10.1177 / 0333102417738202. PMID: 29368949.
18. Graff-Radford S.B., Solberg W.K. Atypical odontalgia. *J Craniomandib Disord* 1992; 6: 260–265. PMID: 1298761.
19. Pertes R.A., Bailey D.R., Milone A.S. Atypical odontalgia — a nondental toothache. *J N J Dent Assoc* 1995; 66: 29–33. PMID: 9520703.
20. Abiko Y., Matsuoka H., Chiba I., Toyofuku A. Current evidence on atypical odontalgia: diagnosis and clinical management. *Int J Dent* 2012; 2012: 518548. DOI: 10.1155/2012/518548. PMID: 22844283.
21. Woda A., Pionchon P. A unified concept of idiopathic orofacial pain: pathophysiological features. *J Orofac Pain* 2000; 14: 196–212. PMID: 11203755.
22. Vickers E.R., Cousins M.J. Neuropathic orofacial pain part 1—prevalence and pathophysiology. *Aust Endod J* 2000; 26: 19–26. DOI: 10.1111/j.1747-4477.2000.tb00146.x. PMID: 11359293.
23. Jensen M.P., Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: Turk D.C., Melzack R. (eds.) *Handbook of Pain Assessment*. N.Y., 2011: 19–44.
24. McGuire D.B. Comprehensive and multidimensional assessment and measurement of pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 312–319. DOI: 10.1016/0885-3924(92)90064-o. PMID: 1624815.
25. Sullivan M.J., Thorn B., Haythornthwaite J.A. et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain* 2001; 17: 52–64. DOI: 10.1097/00002508-200103000-00008. PMID: 11289089.
26. [Neuropsychological tests and scales. Collection]. Moscow, 2017. 78 p. (In Russ.)
27. Zigmund A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x. PMID: 6880820.
28. Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Sineva N.A., Vodop'yanov N.P. [Trigeminal neuropathy: a study guide]. Moscow, 2019. 96 p. DOI: 10.30629/978-5-907098-23-7-2019-4-100. (In Russ.)
29. Miura A., Tu T.T.H., Shinohara Y. et al. Psychiatric comorbidities in patients with Atypical Odontalgia. *J Psychosom Res* 2018; 104: 35–40. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.11.001. PMID: 29275783.

## Информация об авторах

*Максимова Марина Юрьевна* — д.м.н., проф., рук. 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; проф. каф. нервных болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия.

*Иллариошкин Сергей Николаевич* — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; проф. каф. нервных болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия.

*Синева Нина Анатольевна* — к.м.н., доц. каф. нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия.

*Пирадов Михаил Александрович* — д.м.н., проф., академик РАН, директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; зав. каф. нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия.

## Information about the authors

*Marina Yu. Maksimova* — D. Sci. (Med.), Prof., Head of the 2nd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Prof., Division of diseases of the nervous system, Department of dentistry, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

*Sergey N. Illarioshkin* — D. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of RAS, Head, Department for brain research, Deputy director for science, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Prof., Division of diseases of the nervous system, Department of dentistry, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

*Nina A. Sineva* — PhD. (Med.), Assoc. Prof., Division of diseases of the nervous system, Department of dentistry, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

*Mikhail A. Piradov* — D. Sci. (Med.), Prof., Full Member of RAS, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Head, Division of diseases of the nervous system, Department of dentistry, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

© Коллектив авторов, 2020

# Преко́ндиционирование уабаином снижает вызванный компрессионной ишемией головного мозга неврологический дефицит у крыс

Е.В. Стельмашук<sup>1</sup>, Е.Е. Генрихс<sup>1</sup>, Н.К. Исаев<sup>1,2</sup>, С.В. Новикова<sup>1</sup>, Л.Г. Хаспеков<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

*Ишемическое повреждение головного мозга является важнейшей нейробиологической и медико-социальной проблемой, поэтому экспериментальное исследование патогенеза церебральной ишемии и поиск возможных способов минимизации ее последствий особенно актуальны.*

**Цель работы** — выявить возможность снижения неврологического дефицита и функциональной асимметрии работы конечностей экспериментальных крыс посредством ишемической толерантности, вызванной действием блокатора  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы уабаина.

**Материалы и методы.** Церебральную ишемию моделировали с помощью 20-минутной фокальной компрессии сенсомоторной коры левого полушария головного мозга крысы. Для индуцирования толерантности экспериментальным животным однократно внутривенно вводили ингибитор  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы уабаин за 24 или 72 ч до ишемического воздействия. Для оценки функциональных нарушений использовали тесты определения неврологического дефицита конечностей и оценки работоспособности передних конечностей экспериментальных животных.

**Результаты.** Предварительное введение блокатора  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы уабаина (0,7 мг/кг) препятствовало развитию функциональных нарушений, вызванных компрессионной ишемией ткани сенсомоторной коры головного мозга: асимметрия работы конечностей уменьшалась, степень нарушений их двигательных функций снижалась.

**Заключение.** Фармакологическое преко́ндиционирование уабаином повышает устойчивость мозга животных к последующей компрессионной ишемии, препятствуя возникновению асимметрии работы и улучшая функционирование как правых, так и левых конечностей. Полученные данные расширяют перспективу терапевтического использования блокаторов  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы при церебральной ишемии.

**Ключевые слова:** компрессионная ишемия; ишемическая толерантность; функциональный дефицит.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 105064, Москва, пер. Обуха, д. 5, стр. 2. ФГБНУ НЦН. E-mail: estelmash@mail.ru. Стельмашук Е.В.

**Для цитирования:** Стельмашук Е.В., Генрихс Е.Е., Исаев Н.К., Новикова С.В., Хаспеков Л.Г. Преко́ндиционирование уабаином снижает вызванный компрессионной ишемией головного мозга неврологический дефицит у крыс. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 54–60.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.7

Поступила 10.04.2020 / Принята в печать 08.10.2020

## Preconditioning with ouabain reduces the neurological deficit in rats caused by compression-induced cerebral ischemia

Elena V. Stelmashook<sup>1</sup>, Elizaveta E. Genrikhs<sup>1</sup>, Nikolay K. Isaev<sup>1,2</sup>, Svetlana V. Novikova<sup>1</sup>, Leonid G. Khaspekov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

*Ischaemic brain damage is a major neurobiological and medical social problem, making experimental research of the pathogenesis of cerebral ischemia and the search for ways to minimize its consequences particularly relevant.*

**The aim of the study** was to determine the possibility of reducing the neurological deficit and functional limb asymmetry in laboratory rats through ischaemic tolerance using ouabain, a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase inhibitor.

**Materials and methods.** Cerebral ischemia was modeled using 20-minute focal compression of the left sensorimotor cortex in the rat brain. To induce tolerance, laboratory animals were given a single intravenous injection of 0.7 mg/kg of the  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase inhibitor ouabain 24 or 72 hours before the ischaemic event.



*Functional impairment was assessed with tests for neurological deficits in the limbs and a test for forelimb performance in laboratory animals.*

**Results.** Preliminary ouabain administration prevented the development of functional impairment due to compression-induced ischemia of the sensorimotor cortex, with a decrease in limb asymmetry and the severity of motor dysfunction.

**Conclusion.** In animals, pharmacological preconditioning with ouabain increases the brain's resistance to subsequent compression-induced ischemia, preventing functional asymmetry and improving both right and left limb function. The obtained data expand the possibilities of using  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase inhibitors to treat cerebral ischemia.

**Keywords:** compression-induced ischemia; ischaemic tolerance; functional deficit.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 105064, Russia, Moscow, per. Obukha 5, build. 2. Research Center of Neurology. E-mail: estelmash@mail.ru. Stelmashook E.V.

**For citation:** Stelmashook E.V., Genrikhs E.E., Isaev N.K., Novikova S.V., Khaspekov L.G. [Preconditioning with ouabain reduces the neurological deficit in rats caused by compression-induced cerebral ischemia]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 54–60. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.7

Received 10.04.2020 / Accepted 08.10.2020

## Введение

Ишемическое повреждение головного мозга является важнейшей нейробиологической и медико-социальной проблемой вследствие его значительной распространенности и тяжести медицинских, социальных и экономических последствий. Острые нарушения мозгового кровообращения (инсульты) — вторая, после ишемической болезни сердца, наиболее частая причина смертности населения в мире [1]. В России регистрируются 350–400 случаев инсульта в год на 100 тыс. населения. По данным Научного центра неврологии, двигательные нарушения после инсульта к концу его острого периода наблюдаются у 85% выживших пациентов, а к концу первого года — у 70%, тогда как речевые нарушения (афазия) — у 36 и 18% соответственно [2]. Поэтому экспериментальное изучение патогенеза ишемического повреждения головного мозга и поиск способов минимизации его последствий чрезвычайно актуальны. Одним из таких способов является индукция ишемической толерантности, исследование механизмов которой представляет значительный интерес как для теоретической нейробиологии, так и для практической медицины.

**Цель работы** — выявить возможность снижения неврологического дефицита и функциональной асимметрии работы конечностей экспериментальных крыс посредством ишемической толерантности, вызванной действием блокатора  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы уабаина.

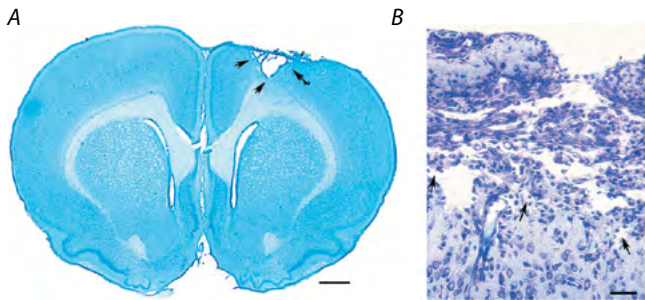
## Материалы и методы

Исследование выполнено на крысах-самцах Вистар массой 180–250 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом режиме и свободном доступе к воде и корму. Компрессионная ишемия выполнялась по описанному ранее [3] и модифицированному нами методу. Для моделирования компрессионной ишемии левого полушария головного мозга в трепанационное отверстие, высверленное в черепе наркотизированных хлоралгидратом (3%, 330 мг/кг внутривенно) животных над зоной сенсорной коры, помещали подвижный тефлоновый поршень диаметром 4 мм с грузом 50 г, который в течение 20 мин оказывал давление на ткань мозга. При ложной операции проводили те же манипуляции: анестезия, закрепление в стереотаксисе, разрез и зашивание кожи,

за исключением трепанации черепа и компрессии ткани мозга. Уабаин, растворенный в физиологическом растворе (ФР), вводили в боковую хвостовую вену (по 0,1 мл, 0,7 мг/кг) за 24 или 72 ч до операции. Крысам группы сравнения вводили ФР в том же объеме.

Для оценки функциональных нарушений, вызванных ишемией, использовали тест определения неврологического дефицита конечностей экспериментальных животных [4], который проводили до введения препарата, непосредственно перед операцией, а затем на 1-е и 7-е сутки после моделирования ишемии [5]. Максимальная сумма баллов в нем составляла для каждой конечности 12 и определяла ответ задних и передних конечностей на тактильную и проприоцептивную стимуляцию [4]. Также применяли способ оценки работоспособности передних конечностей у экспериментальных животных [6]. Крысе, плавно поднятой за хвост, позволяли ухватиться за перекладину и далее ее непрерывно пытались оттянуть от перекладины до тех пор, пока животное не утрачивало хватку. Каждую конечность оценивали отдельно: удержание перекладины более 10 с — 2 балла; 5–10 с — 1,5 балла; 2–4 с — 1 балл; захват без удержания перекладины — 0,5 балла; отсутствие захвата — 0 баллов. Используемые тесты позволили оценить асимметрию функционирования левых и правых конечностей [7]. Все тесты проводились экспериментатором вслепую. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли в те же сроки с помощью прибора CODA Monitor («Kent Scientific»).

Для морфологического контроля наличия очага повреждения в ишемизированной области мозг животных фиксировали методом погружения в смесь формалин : спирт : уксусная кислота в пропорции 2 : 7 : 1 в течение суток, нарезали на вибраторе («Cam-7000smz-2») с шагом 100 мкм, окрашивали 0,2% раствором метиленового синего, обезвоживали и заключали в Энтеллан («Merck»). Гистологические препараты (рис. 1, А) сканировали на слайд-приставке сканера «Epson perfection V100 PHOTO». Площадь повреждения (в мм<sup>2</sup>) измеряли с помощью программы анализа компьютерных изображений «ImageJ». Объем повреждения высчитывали по формуле цилиндра [8]. Депарафинированные микротомные срезы толщиной 10 мкм окрашивали кризильным фиолетовым, проводили по спиртам восходящей концентрации и заключали в бальзам (рис. 1, В). Фотографии получали на микроскопе «Olympus CX41».



**Рис. 1. Морфологический контроль очага повреждения головного мозга крысы через 7 сут после моделирования компрессионной ишемии.**  
A — вибротомный срез мозга крысы; окраска метиленовым синим. B — гистологический препарат области повреждения; окраска крезилловым фиолетовым. Стрелками указан ишемический очаг. Масштабный отрезок: 1 мм (A), 50 мкм (B).

**Fig. 1. Morphological monitoring of the rat brain lesion, 7 days after compression-induced ischemia modeling.**  
A — vibratome section of the rat brain, stained with methylene blue; B — histological preparation of the damaged area, stained with cresyl violet. Arrows indicate the ischaemic lesion. Scale bar: 1 mm (A), 50 microns (B).

В экспериментах по моделированию компрессионной ишемии на каждую точку было прооперировано не менее 8 животных. Для статистического анализа использовали тест ANOVA с посттестом Bonferroni. Отличия между группами считали достоверными при  $p < 0,05$ . Результаты выражали как среднее с ошибкой среднего ( $M \pm SEM$ ).

Все процедуры выполняли в соответствии с директивами Совета Европейского сообщества 86/609/ЕЕС об использовании животных для экспериментальных исследований. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН.

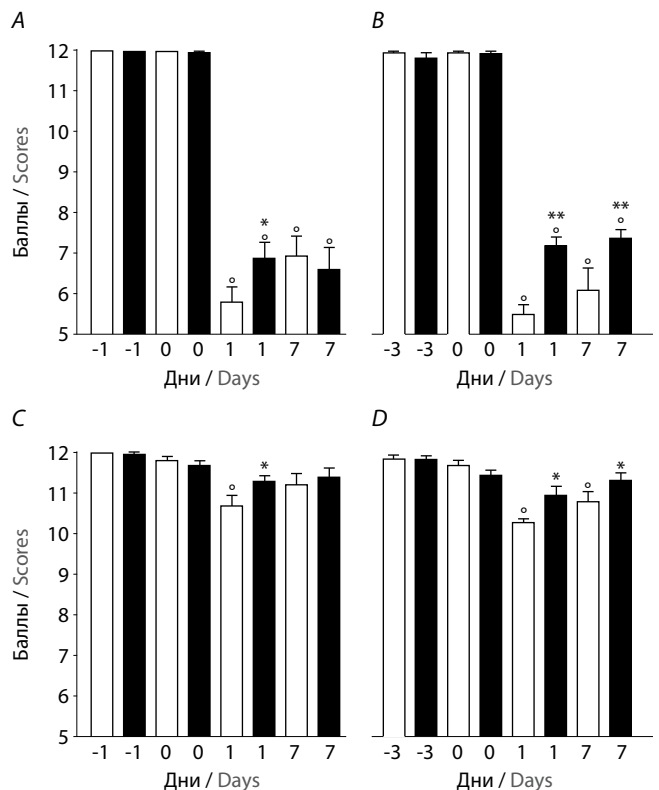
## Результаты

Несмотря на то что уабаин является сердечным гликозидом, в используемой нами концентрации он не оказывал достоверного влияния на ЧСС животных. Показатели ЧСС у интактных крыс варьировали от 324 до 478 уд/мин и в среднем составляли  $410 \pm 13$  уд/мин. Введение животным как ФР, так и уабаина через 1 сут приводило к незначительному (на 7–10%) снижению ЧСС. К концу эксперимента ЧСС в обеих группах значимо не отличалась от исходных значений.

До ишемии все животные в тесте определения неврологического дефицита конечностей набирали максимальное количество баллов, равное 12 для левых и правых конечностей (рис. 2). Введение уабаина не оказывало влияния на работоспособность передних и задних конечностей (рис. 2). Через 24 ч после индукции левосторонней компрессионной ишемии у животных возникла ярко выраженная асимметрия в работоспособности контра- и ипсилатеральных очагу повреждения конечностей. В 1-й день после операции работоспособность правых (контралатеральных) конечностей была достоверно ниже исходной ( $p < 0,01$ ) и составляла  $5,8 \pm 0,4$  балла ( $n = 10$ ). Достоверность различий сохранялась в течение всего эксперимента (7 дней). Для левых (ипсилатеральных) конечностей этот показатель был значительно выше ( $10,7 \pm 0,1$  балла,  $n = 10$ ), но также достоверно отличался от контрольного значения ( $p < 0,01$ ). Как видно на рис. 2, A, снижение работоспособ-

ности правых конечностей было значительно меньше, если животным вводили уабаин за 24 ч до индукции ишемии. В этом случае в 1-й день после ишемии животные набирали для правых конечностей  $6,9 \pm 0,4$  балла ( $n = 9$ ), что достоверно отличалось от животных, не получавших уабаин ( $p < 0,05$ ). Для левых конечностей этот показатель в присутствии уабаина составлял  $11,3 \pm 0,2$  балла ( $n = 10$ ) (рис. 2, C). Однако на 7-е сутки после ишемии защитное действие уабаина уже не обнаруживалось.

При введении уабаина за 72 ч до ишемии защитный эффект был более выраженным и устойчивым, сохраняясь до 7-х суток после ишемии. Так, в 1-е сутки после ишемии правые конечности животных этой группы набирали  $7,2 \pm 0,3$  балла ( $n = 8$ ), и этот показатель значимо не изменялся к 7-м суткам (рис. 2, B). Работа левых конечностей животных, получавших уабаин, достоверно не отличалась от исходных показателей до ишемии (рис. 2, C, D).

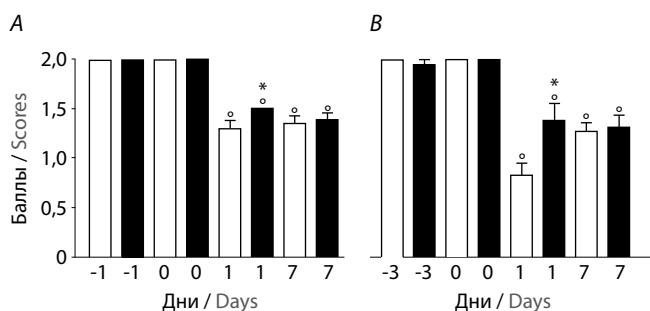


**Рис. 2. Внутривенное введение уабаина за 24 (–1: A, C) или 72 (–3: B, D) ч до ишемии препятствует нарушению функций конечностей при моделировании ишемического повреждения в зоне сенсомоторной коры левого полушария у крыс.**

Тест определения неврологического дефицита конечностей экспериментальных животных. A, B — правые конечности; C, D — левые конечности. Белые столбики — животные, которым вводили ФР; черные столбики — животные, предварительно получившие уабаин. 0 — день операции. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  по сравнению с животными, получившими ФР; \* $p < 0,01$  по сравнению с животными до операции (белый столбик на "0" день).

**Fig. 2. Intravenous administration of ouabain 24 hours (–1: A, C) or 72 hours (–3: B, D) before ischemia prevents limb dysfunction when modeling ischaemic damage in the left sensorimotor cortex in rats.**

Test for determining the neurological deficit in the limbs of laboratory animals. A, B — right limbs; C, D — left limbs. White columns — animal group injected with saline; black columns — animal group pretreated with ouabain. 0 — day of the operation. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  compared to the animals treated with saline; \* $p < 0,01$  compared to the animals before surgery.



**Рис. 3.** Внутривенное введение уабаина за 24 (А) или 72 ч (В) до операции уменьшает нарушение функционирования правых передних конечностей при моделировании ишемического повреждения зоны сенсомоторной коры левого полушария у крыс.

Тест оценки работоспособности передних конечностей у экспериментальных животных. 0 — день операции. Белые столбики — животные, которым вводили ФР; черные столбики — животные, предварительно получившие уабаин. \* $p < 0,01$  по сравнению с животными до операции; \* $p < 0,01$  по сравнению с животными, которым вводили ФР.

**Fig. 3.** Intravenous administration of ouabain 24 hours (A) or 72 hours (B) before surgery reduces right forelimb dysfunction when modeling ischaemic damage to the left sensorimotor cortex in rats.

Test for evaluating forelimb performance in laboratory animals. 0 — day of the operation. White columns — animal group injected with saline; black columns — animal group pretreated with ouabain. \* $p < 0.01$  compared to animals injected with saline.

У ложнооперированных животных неврологического дефицита не наблюдалось, они продолжали набирать максимальное количество баллов на протяжении всего эксперимента (данные не показаны).

Контрольное морфологическое исследование головного мозга животных на 7-е сутки после ишемии показало наличие очага повреждения в области сенсомоторной коры у всех оперированных крыс (рис. 1). Четко очерченная зона некроза (на рис. 1 указана стрелками) содержит пикнотические ядра погибших клеток. За очаг повреждения принимали недостающий фрагмент ткани мозга, распавшийся в результате некроза. Объем такого очага в среднем составлял  $14 \pm 1 \text{ мм}^3$ , и его отличие у крыс, инъецированных уабаином, от объема очага после инъекции животным ФР было недостоверным. Следует отметить, что объем ишемического очага у крыс, получавших уабаин, варьировал в более широких пределах (2–40  $\text{мм}^3$ ), тогда как у животных, которым вводили ФР, — 12–16  $\text{мм}^3$ .

Выраженный эффект толерантности к ишемии после предобработки уабаином был подтвержден в тесте оценки неврологического дефицита передних конечностей. До ишемии все животные в этом тесте набирали максимальное количество баллов, равное 2 (рис. 3). Через 24 ч после индукции левосторонней ишемии у животных возникла ярко выраженная асимметрия в работоспособности передних конечностей. Работоспособность передних конечностей, расположенных контралатерально очагу повреждения, была значительно ниже исходной ( $p < 0,01$ , рис. 3, А) и составляла  $1,3 \pm 0,1$  ( $n = 10$ ), а для ипсилатеральных конечностей достоверно не отличалась от исходной ( $1,8 \pm 0,1$ ;  $n = 10$ ).

Как видно на рис. 3, А, снижение работоспособности правых передних конечностей было достоверно меньше, если животным вводили уабаин за 24 ч до индукции ишемии. В этом случае в 1-й день после операции показатели для правой передней конечности составляли 1,5 балла ( $n = 9$ ),

что достоверно отличалось от соответствующих показателей у животных, получавших ФР ( $p < 0,05$ ). Однако на 7-е сутки после ишемии защитный эффект уабаина утрачивался.

Введение уабаина за 72 ч до ишемии (рис. 3, В) также оказывало достоверное защитное действие: средний балл в тесте определения работоспособности контралатеральных конечностей через день после ишемии был  $0,8 \pm 0,1$  ( $n = 9$ ) в отсутствие уабаина и  $1,4 \pm 0,2$  ( $n = 8$ ) в его присутствии.

Таким образом, результаты экспериментов демонстрируют, что количество баллов, набираемое животными в двух различных тестах после индукции ишемии, достоверно ниже, чем до операции, однако предварительное введение уабаина достоверно снижает неврологический дефицит по сравнению с животными, которым вводили только ФР.

## Обсуждение

Явление индукции ишемической толерантности нейронов было обнаружено в 1990 г. [9]. Показано, что нейроны головного мозга монгольских песчанок, подвергнутых кратковременной сублетальной глобальной ишемии, становятся более устойчивыми к последующему летальному ишемическому воздействию. Обнаружено также, что ишемическую толерантность можно вызвать предварительным введением тринитропропионовой кислоты — блокатора комплекса II дыхательной цепи митохондрий [10] — или умеренным окислительным стрессом, индуцируемым гипероксигенацией [11], имитируя таким образом отдельные звенья ишемического нейродеструктивного процесса.

Известно, что к характерным изменениям функциональных свойств нейронов при ишемии относятся как уменьшение количества участков связывания блокатора  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы уабаина на клеточной мембране [12], так и снижение активности самого фермента [13]. Более того, транзиторное снижение активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в культурах нейронов коры головного мозга повышало их толерантность к последующей кислородно-глюкозной депривации [14, 15], а также препятствовало эксайтотоксичности глутамата и его аналогов и снижало индуцированную глутаматом кальциевую перегрузку культивируемых нейронов мозжечка [16–18]. Позднее была продемонстрирована возможность индукции толерантности зернистых нейронов мозжечка *in vitro* к окислительному стрессу путем транзиторной модуляции активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы уабаином [19]. Нейропротекторные свойства уабаина были показаны и на других моделях нейродегенерации. Так, 100 мкМ уабаина препятствовали развитию апоптоза [20] или окислительного стресса [19] *in vitro*. Показано, что 1 мкМ уабаина вызывает уменьшение активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в микросомальной фракции больших полушарий мозга крысы и может запускать различные сигнальные каскады в нейронах [21].

В ряде работ показано, что наномолярные концентрации кардиотонических стероидов при одновременном или краткосрочном (за минуты) предварительном введении оказывают защитное действие путем активации  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, способствуя нейропротекции. При этом уабаин препятствовал деструкции нейронов в гиппокампе крыс под влиянием окислительного стресса, ассоциированного с нейровоспалением, индуцированным липополисахаридом [22]. Нейропротекторная активность дигоксина и его полусинтетических производных, препятствующая по-

вреждающему действию окислительного стресса, индуцируемого химической ишемией, обнаружена в культуре клеток мышинной нейроблостомы N2a [23]. В культуре клеток коры головного мозга крысы уабаин препятствовал апоптозу, вызываемому цитотоксическим действием на нейроны агонистов глутаматных рецепторов [24]. В этих экспериментах можно говорить о прямом нейропротекторном действии наномолярных концентраций кардиотонических стероидов. В то же время превышение сублетальной концентрации уабаина приводило к гибели культивированных нейронов [25, 26]. Исходя из приведенных выше данных, мы предположили, что защитить нейроны от ишемического повреждения можно фармакологическим прекодиционированием, индуцируемым *in vivo* предварительным введением (за несколько суток до ишемии) уабаина в концентрации 1 мкмоль на 1 кг веса животного. Полученные нами результаты подтвердили это предположение и показали, что такое прекодиционирование повышает устойчивость мозга крыс к последующей односторонней компрессионной ишемии, достоверно снижая вызванную ишемией асимметрию работы конечностей и неврологический дефицит, а также улучшая функционирование как правых, так и левых конечностей.

Эти данные подтверждают результаты работы других авторов, полученные в опытах на новорожденных крысах с использованием комбинированной модели ишемии/гипоксии головного мозга [27] и показавшие, что прекодиционирование другим ингибитором  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы — дигоксином способствует восстановлению утраченных функций и оказывает выраженный нейропротекторный эффект. Видимо, транзиторный дисбаланс системы активного транспорта ионов калия в клетки головного мозга участвует не только в ишемии-реперфузии головного мозга, но и в индукции ишемической толерантности. Интересно, что ишемическое прекодиционирование (2-минутная

ишемия) предотвращало ингибирующее действие индуцированной через 24 ч 10-минутной ишемии/реперфузии на активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, которое наблюдалось в отсутствие прекодиционирования [28]. Авторы предположили, что поддержание активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, обеспечиваемое прекодиционированием, связано с клеточной нейропротекцией, что полностью согласуется с нашими результатами.

Несмотря на значительный нейропротекторный эффект уабаина, вызывавшего выраженное снижение неврологического дефицита, нам не удалось выявить зависимость этого эффекта от размера ишемического очага. По-видимому, в нашей модели компрессионной ишемии нейропротекторное действие уабаина в первую очередь направлено на пластические перестройки и восстановление или предотвращение диффузных повреждений, развивающихся вследствие повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера, окислительного стресса, глутаматной токсичности и воспалительных процессов в головном мозге. Кроме того, обнаруженная нами четко очерченная зона некроза была отмечена в одной из опубликованных ранее работ [29], показавшей хорошо заметное разграничение между нормальной и ишемизированной тканями, без переходной зоны, лишенной некроза, которая обычно наблюдается в других моделях инфаркта мозга.

## Закключение

Мы показали, что фармакологическое прекодиционирование уабаином повышает устойчивость мозга животных к последующей компрессионной ишемии, снижая вызванную ишемией асимметрию работы конечностей и неврологический дефицит экспериментальных крыс, улучшая функционирование как контралатеральных, так и ипсилатеральных передних и задних конечностей.

## Список литературы

1. Donnan G.A., Fisher M., Macleod M., Davis S.M. Stroke. *Lancet* 2008; 371: 1612–1623. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60694-7. PMID: 18468545.
2. Корчагин В.И., Миронов К.О., Дрибноходова О.П. и др. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 10(1): 65–75.
3. Бакеева Л.Е., Барсков И.В., Егоров М.В. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 2. Терапия некоторых старческих патологий, опосредованных АФК (сердечной аритмии, инфарктов сердца и почки и инсульта головного мозга). *Биохимия* 2008; 73(12): 1607–1621. DOI: 10.1134/s000629790812002x. PMID: 19120015.
4. Генрикс Е.Е., Стельмашук Е.В., Исаев Н.К. Способ оценки неврологического дефицита конечностей у экспериментальных крыс. Патент РФ № 2697791 на изобретение. 2019.
5. Genrikhs E.E., Stelmashook E.V., Kapkaeva M.R. et al. Modeling of focal injury in the left hemisphere of rat brain and functional assessment depending on the severity of damage in the posttraumatic period. *Journal of asymmetry*. 2016; 10(4): 26–33.
6. Генрикс Е.Е., Стельмашук Е.В., Исаев Н.К. Способ оценки работоспособности передних конечностей у экспериментальных животных. Патент РФ № 2714479 на изобретение. 2020.
7. Генрикс Е.Е., Стельмашук Е.В., Капкаева М.Р. и др. Изменение функциональной асимметрии конечностей при моделировании односторонней черепно-мозговой травмы различной степени тяжести. *Асимметрия* 2018; 12(2): 5–17. DOI: 10.18454/asy.2018.2.14181.
8. Генрикс Е.Е., Капкаева М.Р., Новикова С.В. и др. Зависимость объема повреждения ткани головного мозга от тяжести черепно-мозговой травмы. *Асимметрия* 2018; 12(4): 154–159. DOI: 10.18454/ASY.2018.12.4.007.
9. Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M. et al. 'Ischemic tolerance' phenomenon found in the brain. *Brain Res* 1990; 528: 21–24. DOI: 10.1016/0006-8993(90)90189-i. PMID: 2245337.

## References

1. Donnan G.A., Fisher M., Macleod M., Davis S.M. Stroke. *Lancet* 2008; 371: 1612–1623. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60694-7. PMID: 18468545.
2. Korchagin V.I., Mironov K.O., Dribnokhodova O.P. et al. [A role of genetic factors in the development of individual predisposition to ischemic stroke]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2016; 10(1): 65–75. (In Russ.)
3. Bakeeva L.E., Barskov I.V., Egorov M.V. et al. Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 2. Treatment of some ROS- and age-related diseases (heart arrhythmia, heart infarctions, kidney ischemia, and stroke). *Biochemistry (Mosc)* 2008; 73(12): 1288–1299. DOI: 10.1134/s000629790812002x. PMID: 19120015. (In Russ.)
4. Genrikhs E.E., Stelmashook E.V., Isaev N.K. Method for assessing neurological limb deficiency in experimental rats. Patent RF No. 2697791 for invention. 2019. (In Russ.)
5. Genrikhs E.E., Stelmashook E.V., Kapkaeva M.R. et al. Modeling of focal injury in the left hemisphere of rat brain and functional assessment depending on the severity of damage in the posttraumatic period. *Journal of asymmetry* 2016; 10(4): 26–33.
6. Genrikhs E.E., Stelmashook E.V., Isaev N.K. Method for evaluating the performance of the forelimbs in experimental animals. Patent RF No. 2714479 for invention. 2020. (In Russ.)
7. Genrikhs E.E., Stelmashook E.V., Kapkaeva M.R. et al. [The change of functional limb asymmetry in modelling the unilateral traumatic brain injury of varying severity]. *Asimetriya* 2018; 12(2): 5–17. DOI: 10.18454/asy.2018.2.14181. (In Russ.)
8. Genrikhs E.E., Kapkaeva M.R., Novikova S.V. et al. [Dependence of volume of brain tissue damage from the severity of traumatic brain injury] *Asimetriya* 2018; 12(4): 154–159. DOI: 10.18454/ASY.2018.12.4.007. (In Russ.)
9. Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M. et al. 'Ischemic tolerance' phenomenon found in the brain. *Brain Res* 1990; 528: 21–24. DOI: 10.1016/0006-8993(90)90189-i. PMID: 2245337.
10. Weih M., Bergk A., Isaev N.K. et al. Induction of ischemic tolerance in rat cortical neurons by 3-nitropropionic acid: chemical preconditioning. *Neu-*

10. Weih M., Bergk A., Isaev N.K. et al. Induction of ischemic tolerance in rat cortical neurons by 3-nitropropionic acid: chemical preconditioning. *Neurosci Lett* 1999; 272: 207–210. DOI: 10.1016/S0304-3940(99)00594-7. PMID: 10505617.
11. Zhai X., Lin H., Chen Y. et al. Hyperbaric oxygen preconditioning ameliorates hypoxia-ischemia brain damage by activating Nrf2 expression in vivo and in vitro. *Free Radic Res* 2016; 50: 454–466. DOI: 10.3109/10715762.2015.1136411. PMID: 26729624.
12. Pylova S.I., Majkowska J., Hilgier W. et al. Rapid decrease of high affinity ouabain binding sites in hippocampal CA1 region following short-term global cerebral ischemia in rat. *Brain Res* 1989; 490: 170–173. DOI: 10.1016/0006-8993(89)90446-0. PMID: 2547499.
13. Nagafuji T., Koide T., Takato M. Neurochemical correlates of selective neuronal loss following cerebral ischemia: role of decreased Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity. *Brain Res* 1992; 571: 265–271. DOI: 10.1016/0006-8993(92)90664-u. PMID: 1535268.
14. Bruer U., Weih M.K., Isaev N.K. et al. Induction of tolerance in rat cortical neurons: hypoxic preconditioning. *FEBS Lett* 1997; 414: 117–121. DOI: 10.1016/S0014-5793(97)00954-x. PMID: 9305743.
15. Лопачев А.В., Лопачева О.М., Куличенкова К.Н. и др. Действие убаина и буфалина на нейроны первичной культуры коры больших полушарий мозга крысы в условиях глюкозо-кислородной депривации. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2019; 22(10): 19–24. DOI: 10.29296/25877313-2019-10-03.
16. Стельмашук Е.В., Исаев Н.К., Андреева Н.А., Викторов И.В. Убаин модулирует токсическое действие глутамата в диссоциированных культурах клеток-зерен мозжечка крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1996; 122(8): 163–166. PMID: 9081467.
17. Стельмашук Е.В., Исаев Н.К., Генрикс Е.Е. и др. Транзиторное ингибирование Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы снижает индуцированную глутаматом кальциевую перегрузку культивируемых зернистых нейронов мозжечка. *Асимметрия* 2018; 12(4): 476–481. DOI: 10.18454/ASY.2018.12.4.016.
18. Лопачев А.В., Лопачева О.М., Куликова О.И., Федорова Т.Н. Убаин уменьшает эксайтотоксический эффект каината и количество каинатных КА2 рецепторов в первичной культуре нейронов больших полушарий мозга крысы. *Асимметрия* 2019; 13(4): 14–21. DOI: 10.25692/ASY.2019.13.4.002.
19. Стельмашук Е.В., Исаев Н.К., Генрикс Е.Е., Хаспеков Л.Г. Влияние модуляции активности Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы на жизнеспособность зернистых нейронов мозжечка при индукции окислительного стресса in vitro. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 52–56. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.7.
20. Isaev N.K., Stelmashook E.V., Halle A. et al. Inhibition of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity in cultured rats cerebellar granule cells prevents the onset apoptosis induced by low potassium. *Neurosci Lett* 2000; 283: 41–44. DOI: 10.1016/S0304-3940(00)00903-4. PMID: 10729629.
21. Лопачев А.В., Лопачева О.М., Никифорова К.А. и др. Сравнительное действие кардиотонических стероидов на внутриклеточные процессы в нейронах коры головного мозга крысы. *Биохимия* 2018; 83(2): 238–250. DOI: 10.1134/S0006297918020062. PMID: 29618300.
22. Garcia I.J.P., Kinoshita P.F., Silva L.N.D.E et al. Ouabain attenuates oxidative stress and modulates lipid composition in hippocampus of rats in lipopolysaccharide-induced hippocampal neuroinflammation in rats. *J Cell Biochem* 2019; 120: 4081–4091. DOI: 10.1002/jcb.27693. PMID: 30260008.
23. de Souza Gonçalves B., de Moura Valadares J.M., Alves S.L.G. et al. Evaluation of neuroprotective activity of digoxin and semisynthetic derivatives against partial chemical ischemia. *J Cell Biochem* 2019; 120: 17108–17122. DOI: 10.1002/jcb.28971. PMID: 31310381.
24. Sibarov D.A., Bolshakov A.E., Abushik P.A. et al. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase functionally interacts with the plasma membrane Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> exchanger to prevent Ca<sup>2+</sup> overload and neuronal apoptosis in excitotoxic stress. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343: 596–607. DOI: 10.1124/jpet.112.198341. PMID: 22927545.
25. Stelmashook E.V., Weih M., Zorov D. et al. Short-term block of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in neuroglial cell cultures of cerebellum induces glutamate dependent damage of granule cells. *FEBS Lett* 1999; 456: 41–44. DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00922-9. PMID: 10452526.
26. Lopachev A.V., Lopacheva O.M., Osipova E.A. et al. Ouabain-induced changes in MAP kinase phosphorylation in primary culture of rat cerebellar cells. *Cell Biochem Funct* 2016; 34: 367–377. DOI: 10.1002/cbf.3199. PMID: 27338714.
27. Peng K., Tan D., He M. et al. Studies on cerebral protection of digoxin against hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Neuroreport* 2016; 27: 906–915. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000630. PMID: 27362436.
28. de Souza Wyse A.T., Streck E.L., Worm P. et al. Preconditioning prevents the inhibition of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity after brain ischemia. *Neurochem Res* 2000; 25: 971–975. DOI: 10.1023/a:1007504525301. PMID: 10959493.
29. Watanabe S., Hoffman J.R., Craik R.L. et al. A new model of localized ischemia in rat somatosensory cortex produced by cortical compression. *Stroke* 2001; 32: 2615–2623. DOI: 10.1161/hs1101.097384. PMID: 11692026.
30. rsci Lett 1999; 272: 207–210. DOI: 10.1016/S0304-3940(99)00594-7. PMID: 10505617.
31. Zhai X., Lin H., Chen Y. et al. Hyperbaric oxygen preconditioning ameliorates hypoxia-ischemia brain damage by activating Nrf2 expression in vivo and in vitro. *Free Radic Res* 2016; 50: 454–466. DOI: 10.3109/10715762.2015.1136411. PMID: 26729624.
32. Pylova S.I., Majkowska J., Hilgier W. et al. Rapid decrease of high affinity ouabain binding sites in hippocampal CA1 region following short-term global cerebral ischemia in rat. *Brain Res* 1989; 490: 170–173. DOI: 10.1016/0006-8993(89)90446-0. PMID: 2547499.
33. Nagafuji T., Koide T., Takato M. Neurochemical correlates of selective neuronal loss following cerebral ischemia: role of decreased Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity. *Brain Res* 1992; 571: 265–271. DOI: 10.1016/0006-8993(92)90664-u. PMID: 1535268.
34. Bruer U., Weih M.K., Isaev N.K. et al. Induction of tolerance in rat cortical neurons: hypoxic preconditioning. *FEBS Lett* 1997; 414: 117–121. DOI: 10.1016/S0014-5793(97)00954-x. PMID: 9305743.
35. Lopachev A.V., Lopacheva O.M., Kulichenkova K.N. et al. [The effect of ouabain and bufalin on neurons primary culture of the cerebral cortex of the rat brain under conditions of glucose-oxygen deprivation]. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii* 2019; 22(10): 19–24. DOI: 10.29296/25877313-2019-10-03. (In Russ.)
36. Stelmashuk E.V., Isaev N.K., Andreeva N.A., Viktorov I.V. [Ouabain modulates the toxic effect of glutamate in dissociated cultures of granular cells in the rat cerebellum]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 1996; 122(8): 163–166. PMID: 9081467. (In Russ.)
37. Stelmashuk E.V., Isaev N.K., Genrikhs E.E. et al. [The transient inhibition of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase activity reduces glutamate-induced calcium overload of cultured cerebellar granule cells]. *Asimmetriya* 2018; 12(4): 476–481. DOI: 10.18454/ASY.2018.12.4.016. (In Russ.)
38. Lopachev A.V., Lopacheva O.M., Kulikova O.I., Fedorova T.N. [Ouabain decreases the excitotoxic effect of kainate and the number of kainate KA2 receptors in the primary culture of the rat cortical neurons]. *Asimmetriya* 2019; 13(4): 14–21. DOI: 10.25692/ASY.2019.13.4.002. (In Russ.)
39. Stelmashuk E.V., Isaev N.K., Genrikhs E.E., Khaspekov L.G. [The effect of modulation of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase activity on viability of cerebellar granule cells exposed to oxidative stress in vitro]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2018; 12(4): 52–56. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.7. (In Russ.)
40. Isaev N.K., Stelmashook E.V., Halle A. et al. Inhibition of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity in cultured rats cerebellar granule cells prevents the onset apoptosis induced by low potassium. *Neurosci Lett* 2000; 283: 41–44. DOI: 10.1016/S0304-3940(00)00903-4. PMID: 10729629.
41. Lopachev A.V., Lopacheva O.M., Nikiforova K.A. et al. [Comparative action of cardiotonic steroids on intracellular processes in rat cortical neurons]. *Biokhimiya* (Mosc) 2018; 83: 140–151. DOI: 10.1134/S0006297918020062. PMID: 29618300.
42. Garcia I.J.P., Kinoshita P.F., Silva L.N.D.E et al. Ouabain attenuates oxidative stress and modulates lipid composition in hippocampus of rats in lipopolysaccharide-induced hippocampal neuroinflammation in rats. *J Cell Biochem* 2019; 120: 4081–4091. DOI: 10.1002/jcb.27693. PMID: 30260008.
43. de Souza Gonçalves B., de Moura Valadares J.M., Alves S.L.G. et al. Evaluation of neuroprotective activity of digoxin and semisynthetic derivatives against partial chemical ischemia. *J Cell Biochem* 2019; 120: 17108–17122. DOI: 10.1002/jcb.28971. PMID: 31310381.
44. Sibarov D.A., Bolshakov A.E., Abushik P.A. et al. Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase functionally interacts with the plasma membrane Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> exchanger to prevent Ca<sup>2+</sup> overload and neuronal apoptosis in excitotoxic stress. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343: 596–607. DOI: 10.1124/jpet.112.198341. PMID: 22927545.
45. Stelmashook E.V., Weih M., Zorov D. et al. Short-term block of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in neuro-glial cell cultures of cerebellum induces glutamate dependent damage of granule cells. *FEBS Lett* 1999; 456: 41–44. DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00922-9. PMID: 10452526.
46. Lopachev A.V., Lopacheva O.M., Osipova E.A. et al. Ouabain-induced changes in MAP kinase phosphorylation in primary culture of rat cerebellar cells. *Cell Biochem Funct* 2016; 34: 367–377. DOI: 10.1002/cbf.3199. PMID: 27338714.
47. Peng K., Tan D., He M. et al. Studies on cerebral protection of digoxin against hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Neuroreport* 2016; 27: 906–915. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000630. PMID: 27362436.
48. de Souza Wyse A.T., Streck E.L., Worm P. et al. Preconditioning prevents the inhibition of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity after brain ischemia. *Neurochem Res* 2000; 25: 971–975. DOI: 10.1023/a:1007504525301. PMID: 10959493.
49. Watanabe S., Hoffman J.R., Craik R.L. et al. A new model of localized ischemia in rat somatosensory cortex produced by cortical compression. *Stroke* 2001; 32: 2615–2623. DOI: 10.1161/hs1101.097384. PMID: 11692026.

### Информация об авторах

*Стельмашук Елена Викторовна* — д.б.н., в.н.с. лаб. экспериментальной нейробиологии, отдел исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

*Генрикс Елизавета Евгеньевна* — к.б.н., с.н.с. лаб. экспериментальной нейробиологии, отдел исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

*Исаев Николай Константинович* — д.б.н., в.н.с. лаб. экспериментальной нейробиологии, отдел исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; доц. каф. клеточной биологии и гистологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

*Новикова Светлана Викторовна* — м.н.с. лаб. экспериментальной нейробиологии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

*Хаспеков Леонид Георгиевич* — д.б.н., зав. лаб. экспериментальной нейробиологии, отдел исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

### Information about the authors

*Elena V. Stelmashook* — D. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of experimental neurocytology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

*Elizaveta E. Genrikhs* — PhD. (Biol.), senior researcher, Laboratory of experimental neurocytology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

*Nikolay K. Isaev* — D. Sci. (Biol), leading researcher, Laboratory of experimental neurocytology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Department of cell biology and histology, Biological faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

*Svetlana V. Novikova* — junior researcher, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

*Leonid G. Khaspekov* — D. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of experimental neurocytology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.



# Изучение эффектов золпидема и протонов на ГАМК-индуцируемый ток в пирамидных нейронах гиппокампа в присутствии пенициллина

Е.И. Солнцева, Ю.В. Буканова, В.Г. Скребицкий

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

**Введение.** Рецепторы, активируемые гамма-аминомасляной кислотой и принадлежащие к А типу (ГАМК<sub>A</sub>R), выполняют функцию торможения в нервной системе благодаря генерации хлорного тока ( $I_{\text{ГАМК}}$ ). Антибиотик пенициллин является «последовательным» блокатом открытой поры ГАМК<sub>A</sub>R, который способен тормозить диссоциацию комплекса ГАМК–рецептор. Такая модуляция работы ГАМК-сайта позволяет предполагать, что эффекты конкурентных модуляторов ГАМК<sub>A</sub>R в присутствии пенициллина могут меняться.

**Цель исследования** — изучить воздействие на  $I_{\text{ГАМК}}$  положительного конкурентного модулятора ГАМК<sub>A</sub>R золпидема и негативного конкурентного модулятора ГАМК<sub>A</sub>R ионов водорода (протонов) в присутствии пенициллина.

**Материалы и методы.**  $I_{\text{ГАМК}}$  измеряли на изолированных пирамидных нейронах гиппокампа крысы с помощью метода пэтч-клямп и системы быстрой аппликации. ГАМК, пенициллин и золпидем апплицировали на нейрон в течение 600 мс через пипетку с латеральным сдвигом. Для изучения действия протонов на  $I_{\text{ГАМК}}$  раствор ГАМК в апплицирующей пипетке закисляли до pH = 6,0–7,0.

**Результаты.** Аппликация 1 мМ пенициллина снижала амплитуду  $I_{\text{ГАМК}}$  до  $67 \pm 4\%$  от контрольной величины. Золпидем в концентрации 0,5 мкМ повышал амплитуду  $I_{\text{ГАМК}}$  до  $167 \pm 9\%$  от контрольной величины. При ко-аппликации пенициллина и золпидема стимулирующий эффект золпидема не проявлялся, и амплитуда  $I_{\text{ГАМК}}$  составляла  $68 \pm 4\%$ . Снижение pH раствора ГАМК до pH = 7,0 или pH = 6,0 вызывало падение амплитуды  $I_{\text{ГАМК}}$  до  $80 \pm 4$  и  $35 \pm 4\%$  соответственно. В присутствии пенициллина эффект протонов на  $I_{\text{ГАМК}}$  не менялся.

**Заключение.** Впервые показано, что в присутствии пенициллина стимулирующий эффект золпидема на  $I_{\text{ГАМК}}$  отменяется, а ингибирующий эффект протонов на  $I_{\text{ГАМК}}$  сохраняется.

**Ключевые слова:** ГАМК-рецепторы; пенициллин; золпидем; протоны.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 105064, Москва, пер. Обуха, д. 5. ФГБНУ НЦН. E-mail: synaptology@mail.ru. Солнцева Е.И.

**Для цитирования:** Солнцева Е.И., Буканова Ю.В., Скребицкий В.Г. Изучение эффектов золпидема и протонов на ГАМК-индуцируемый ток в пирамидных нейронах гиппокампа в присутствии пенициллина. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 61–65.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.8

Поступила 25.11.2019 / Принята в печать 08.10.2020

## Effects of zolpidem and protons on GABA-induced current in the hippocampal pyramidal neurons in the presence of penicillin

Elena I. Solntseva, Julia V. Bukanova, Vladimir G. Skrebitsky

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Introduction.** Type A receptors activated by gamma-aminobutyric acid (GABA<sub>A</sub>R) play an inhibitory role in the nervous system due to the generation of chlorine current ( $I_{\text{GABA}}$ ). Penicillin is a “sequential blocker” of the GABA<sub>A</sub>R open channel, which can inhibit dissociation of the GABA-receptor complex. This GABA site modulation suggests that the effects of competitive GABA<sub>A</sub>R modulators may change in the presence of penicillin.

**The aim of the study** was to evaluate the effect of zolpidem, the positive competitive GABA<sub>A</sub>R modulator, and hydrogen ions (protons), the negative competitive GABA<sub>A</sub>R modulator, on  $I_{\text{GABA}}$  in the presence of penicillin.



**Materials and methods.**  $I_{GABA}$  was measured on isolated pyramidal neurons of the rat hippocampus, using the patch clamp technique and fast application system. GABA, penicillin, and zolpidem were applied to the neuron for 600 msec via a lateral shift pipette. To study the effect of protons on  $I_{GABA}$ , the GABA solution in the application pipette was acidified to pH 6.0–7.0.

**Results.** The application of 1 mmol of penicillin reduced the  $I_{GABA}$  amplitude to  $67 \pm 4\%$  of the control value. Zolpidem, with a concentration of 0.5  $\mu\text{mol}$ , increased the  $I_{GABA}$  amplitude to  $167 \pm 9\%$  of the control value. When penicillin and zolpidem were co-applied, the stimulating effect of zolpidem was not observed, and the  $I_{GABA}$  amplitude was  $68 \pm 4\%$ . Reducing the pH of the GABA solution to 7.0 or 6.0 caused the  $I_{GABA}$  amplitude to decrease to  $80 \pm 4$  and  $35 \pm 4\%$ , respectively. The effect of protons on  $I_{GABA}$  did not change in the presence of penicillin.

**Conclusion.** For the first time, it has been shown that the stimulating effect of zolpidem on  $I_{GABA}$  is cancelled out by penicillin, while the inhibitory effect of protons on  $I_{GABA}$  is preserved.

**Keywords:** GABA receptors; penicillin; zolpidem; protons.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 105064, Russia, Moscow, Obukha per., 5. Research Center of Neurology. E-mail: synaptology@mail.ru. Solntseva E.I.

**For citation:** Solntseva E.I., Bukanova J.V., Skrebitsky V.G. [Effects of zolpidem and protons on GABA-induced current in the hippocampal pyramidal neurons in the presence of penicillin]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 61–65. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.8

Received 25.11.2019 / Accepted 08.10.2020

## Введение

ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы (ГАМК<sub>A</sub>Р) выполняют функцию торможения в нервной системе, благодаря способности инициировать хлорный ток ( $I_{\text{ГАМК}}$ ), который гиперполяризует мембрану и тормозит импульсацию. ГАМК<sub>A</sub>Р являются мишенью для разнообразных модуляторов эндогенной и экзогенной природы [1, 2], которые способны изменять  $I_{\text{ГАМК}}$  посредством конкурентных или неконкурентных механизмов. Антибиотик пенициллин G способен тормозить  $I_{\text{ГАМК}}$  неконкурентным образом, блокируя открытую пору ГАМК<sub>A</sub>Р [3]. Показано, что механизм ингибирования ГАМК<sub>A</sub>Р пенициллином соответствует модели так называемого последовательного блока [4]. Согласно этой модели блокатор способен препятствовать закрыванию активационных ворот канала (эффект «нога-в-дверь») и канал приобретает статус «блокирован–открыт». В связи с нарушением цикличности работы воротных структур нарушается цикличность работы и рецепторного сайта (цикл ассоциация–диссоциация комплекса агонист–рецептор), и сайт фиксируется в состоянии связывания молекулы ГАМК. После удаления из внешнего раствора агониста и блокатора, т.е. ГАМК и пеницилина, канал остается некоторое время открытым, благодаря чему генерируется так называемый «хвостовой» ток. В связи с тем, что в присутствии «последовательного» блокатора диссоциация комплекса ГАМК–рецептор нарушена, нарушаются также эффекты конкурентных модуляторов. Показано, что конкурентный антагонист ГАМК<sub>A</sub>Р биккуллин не влияет на  $I_{\text{ГАМК}}$  в присутствии пеницилина [5]. Вопрос об изменении эффектов других конкурентных модуляторов ГАМК<sub>A</sub>Р в присутствии пеницилина только предстоит изучить. Настоящая работа посвящена исследованию эффектов двух конкурентных модуляторов ГАМК<sub>A</sub>Р — позитивного модулятора золпидема и негативного модулятора ионов водорода (протонов) на  $I_{\text{ГАМК}}$  в присутствии пеницилина.

Золпидем широко применяется для лечения ряда неврологических заболеваний, таких как бессонница [6], дискинезии и расстройства сознания [7]. Считается, что механизмы лечебного действия золпидема определяются его способностью связываться с бензодиазепиновым сайтом

на ГАМК<sub>A</sub>Р и увеличивать амплитуду  $I_{\text{ГАМК}}$ . Золпидем, связываясь с бензодиазепиновым сайтом в интерфейсе  $\alpha 1/\gamma 2$ -субъединиц ГАМК<sub>A</sub>Р, способен влиять на работу ГАМК-связывающего сайта, локализованного в интерфейсе  $\alpha 1/\beta 2$ -субъединиц, и усиливать влияние последнего на воротный механизм хлорного канала [8].

Закисление внеклеточной среды с соответствующим увеличением концентрации протонов приводит к активации мозга, одной из причин которой является ингибирование активности ГАМК<sub>A</sub>Р. Снижение амплитуды  $I_{\text{ГАМК}}$  под влиянием протонов описано на разных клетках [9, 10], в том числе на нейронах гиппокампа [11]. Предполагается, что механизмы этого эффекта связаны с прямым или аллостерическим влиянием протонов на ГАМК-связывающий сайт на ГАМК<sub>A</sub>Р.

**Цель** исследования — изучить воздействие на  $I_{\text{ГАМК}}$  положительного конкурентного модулятора ГАМК<sub>A</sub>Р золпидема и негативного конкурентного модулятора ГАМК<sub>A</sub>Р ионов водорода (протонов) в присутствии пеницилина.

## Материалы и методы

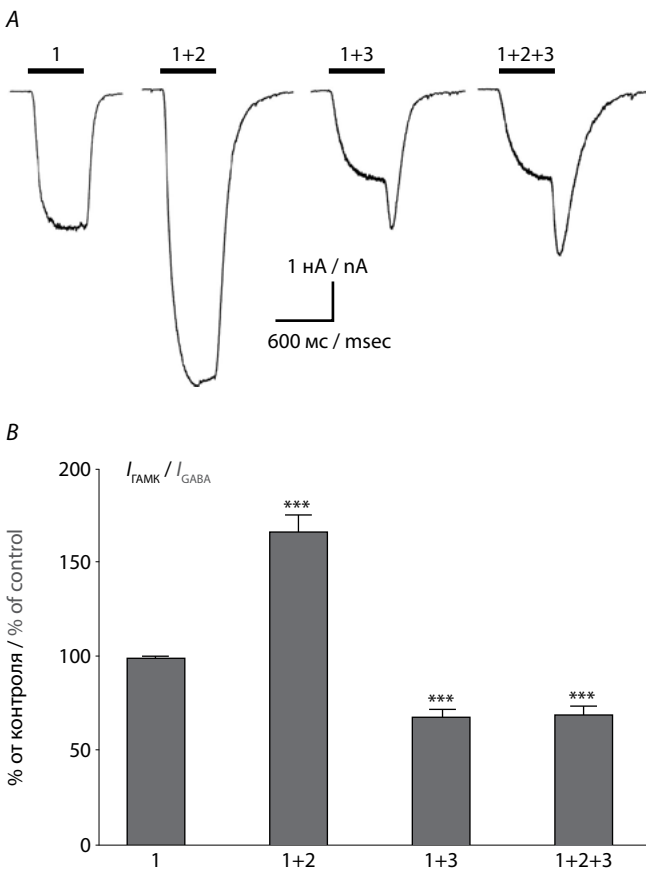
Эксперименты проводились на изолированных пирамидных нейронах области СА3 гиппокампа 11–14-дневных крыс линии Вистар. ГАМК апплицировали на нейрон в концентрации 5 мкМ через стеклянную пипетку диаметром 0.1 мм при ее быстром латеральном смещении. Длительность аппликации составляла 600 мс, интервалы между аппликациями — 30–40 с. Трансмембранные токи регистрировали методом «пэтч-клямп» в конфигурации «целая клетка». Удерживаемый потенциал был равен –70 мВ. Раствор в регистрирующей пипетке содержал (в мМ): 40 CsF, 100 CsCl, 5 ЭГТА, 4 MgCl<sub>2</sub>, 4 NaATФ, 5 NEPEP, pH 7.3. Экстраклеточный проточный раствор содержал (в мМ): 140 NaCl, 3 KCl, 3 CaCl<sub>2</sub>, 3 MgCl<sub>2</sub>, 10 D-глюкозы, 10 NEPEP hemisodium, pH 7.4. При изучении действия протонов на  $I_{\text{ГАМК}}$  раствор ГАМК закисляли с помощью HCl до pH 7,0 и pH 6,0. Для блокады протон-активируемого ионного тока в раствор добавляли амилорид в концентрации 100 мкМ [12]. Препараты пенициллин и золпидем

ко-аплицировали с ГАМК. Скорость протока составляла 0,6 мл/мин. Реактивы — компании «Sigma».

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Prism Graphpad» с использованием теста ANOVA (пост тест Dunnett) и непарного *t*-теста Стьюдента. Полученные результаты представлены в виде средней величины и ошибки средней ( $M \pm m$ ).

## Результаты

Короткая (600 мс) аппликация ГАМК на изолированные пирамидные нейроны гиппокампа крысы вызвала хлорный ток ( $I_{\text{ГАМК}}$ ), амплитуда которого зависела от концентрации ГАМК с  $EC_{50} = 8 \pm 3$  мкМ. Среднее значение потенциала реверсии  $I_{\text{ГАМК}}$  составляло  $-9,8 \pm 0,9$  мВ и было близко к значению хлорного равновесного потенциала, рассчитанного по уравнению Нернста с учетом используемых концентраций хлора в регистрирующей пипетке и внешнем растворе ( $-9,5$  мВ). Все дальнейшие эксперименты проведены с концентрацией ГАМК 5 мкМ.



**Рис. 1.** Отмена стимулирующего эффекта золпидема на  $I_{\text{ГАМК}}$  в присутствии пенициллина.

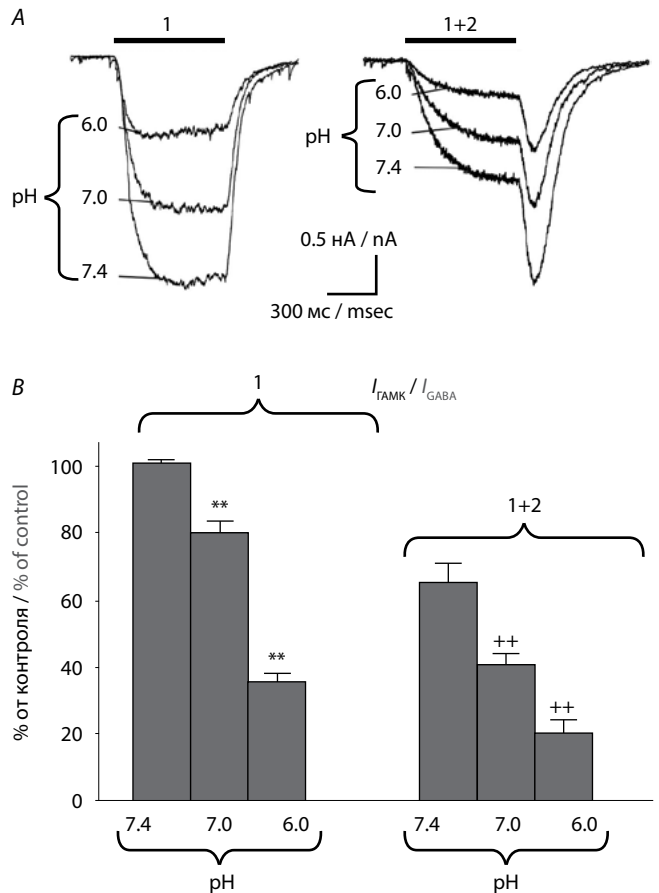
1 — 5 мкМ ГАМК (контроль); 2 — 0,5 мкМ золпидема; 3 — 1 мМ пенициллина. Запись тока (А) и средние значения амплитуды  $I_{\text{ГАМК}}$  (В) в различных экспериментальных условиях. \*\*\* $p < 0,001$  по сравнению с контролем.

## Fig. 1. Suppression of zolpidem's stimulating effect on $I_{\text{GABA}}$ in the presence of penicillin.

1 — 5 μmol of GABA (control); 2 — 0.5 μmol of zolpidem; 3 — 1 μmol of penicillin. Current recording (A) and the average  $I_{\text{GABA}}$  amplitude (B) under different experimental conditions. \*\*\* $p < 0.001$  compared to the control.

Изучали влияние «последовательного» блокатора поры ГАМК<sub>A</sub>Р пенициллина на проявление эффектов конкурентных модуляторов ГАМК<sub>A</sub>Р. В работе использовали два конкурентных модулятора ГАМК<sub>A</sub>Р: положительный модулятор золпидем [8] и негативный модулятор — протоны ( $\text{H}^+$ ) [9, 11]. Учитывая данные литературы о нарушении «последовательными» блокаторами поры, в том числе пенициллином [5], диссоциации комплекса ГАМК—рецептор, можно было ожидать, что эффекты этих двух препаратов на  $I_{\text{ГАМК}}$  в присутствии пенициллина будут ниже, чем в контроле.

В первой серии экспериментов мы изучали, как меняется стимулирующий эффект золпидема на  $I_{\text{ГАМК}}$  в присутствии пенициллина (рис. 1). При добавлении в апплицирующую пипетку 0,5 мкМ золпидема амплитуда  $I_{\text{ГАМК}}$  увеличивалась в среднем до  $167 \pm 9\%$  ( $n = 6$ ;  $p < 0,001$ ). Ко-аппликация 5 мкМ ГАМК и 1 мМ пенициллина вызвала характерные для последовательного блокатора изменения [5], а именно



**Рис. 2.** Отсутствие влияния пенициллина на ингибирующий эффект протонов на  $I_{\text{ГАМК}}$ .

1 — 5 мкМ ГАМК; 2 — 1 мМ пенициллина. Запись тока (А) и средние значения амплитуды  $I_{\text{ГАМК}}$  (В) в различных экспериментальных условиях. \*\* $p < 0,01$  по сравнению с контролем (рН 7,4) в группе 1 без пенициллина. \*\* $p < 0,01$  по сравнению с контролем (рН 7,4) в группе 1 + 2 с пенициллином.

## Fig. 2. No effect of penicillin on the protons' inhibitory effect on $I_{\text{GABA}}$ .

1 — 5 μmol of GABA; 2 — 1 μmol of penicillin. Current recording (A) and average  $I_{\text{GABA}}$  amplitude (B) under different experimental conditions. \*\* $p < 0.01$  compared to the control (pH 7.4) in group 1 without penicillin. \*\* $p < 0.01$  compared to the control (pH 7.4) in group 1 + 2 with penicillin.

снижение амплитуды тока в присутствии блокатора и генерацию «хвостового» тока после прекращения действия агониста и блокатора. Амплитуда  $I_{\text{ГАМК}}$  в присутствии 1 мМ пенициллина снижалась до  $67 \pm 4\%$  ( $n = 7$ ;  $p < 0,001$ ). При одновременном присутствии в пипетке 1 мМ пенициллина и 0.5 мкМ золпидема стимулирующий эффект золпидема на  $I_{\text{ГАМК}}$  не проявлялся, и амплитуда тока составляла  $68 \pm 4\%$  ( $n = 7$ ). Таким образом, результаты с золпидемом подтвердили предположение о влиянии блокатора поры пенициллина на эффект конкурентного модулятора золпидема.

Вторая серия экспериментов была посвящена изучению влияния «последовательного» блокатора поры ГАМК<sub>A</sub>Р пенициллина на ингибиторный эффект  $\text{H}^+$  на  $I_{\text{ГАМК}}$  (рис. 2). При изучении влияния протонов на  $I_{\text{ГАМК}}$  мы столкнулись с проблемой суммации  $I_{\text{ГАМК}}$  с током, текущим по протон-чувствительным ионным каналам (ASICs). В наших экспериментах короткая аппликация (600 мс) кислого (рН 6,0) физиологического раствора на изолированный нейрон гиппокампа активировала входящий ток, амплитуда которого варьировалась в пределах 0,1–2,0 нА. Чтобы избежать вмешательства ASICs в изучаемый  $I_{\text{ГАМК}}$ , мы добавляли в апплицирующую пипетку 100 мкМ амилорида — блокатора ASICs [12]. Для изучения действия  $\text{H}^+$  на  $I_{\text{ГАМК}}$  мы меняли рН раствора ГАМК от нейтрального (рН 7,4) до кислого со значением рН 7,0 или 6,0. Обнаружено, что закисление раствора ГАМК приводит к быстрому, обратимому и дозозависимому снижению амплитуды  $I_{\text{ГАМК}}$  на пирамидных нейронах гиппокампа. При значениях рН 7,0 и 6,0 амплитуда  $I_{\text{ГАМК}}$  уменьшалась в среднем до  $80 \pm 4$  и  $35 \pm 4\%$  соответственно ( $n = 7$ ;  $p < 0,01$ ) при сравнении с контрольным током, измеренным при нейтральном рН 7,4. Добавление в апплицирующую пипетку 1 мМ пенициллина приводило к уменьшению амплитуды  $I_{\text{ГАМК}}$  до  $65 \pm 5\%$  при нейтральном рН,  $40 \pm 3\%$  при рН 7,0 и  $20 \pm 4\%$  при рН 6,0 ( $n = 7$ ;  $p < 0,01$ ). Результаты показывают, что пенициллин не меняет ингибирующий эффект  $\text{H}^+$  на  $I_{\text{ГАМК}}$ .

## Обсуждение

В работе впервые показано, что пенициллин, обладающий свойствами «последовательного» блокатора хлорного канала ГАМК<sub>A</sub>Р, способен устранять стимулирующий эффект золпидема на  $I_{\text{ГАМК}}$ , но не меняет ингибирующий

эффекта протонов на  $I_{\text{ГАМК}}$ . Препарат золпидем является известным транквилизатором, и его широко используют для лечения ряда неврологических заболеваний [6, 7]. Стимулирующий эффект золпидема на  $I_{\text{ГАМК}}$  объясняют его связыванием с бензодиазепиновым сайтом на ГАМК<sub>A</sub>Р и аллостерическим положительным влиянием на работу ГАМК-связывающего сайта через усиление влияния последнего на воротный механизм хлорного канала [8]. Наиболее вероятным объяснением полученного в наших экспериментах исчезновения стимулирующего эффекта золпидема на  $I_{\text{ГАМК}}$  в присутствии пенициллина является, на наш взгляд, изменение свойств ГАМК-связывающего сайта ГАМК<sub>A</sub>Р под влиянием пенициллина. Известно, что блокатор хлорного канала ГАМК<sub>A</sub>Р пенициллин взаимодействует в канале с активационными воротами, мешая им закрываться (эффект «нога-в-дверь»). Пока ворота открыты, молекулы ГАМК остаются связанными со своим сайтом, и поэтому ГАМК-сайт перестает реагировать на изменение конформации бензодиазепинового сайта, вызванное связыванием с ним молекул золпидема. Полученные нами результаты о негативном влиянии пенициллина на эффект золпидема позволяют предположить, что золпидем вряд ли можно рекомендовать в качестве терапевтического средства для устранения судорожных припадков, которые иногда наблюдаются при применении пенициллина [13].

Предполагается, что на ГАМК<sub>A</sub>Р существует несколько сайтов, связывающих протоны [10, 14], и по крайней мере два из них ( $\alpha 1\text{F}64$  и  $\beta 2\text{Y}205$ ) принадлежат центру, связывающему ГАМК [10]. Факт взаимодействия протонов с ГАМК-сайтом позволял предполагать, что изменение свойств ГАМК-сайта в присутствии пенициллина отразится на эффекте кислого рН на  $I_{\text{ГАМК}}$ . Однако это предположение не нашло подтверждения в наших экспериментах. Нами не обнаружено достоверного изменения ингибирующего эффекта  $\text{H}^+$  (рН 7,0–6,0) на амплитуду  $I_{\text{ГАМК}}$  в присутствии 1 мМ пенициллина. Сохранение эффекта  $\text{H}^+$  на  $I_{\text{ГАМК}}$  в условиях, когда работа ГАМК-сайта нарушена пенициллином, заставляет искать другие объяснения этому эффекту, кроме конкуренции с ГАМК за место связывания. Описание неконкурентных механизмов эффектов  $\text{H}^+$  на  $I_{\text{ГАМК}}$  можно найти в работах [10, 14, 15], где обсуждаются места связывания  $\text{H}^+$  с ГАМК<sub>A</sub>Р, отличные от ГАМК-сайта, и индуцирующие изменения в работе активационных ворот и процессах десенситизации хлорного канала

## Список литературы / References

1. Sigel E., Steinmann M.E. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *J Biol Chem* 2012; 287: 40224–40231. DOI: 10.1074/jbc.R112.386664. PMID: 23038269.
2. Sieghart W. Allosteric modulation of GABAA receptors via multiple drug-binding sites. *Adv Pharmacol* 2015; 72: 53–96. DOI: 10.1016/bs.apha.2014.10.002. PMID: 25600367.
3. Klinger F., Bajric M., Salzer I. et al.  $\delta$  Subunit-containing GABAA receptors are preferred targets for the centrally acting analgesic flupirtine. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 4946–4958. DOI: 10.1111/bph.13262. PMID: 26211808.
4. Benveniste M., Mayer M.L. Trapping of glutamate and glycine during open channel block of rat hippocampal neuron NMDA receptors by 9-aminoacridine. *J Physiol* 1995; 483: 367–384. DOI: 10.1113/jphysiol.1995.sp020591. PMID: 7650609.
5. Rossokhin A.V., Sharonova I.N., Bukanova J.V. et al. Block of GABA(A) receptor ion channel by penicillin: electrophysiological and modeling insights toward the mechanism. *Mol Cell Neurosci* 2014; 63: 72–82. DOI: 10.1016/j.mcn.2014.10.001. PMID: 25305478.
6. Wisden W., Yu X., Franks N.P. GABA receptors and the pharmacology of sleep. *Handb Exp Pharmacol* 2019; 253: 279–304. DOI: 10.1007/164\_2017\_56. PMID: 28993837.

7. Bomalaski M.N., Claflin E.S., Townsend W., Peterson M.D. Zolpidem for the treatment of neurologic disorders: a systematic review. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1130–1139. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1133. PMID: 28655027.
8. Hanson S.M., Czajkowski C. Disulphide trapping of the GABA(A) receptor reveals the importance of the coupling interface in the action of benzodiazepines. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 673–687. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01073.x. PMID: 20942818.
9. Chen Z.L., Huang R.Q. Extracellular pH modulates GABAergic neurotransmission in rat hypothalamus. *Neuroscience* 2014; 271: 64–76. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.028. PMID: 24780768.
10. Huang R.Q., Chen Z., Dillon G.H. Molecular basis for modulation of recombinant alpha1beta2gamma2 GABAA receptors by protons. *J Neurophysiol* 2004; 92: 883–894. DOI: 10.1152/jn.01040.2003. PMID: 15028749.
11. Zhou C., Xiao C., Deng C., Hong Ye J. Extracellular proton modulates GABAergic synaptic transmission in rat hippocampal CA3 neurons. *Brain Res* 2007; 1145: 213–220. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.01.121. PMID: 17321506.
12. Leng T.D., Si H.F., Li J. et al. Amiloride analogs as ASIC1a inhibitors. *CNS Neurosci Ther* 2016; 22: 468–476. DOI: 10.1111/cns.12524. PMID: 26890278.

13. Chow K.M., Hui A.C., Szeto C.C. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 649–653. DOI: 10.1007/s10096-005-0021-y. PMID: 16261307.
14. Wilkins M.E., Hosie A.M., Smart T.G. Identification of a beta subunit TM2 residue mediating proton modulation of GABA type A receptors. *J Neurosci* 2002; 22: 5328–5333. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-13-05328.2002. PMID: 12097484.

15. Kisiel M., Jatczak-Śliwa M., Mozrzymas J.W. Protons modulate gating of recombinant  $\alpha\beta\gamma_2$  GABA<sub>A</sub> receptor by affecting desensitization and opening transitions. *Neuropharmacology* 2019; 146: 300–315. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.10.016. PMID: 30326242.

### Информация об авторах

*Солнцева Елена Ивановна* — д.б.н., в.н.с. лаб. функциональной синаптологии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия  
*Буканова Юлия Викторовна* — к.б.н., с.н.с. лаб. функциональной синаптологии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия  
*Скребицкий Владимир Георгиевич* — член-корр. РАН, д.б.н., проф., зав. лаб. функциональной синаптологии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

### Information about the authors

*Elena I. Solntseva* — D. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of functional synaptology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia  
*Julia V. Bukanova* — PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of functional synaptology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia  
*Vladimir G. Skrebitsky* — D. Sci. (Biol.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of functional synaptology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

# Реабилитация пожилых пациентов с риском падения: значение психофизиологических показателей и когнитивно-моторных тренировок с применением виртуальной реальности

А.С. Клочков<sup>1</sup>, А.Е. Хижникова<sup>1</sup>, А.А. Фукс<sup>2</sup>, А.М. Котов-Смоленский<sup>1</sup>, Н.А. Супонева<sup>1</sup>, М.А. Пирадов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

*Вследствие замедления нейродинамических и когнитивных процессов, а также изменений опорно-двигательного аппарата в процессе старения происходит ухудшение внимания, реакции и нарушается координация движений. Уменьшение общей адаптивности головного мозга в пожилом и старческом возрасте ведет к увеличению риска падений и инвалидизации, снижая возраст активного долголетия. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно происходит 37,3 млн падений, которые не являются смертельными, но имеют достаточно тяжелые последствия, при которых требуется медицинская помощь. Такие падения наиболее распространены среди людей в возрасте старше 65 лет. Объективная оценка психофизиологических характеристик позволила выявить связь времени простой и сложной реакций с риском падений, а также послужила инструментом оценки эффективности методик коррекции равновесия. Исследования показали, что когнитивно-моторная тренировка улучшает поструральную устойчивость и функциональные показатели повседневной жизни. Данный вид тренировки получил широкое распространение в реабилитации пациентов с нарушениями равновесия, и все чаще для его реализации применяют системы виртуальной реальности. Существует предположение, что виртуальная среда может способствовать улучшению реакции на быструю смену обстановки, а также модулировать различные характеристики внимания, пространственно-временной памяти и планирования, что благоприятно сказывается на поструральных функциях. В обзоре описаны особенности изменения психофизиологических параметров у пожилых людей, а также методы коррекции нарушений равновесия с помощью когнитивно-моторных тренировок, в том числе с применением технологии виртуальной реальности.*

**Ключевые слова:** пожилой возраст; падения; когнитивно-моторная тренировка; виртуальная реальность.

**Источник финансирования.** Данная публикация поддержана грантом Президента РФ № МК-118.2020.7.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: nastushkapal@gmail.com. Хижникова А.Е.

**Для цитирования:** Клочков А.С., Хижникова А.Е., Фукс А.А., Котов-Смоленский А.М., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Реабилитация пожилых пациентов с риском падения: значение психофизиологических показателей и когнитивно-моторных тренировок с применением виртуальной реальности. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 66–74.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.9

Поступила 12.05.2020 / Принята в печать 08.10.2020

## Rehabilitation of elderly patients at risk of falling: the value of psychophysiological parameters and cognitive-motor training using virtual reality

Anton S. Klochkov<sup>1</sup>, Anastasia E. Khizhnikova<sup>1</sup>, Anna A. Fuks<sup>2</sup>, Artem M. Kotov-Smolenskiy<sup>1</sup>, Natalia A. Suponeva<sup>1</sup>, Mikhail A. Piradov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

*Due to the slowing of the neurodynamic and cognitive processes, as well as changes in the musculoskeletal system that accompany aging, attention, reaction, and movement coordination are impaired in elderly patients. Decreased overall brain adaptability leads to an increased risk of falls and disability, thus reducing the age of active aging. According to the World Health Organization, 37.3 million falls occur annually that are not fatal but have serious consequences requiring medical attention. These falls are most common among people over the age of 65 years. An objective assessment of psychophysiological characteristics identified a correlation between the duration of simple and complex reactions and the risk of falls and served as a tool for evaluating the effectiveness of balance retraining. Studies have shown that cognitive-motor training improves postural stability and functional performance in daily life. This type of training is widely used to rehabilitate patients with balance disorders, and virtual reality systems are increasingly being used in its implementation. There is a theory that the virtual environment can improve responses to rapid environmental changes, as well as modulate various characteristics of attention, spatiotemporal memory, and planning, which favorably affects postural function. This review describes the changes in psychophysiological parameters in the elderly, as well as balance retraining techniques using cognitive-motor training, including the use of virtual reality technology.*

**Keywords:** *old age; falls; cognitive-motor training; virtual reality.*

**Acknowledgments.** This publication was supported by the grant of the President of the Russian Federation No. MK-118.2020.7.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: nastushkapal@gmail.com. Khizhnikova A.E.

**For citation:** Klochkov A.S., Khizhnikova A.E., Fuks A.A., Kotov-Smolenskiy A.M., Suponeva N.A., Piradov M.A. [Rehabilitation of elderly patients at risk of falling: the value of psychophysiological parameters and cognitive-motor training using virtual reality]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 66–74. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.9

Received 21.07.2020 / Accepted 08.10.2020

## Введение

В процессе старения происходит замедление большого количества нейродинамических и когнитивных процессов [1], что влияет на ухудшение выполнения задач, требующих внимания и скорости реакции [2]. Для комплексной оценки сенсомоторной функции проводится регистрация времени, необходимого для восприятия и моторного планирования, затрачиваемого на подготовку корректного моторного ответа — «времени реакции» [3]. Основными тестами являются определение времени простой реакции, времени реакции распознавания и времени реакции выбора. Одними из главных психофизиологических показателей, ухудшающихся в пожилом возрасте, являются процессы активации (скорость простой моторной реакции). При этом основным рубежом, после которого скорость моторной реакции начинает выражено снижаться, является возраст 50 лет [4]. Помимо процессов активации и возбуждения у пожилых людей ухудшаются процессы ингибирования и, соответственно, переключения между разными каналами информации, что негативно влияет на скорость реакции и поддержание баланса [5]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно происходит 37,3 млн падений, которые не являются смертельными, но имеют достаточно тяжелые последствия [6]. В возрасте старше 60 лет вероятность падения составляет около 30%, в дальнейшем она увеличивается пропорционально возрасту и к 70 годам достигает уже 45% [7].

Помимо общих процессов, характерных для стареющего головного мозга, наиболее частым сопутствующим фактором в пожилом и старческом возрасте являются цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), приводящие к нарушению постуральных функций. Пациенты с хронической ишемией головного мозга, на которую приходится 68,8% случаев ЦВЗ, часто испытывают ощущение «замедленного мышления», трудности с концентрацией внимания, запоминанием и принятием решений [8]. Для поддержания качества жизни и уровня социальной и бытовой активности, а так-

же профилактики падений практически всем пациентам необходима реабилитация [9]. Технологический прогресс последних двух десятилетий привнес в рутинную реабилитацию большое количество технологичных методов, многие из которых уже обладают существенной доказательной базой. Это тренировки равновесия с обратной связью по статокинезограмме или акселерометрическим сигналам [10]. Однако появляются и новые перспективные методы с применением когнитивно-моторных тренировок в виртуальной реальности, требующие изучения механизма их действия [11].

В условиях избыточности технологий особенно важным становится вопрос персонализированного подхода к выбору методов реабилитации, оценки эффективности реабилитационных мероприятий, а также разработки предикторов эффективности как конкретного метода, так и всего процесса в целом. Оценка психофизиологических параметров может дать полезную информацию для прогнозирования приверженности пациента технологичным методам реабилитации. Кроме того, психофизиологическая оценка может быть использована для изучения механизмов действия методов тренировки, т.к. широко применяемые формализованные шкалы достаточно наглядно отражают улучшение моторики, но значительно хуже фиксируют состояние нейродинамических процессов.

**Цель обзора** — определить роль психофизиологических показателей в комплексной оценке постуральных нарушений и оценить возможности когнитивно-моторных тренировок для коррекции постуральных нарушений у пожилых людей.

## Материалы и методы

Анализ литературы проводился в базах данных PubMed и Elsevier за последние 18 лет. В обзор литературы были включены 64 публикации по изучению психофизиологических параметров и когнитивно-моторных тренировок у пожилых людей.

## Результаты

### *Психофизиологические показатели как маркеры риска падений*

Многочисленные исследования, проводимые на здоровых добровольцах, выявили ряд закономерностей, которые в дальнейшем позволили сформировать основные представления о психофизиологических изменениях, происходящих в головном мозге при старении. Лучшие результаты по скорости и точности наблюдаются в возрасте 20–30 лет [4, 12], но в процессе старения происходят изменения в показателях точности и во времени реакции, которое постепенно, но незначительно увеличивается, при этом динамика прогрессии резко возрастает после 50 лет [4, 13]. У женщин наблюдается большая индивидуальная вариабельность времени реакции (ИВВР), более низкая скорость, но более высокая точность выполнения тестов по сравнению с мужчинами [14]. С возрастом среднее время реакции при выполнении тестов у женщин увеличивается более выражено, чем у мужчин [4]. В целом ИВВР также увеличивается с возрастом, а в группе людей старше 75 лет наблюдается ее наибольший рост [15, 16]. В свою очередь показатели ИВВР позволяют отличить группы с повреждениями когнитивной сферы от здоровых, а также спрогнозировать риск развития когнитивных нарушений и деменции [17, 18]. Усложнение задачи (при тесте на время реакции распознавания) приводит к увеличению времени реакции за счет времени, предшествующего моторному ответу. У пожилых людей также отмечались худшие показатели точности при выполнении заданий, требующих активации ингибирующей системы (задания с предъявлением стимулов, требующих и не требующих ответа) [13]. В целом ингибирование можно рассматривать как способность центральной нервной системы предотвращать автоматические тенденции, не соответствующие выполнению текущей задачи, при этом выделяются два основных компонента ингибирования: ингибирование сенсорного восприятия и моторное торможение [19]. Именно ингибирование играет решающую роль в поддержании равновесия у пожилых людей при одновременном воздействии нескольких сенсорных стимулов [5], а тесты времени реакции ингибирования могут служить предиктором риска падений у пожилых людей [20].

Помимо описанной выше значимости для когнитивных нарушений показателя вариабельности времени реакции, в отдельных исследованиях описана его взаимосвязь с риском падения у пожилых людей. Так, в исследовании 2016 г. изучались отдельные компоненты (премоторный и моторный) времени реакции выбора нижней конечности. В результате было показано, что большая длительность премоторного компонента ассоциирована с высоким риском падения у пожилых людей, что может быть объяснено ухудшением у пожилых способности к быстрому планированию действий в ответ на стимул [21]. У пожилых людей именно снижение исполнительных функций, а не общая когнитивная деятельность является предопределяющим фактором и в большей степени влияет на постуральные нарушения и риск падений [22, 23]. Нарушение исполнительных функций имеет тесную взаимосвязь с увеличением страха падения и скоростью выполнения моторной задачи, усложненной функциональным и целенаправленным компонентом, например выполнения шаговой задачи с предъявлением визуальных стимулов для обеих ног в рамках одной тренировки [24]. Одним из показателей нарушения

исполнительной функции является увеличение ИВВР. Более высокий уровень ИВВР, возникающей за счет измененной моторной функции, а также дефицит исполнительных и моторных функций связаны с более высокой вероятностью падения в пожилой выборке. При этом показатели именно моторной, а не исполнительных функций объясняют связь между ИВВР и падением.

В качестве маркера высокого риска падений и критерия эффективной реабилитации может быть использовано время простой реакции, варьирующее в зависимости от наличия у пациентов падений в анамнезе и переломов в результате падений, а также время реакции выбора, значительно увеличенное у пожилых людей [25]. Метаанализ 2015 г. выявил интересные закономерности относительно ИВВР и риска падений. В 5 исследованиях, включенных в обзор, рассматривались ассоциации ИВВР и риска падений и без исключения сообщалось о положительных ассоциациях [26]. В то же время только ИВВР, выявляемая при тесте реакции нижней конечности, коррелирует с риском падений [27].

В качестве одной из защитных стратегий при страхе падений является снижение скорости ходьбы и замещение автоматизированной ходьбы более осознанной, что, в свою очередь, снижает внимание и замедляет время реакции при появлении других задач [28–30]. Вполне вероятно, что снижение когнитивных функций уменьшает ресурсы, доступные для компенсации ухудшения автоматических моторных процессов, что объясняет взаимосвязь между выполнением нескольких задач и равновесием [31].

Таким образом, основываясь на анализе проведенных исследований, можно заключить, что:

- а) скорость реакции напрямую связана с возрастом пациентов и их когнитивными функциями;
- б) при замедлении показателей скорости реакции ухудшается функция равновесия;
- в) возраст пациентов, а также сопутствующие ЦВЗ вносят существенный вклад в ухудшение психофизиологических показателей.

Все это говорит о необходимости проведения адекватных реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление функции равновесия, с учетом индивидуального психофизиологического статуса пациента. Одним из интересных и важных направлений исследований в данной области является изучение влияния комбинации когнитивной и моторной задач на страх падения.

### *Когнитивно-моторные тренировки как метод реабилитации при нарушениях равновесия*

В последние годы в исследованиях времени реакции все чаще стал подниматься вопрос влияния на психофизиологические параметры физической активности и реабилитационных мероприятий. Накопленный опыт и недавние метаанализы показали, что тренировки целенаправленных движений, и тренировки реакции снижают вероятность падения среди пожилых людей примерно на 50%. При этом снижение риска падения связано с улучшением баланса, походки и показателей времени реакции, а не с увеличением мышечной силы [32]. Наличие же у пациентов сопутствующих заболеваний, влияющих на устойчивость, равновесие и координацию, например диабетической полиневропатии, ассоциируется с более выраженным эффектом по сравнению с пожилыми людьми без сопутствующих



заболеваний [33]. Также интересным представляется тот факт, что физическая тренировка баланса и времени реакции у пожилых не влияет на время реакции, координацию нижних конечностей, силу и другие показатели [34].

Классические физические и координационные тренировки, как и тренировки скорости реакции, эффективны для снижения риска падения и улучшения равновесия, но не влияют на когнитивные функции, что позволило предположить, что добавление в тренировку когнитивного компонента может значимо улучшить показатели равновесия у пожилых пациентов, особенно при выполнении сложных задач, требующих активизации когнитивных функций.

Исследования показали, что тренировки с включением в двигательную задачу когнитивного домена приводят к большему улучшению поструральной устойчивости и скорости реакции, чем исключительно двигательные тренировки [35, 36]. В то же время включение в когнитивную тренировку физического компонента не приводит к улучшению когнитивных показателей по окончании курса, хотя известно, что добавление физического компонента в долгосрочной перспективе способствует более высоким показателям когнитивной функции [37]. Однако при комбинированных тренировках, в которых когнитивный компонент не является составной частью двигательной задачи, или когнитивных тренировках, которые проводятся отдельно от двигательных, изменения времени реакции и поструральной устойчивости не превышали показателей группы с физическими тренировками [38, 39].

В свою очередь исследования, в которых когнитивный компонент был внедрен в двигательную тренировку, показали достаточно высокий уровень эффективности. Сочетанные физические и когнитивные тренировки оказывают положительное воздействие на время реакции, поструральную устойчивость и функциональные показатели повседневной жизни [40]. Сочетанная тренировка также может быть реализована посредством активных видеоигр, которые способствуют увеличению скорости моторной реакции и улучшают когнитивную гибкость [41].

Появившийся в процессе исследований термин «когнитивно-моторная тренировка» объединяет все двигательные тренировки, включающие сочетание двигательной активности и когнитивной задачи. Данный вид тренировки получил широкое распространение в реабилитации пациентов с нарушениями равновесия.

Для снижения риска и уменьшения страха падений, улучшения функции равновесия и расширения повседневной активности активно применяются тренировки с использованием биологической обратной связи (БОС) по стабилотрамме. В последние годы широкое распространение получили методы тренировки устойчивости посредством систем виртуальной реальности (VR), позволяющих составлять трехмерную модель тела и использовать математически вычисляемый общий центр масс в качестве источника БОС [42]. Преимуществом данной методики является возможность комбинированной тренировки как статического, так и динамического равновесия с трехмерной виртуальной БОС. Обучение с одновременным воздействием на когнитивные и двигательные функции (когнитивно-моторная тренировка) реализовано практически во всех системах VR для тренировки устойчивости, данные системы хорошо зарекомендовали себя в реабилитации постинсультных

больных и пожилых пациентов с двигательными расстройствами [43–45]. В ряде исследований было показано, что на фоне подобной тренировки улучшаются не только показатели устойчивости, но и память пациентов [46].

Существенным преимуществом VR является то, что когнитивная и двигательная тренировки проводятся в единой среде. Кроме того, возможность объективной регистрации движений рук, ног и общего центра масс на фоне когнитивных задач предоставляет широкие возможности для оценки и тренировки нейродинамических процессов [47]. Еще с 1990-х гг. стали появляться работы, исследующие изменение времени реакции под влиянием тренировок в VR. Работа В.Р. Kim и коллег (2011) была посвящена сравнению изменений различных когнитивных показателей после компьютеризированной тренировки и реабилитации с применением VR. Скорость реакции проверялась в составе зрительных и слуховых тестов. В результате тренировок показатели скорости реакции улучшились в обеих группах относительно начального состояния, но показатели в группе VR были значимо лучше, чем в группе компьютерной тренировки [48]. На основании полученных данных было сформировано предположение о том, что VR может способствовать улучшению реакции на быструю смену обстановки, а также модулировать различные характеристики внимания, пространственно-временной памяти и планирования, что благоприятно сказывается на поструральных функциях.

Особенности воздействия VR во многом зависят от тренировочного сценария, лежащего в основе VR-реабилитации. Широко распространенные коммерческие игровые консоли и VR-системы часто используются в реабилитации, однако в большинстве случаев исследования подтверждают большую эффективность специально разработанных для реабилитации систем VR [49]. Тем не менее игровые системы с VR могут иметь потенциальный эффект, однако сам контент видеоигр должен быть значительно переработан для реабилитации пожилых людей [50]. Большое значение имеет также качество изображения и уровень детализации виртуального пространства, высокое разрешение (4K), реалистичное изображение — как 2D, так и 3D, уменьшающие время простой реакции [52]. В то же время чрезмерное усложнение визуальной обратной связи приводит к замедлению реакции [53].

Благодаря возможности предоставлять мультимодальную объективную обратную связь в обогащенной трехмерной среде VR может дополнять и использоваться параллельно с традиционными подходами, такими как эрготерапия, и в ряде случаев оказывается более эффективной, чем классическая реабилитация. VR также способствует улучшению рабочей памяти и мотивации, причем реабилитация в специализированной виртуальной среде эффективнее, чем коммерческие игры, у пациентов как в острой, так и в хронической стадии восстановления после инсульта [54, 55].

В целом применению систем VR у пожилых людей с риском падения и когнитивными нарушениями в последнее время уделяется большое внимание. Согласно базе данных PubMed, основная доля публикаций, посвященных данному вопросу, приходится на период с 2016 по 2020 г. При этом основное внимание исследователей сосредоточено на влиянии когнитивно-моторных тренировок в VR на устойчивость и когнитивные функции. Так, метаанализ 2017 г. показал, что VR-системы, применяемые для предотвра-



Рис. 1. Тренировка равновесия с использованием системы NIRVANA [57].

Fig. 1. Balance training on NIRVANA system [57].

шения риска падения у пожилых, более эффективны, чем отсутствие реабилитации, а также превосходят традиционные методы, применяемые для тренировки нарушений равновесия и страха падений. Они положительно влияют на такие показатели, как устойчивость, время реакции и страх падения, однако большинство работ были достаточно разрозненными, что не позволило их объединить в общий анализ. В итоге из общего числа включенных в первичный анализ публикаций (376) в метаанализ вошли лишь 28 [56]. В целом исследования по использованию VR-систем в реабилитации пожилых пациентов с риском падения можно подразделить на 2 большие группы: реабилитация в стационаре с применением специализированного оборудования и реабилитация на дому с применением простого оборудования со специализированным программным обеспечением.

Ввиду своей доступности и простоте использования чаще всего в реабилитации применяются системы на основе сенсора Kinect, но в последние несколько лет все чаще используются системы на основе шлема VR, в стационарной реабилитации — также менее мобильные и более дорогостоящие CAVE-системы. CAVE-системы обладают возможностью отображения проекции на любые горизонтальные и вертикальные поверхности, а также, в отличие от прочих систем, не полностью замещают реальный мир виртуальным, что зачастую облегчает ориентацию в игровом пространстве пожилых пациентов. Системы данного вида показали свою эффективность при восстановлении равновесия у пожилых пациентов (рис. 1).

Проведенное в 2016 г. исследование показало, что у группы пациентов, получавших тренировки в VR, наблюдались более значимые улучшения по шкале баланса Берг, а также при оценке мобильности по сравнению с пациентами, получавшими традиционную реабилитацию, однако данные улучшения не способствовали снижению уровня страха падения [57]. Помимо CAVE-систем в качестве стационарной методики реабилитации активно внедряются системы с использованием шлема VR. Ранее считалось, что подобные системы плохо переносятся в пожилом возрасте, и пациенты чувствуют выраженный дискомфорт, головокружение и тошноту, что, по всей видимости, было связано с плохим качеством разрешения экрана и десинхронизацией виртуального изображения и движений головы. Современные устройства шлемов VR позволили исключить подобные эффекты, а последующие исследования показали, что частота негативных эффектов VR с полным погружением у пожилых людей минимальная [58, 59].

Данные о безопасности шлемов VR дали старт исследованиям на пожилых людях, в том числе для домашней ре-

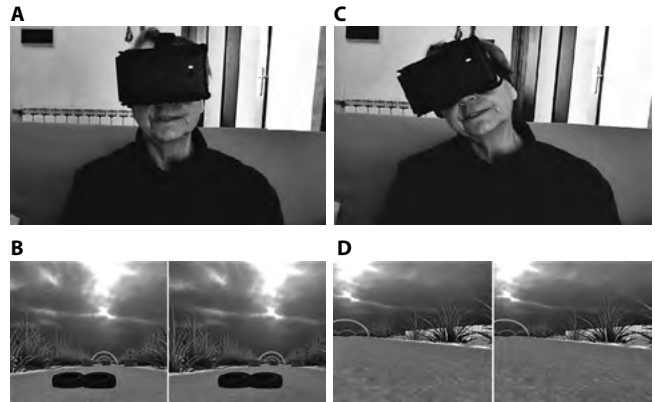


Рис. 2. Тренировка в VR-шлеме с полным погружением [60].

Fig. 2. Full immersion virtual reality training [60].

билитации. В 2019 г. показано, что использование домашней реабилитации на системе VR с полным погружением «EyeSeeCam™» (рис. 2) у пожилых людей усиливает вестибулярную реабилитацию, особенно у пациентов с когнитивными нарушениями [60].

В большей степени VR-системы у пожилых людей для предотвращения риска падений рассматриваются на третьем этапе (амбулаторная реабилитация). Одно из крупных исследований, включавшее 195 пожилых пациентов с потенциально высоким риском падений, показало, что по эффективности тренировка в VR не уступает классической методике при соблюдении рекомендаций по частоте и длительности выполнения упражнений [61]. Для достижения эффекта и снижения риска падений у пожилых людей рекомендуемая длительность тренировки должна составлять не менее 3 ч в неделю [62].

В разных странах в зависимости от культурных особенностей упор делается на наиболее традиционные и распространенные методики. Так, в Тайване хороший эффект в реабилитации пожилых пациентов на VR-системе на базе бесконтактного сенсора «Kinect» показала методика с комплексом «Тай Чи», направленным на улучшение равновесия и координации с применением дыхательных техник и различных упражнений, реализованных в виртуальном пространстве [63].

Помимо несомненно хорошего эффекта на функцию равновесия и когнитивные функции VR может помогать пожилым людям справляться со сложными эмоционально насыщенными жизненными ситуациями, обучая более адаптивным к контексту стратегиям регуляции эмоций — к такому выводу пришли авторы систематического обзора в 2020 г. [64]. Все вышеперечисленное позволяет сделать вывод о том, что системы VR для реабилитации пожилых людей обладают эффективностью и способствуют улучшению поструральных и когнитивных функций, а адаптивность и универсальность виртуального интерфейса может послужить хорошим инструментом в руках реабилитолога для улучшения качества жизни данной категории пациентов.

## Заключение

Высокий травматизм пожилых людей, наряду с необходимостью повышения возраста активного образа жизни,

требует широкого применения высокотехнологичных реабилитационных технологий, направленных на восстановление утраченной функции, а также профилактики травм в результате потери равновесия и падений пожилых людей. Объективная оценка психофизиологических параметров и тесты на время реакции хорошо проявили себя в качестве маркеров риска падений, возрастных изменений, эффективности различных аспектов реабилитационных мероприятий и имеют высокий потенциал для оценки эффективности реабилитационного процесса, особенно у пожилых пациентов. Их использование в реабилитационной практике может позволить определить основные предикторы восстановления пациентов, оценить приверженность к реабилитационной технологии и сформировать

индивидуальную реабилитационную программу у пожилых пациентов с риском падения. В условиях растущего числа пациентов, требующих длительной реабилитации, а также повышения средней продолжительности жизни актуальными являются технологии телемедицины и тренировок в виртуальной среде. В то же время остаются не до конца изученными механизмы влияния на сенсомоторную функцию интерактивных моторных и когнитивных тренировок в условиях ВР как модели обучающей среды с высокой плотностью афферентных стимулов. Также требует исследования возможность использования психофизиологических показателей в качестве маркеров эффективной реабилитации с использованием высокотехнологичных реабилитационных методик.

## Список литературы

1. Salthouse T.A. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging* 2009; 30: 507–514. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023. PMID: 19231028.
2. Salthouse T. Consequences of age-related cognitive declines. *Annu Rev Psychol* 2012; 63: 201–226. DOI: 10.1146/annurev-psych-120710-100328. PMID: 21740223.
3. Wong A.L., Goldsmith J., Forrence A.D. et al. Reaction times can reflect habits rather than computations. *Elife* 2017; 6: 1–18 (e28075). DOI: 10.7554/eLife.28075. PMID: 28753125.
4. Der G., Deary I.J. Age and sex differences in reaction time in adulthood: results from the United Kingdom Health and Lifestyle Survey. *Psychol Aging* 2006; 21: 62–73. DOI: 10.1037/0882-7974.21.1.62. PMID: 16594792.
5. Mendelson D.N., Redfern M.S., Nebes R.D., Richard Jennings J. Inhibitory processes relate differently to balance/reaction time dual tasks in young and older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2010; 17: 1–18. DOI: 10.1080/13825580902914040. PMID: 19526388.
6. World Health Organization. WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age. 2007. DOI: 978 92 4 156353 6.
7. Ou L.C., Chang Y.F., Chang C.S. et al. Epidemiological survey of the feasibility of broadband ultrasound attenuation measured using calcaneal quantitative ultrasound to predict the incidence of falls in the middle aged and elderly. *BMJ Open* 2017; 7: e013420. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013420. PMID: 28069623.
8. van Rijsbergen M.W., Mark R.E., de Kort P.L., Sitskoorn M.M. Subjective cognitive complaints after stroke: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 408–420. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.003. PMID: 23800498.
9. Winstein C.J., Stein J., Arena R. et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016; 47: 98–169. DOI: 10.1161/STR.0000000000000098. PMID: 27145936.
10. Hamed A., Bohm S., Mersmann F., Arampatzis A. Follow-up efficacy of physical exercise interventions on fall incidence and fall risk in healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sport Med Open* 2018; 4: 56. DOI: 10.1186/s40798-018-0170-z. PMID: 30547249.
11. Nawaz A., Skjæret N., Helbostad J.L. et al. Usability and acceptability of balance exergames in older adults: a scoping review. *Health Informatics J* 2016; 22: 911–931. DOI: 10.1177/1460458215598638. PMID: 26303810.
12. Li S.C., Lindenberger U., Hommel B. et al. Transformations in the couplings among intellectual abilities and constituent cognitive processes across the life span. *Psychol Sci* 2004; 15: 155–163. DOI: 10.1111/j.0956-7976.2004.01503003.x. PMID: 15016286.
13. Eckner J.T., Richardson J.K., Kim H. et al. A novel clinical test of recognition reaction time in healthy adults. *Psychol Assess* 2012; 24: 249–254. DOI: 10.1037/a0025042. PMID: 21859222.
14. Reimers S., Maylor E.A. Gender effects on reaction time variability and trial-to-trial performance: reply to Deary and Der (2005). *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2006; 13: 479–489. DOI: 10.1080/1382558090969375. PMID: 16887784.
15. Haynes B.I., Bauermeister S., Bunce D. A systematic review of Longitudinal Associations between reaction time intraindividual variability and age-related cognitive decline or impairment, dementia, and mortality. *J Int Neuropsychol Soc* 2017; 23: 431–445. DOI: 10.1017/S1355617717000236. PMID: 28462758.
16. Kochan N.A., Bunce D., Brodaty H. et al. P4-157: Intra-individual variability of reaction time performance is a sensitive marker of mortality risk in old age: findings from the sydney memory and ageing study. *Alzheimer's Dement* 2014; 10: 847–847. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.05.1674.
17. Bielak A.A.M., Hultsch D.F., Strauss E. et al. Intraindividual variability in reaction time predicts cognitive outcomes 5 years later. *Neuropsychology* 2010; 24: 731–741. DOI: 10.1037/a0019802. PMID: 20853957.

## References

1. Salthouse T.A. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging* 2009; 30: 507–514. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023. PMID: 19231028.
2. Salthouse T. Consequences of age-related cognitive declines. *Annu Rev Psychol* 2012; 63: 201–226. DOI: 10.1146/annurev-psych-120710-100328. PMID: 21740223.
3. Wong A.L., Goldsmith J., Forrence A.D. et al. Reaction times can reflect habits rather than computations. *Elife* 2017; 6: 1–18 (e28075). DOI: 10.7554/eLife.28075. PMID: 28753125.
4. Der G., Deary I.J. Age and sex differences in reaction time in adulthood: results from the United Kingdom Health and Lifestyle Survey. *Psychol Aging* 2006; 21: 62–73. DOI: 10.1037/0882-7974.21.1.62. PMID: 16594792.
5. Mendelson D.N., Redfern M.S., Nebes R.D., Richard Jennings J. Inhibitory processes relate differently to balance/reaction time dual tasks in young and older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2010; 17: 1–18. DOI: 10.1080/13825580902914040. PMID: 19526388.
6. World Health Organization. WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age. 2007. DOI: 978 92 4 156353 6.
7. Ou L.C., Chang Y.F., Chang C.S. et al. Epidemiological survey of the feasibility of broadband ultrasound attenuation measured using calcaneal quantitative ultrasound to predict the incidence of falls in the middle aged and elderly. *BMJ Open* 2017; 7: e013420. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013420. PMID: 28069623.
8. van Rijsbergen M.W., Mark R.E., de Kort P.L., Sitskoorn M.M. Subjective cognitive complaints after stroke: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 408–420. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.003. PMID: 23800498.
9. Winstein C.J., Stein J., Arena R. et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016; 47: 98–169. DOI: 10.1161/STR.0000000000000098. PMID: 27145936.
10. Hamed A., Bohm S., Mersmann F., Arampatzis A. Follow-up efficacy of physical exercise interventions on fall incidence and fall risk in healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sport Med Open* 2018; 4: 56. DOI: 10.1186/s40798-018-0170-z. PMID: 30547249.
11. Nawaz A., Skjæret N., Helbostad J.L. et al. Usability and acceptability of balance exergames in older adults: a scoping review. *Health Informatics J* 2016; 22: 911–931. DOI: 10.1177/1460458215598638. PMID: 26303810.
12. Li S.C., Lindenberger U., Hommel B. et al. Transformations in the couplings among intellectual abilities and constituent cognitive processes across the life span. *Psychol Sci* 2004; 15: 155–163. DOI: 10.1111/j.0956-7976.2004.01503003.x. PMID: 15016286.
13. Eckner J.T., Richardson J.K., Kim H. et al. A novel clinical test of recognition reaction time in healthy adults. *Psychol Assess* 2012; 24: 249–254. DOI: 10.1037/a0025042. PMID: 21859222.
14. Reimers S., Maylor E.A. Gender effects on reaction time variability and trial-to-trial performance: reply to Deary and Der (2005). *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2006; 13: 479–489. DOI: 10.1080/1382558090969375. PMID: 16887784.
15. Haynes B.I., Bauermeister S., Bunce D. A systematic review of Longitudinal Associations between reaction time intraindividual variability and age-related cognitive decline or impairment, dementia, and mortality. *J Int Neuropsychol Soc* 2017; 23: 431–445. DOI: 10.1017/S1355617717000236. PMID: 28462758.
16. Kochan N.A., Bunce D., Brodaty H. et al. P4-157: Intra-individual variability of reaction time performance is a sensitive marker of mortality risk in old age: findings from the sydney memory and ageing study. *Alzheimer's Dement* 2014; 10: 847–847. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.05.1674.
17. Bielak A.A.M., Hultsch D.F., Strauss E. et al. Intraindividual variability in reaction time predicts cognitive outcomes 5 years later. *Neuropsychology* 2010; 24: 731–741. DOI: 10.1037/a0019802. PMID: 20853957.

18. Burton C.L., Strauss E., Hultsch D.F., Hunter M.A. The relationship between everyday problem solving and inconsistency in reaction time in older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2009; 16: 607–632. DOI: 10.1080/13825580903167283. PMID: 19728187.
19. Nassauer K.W., Halperin J.M. Dissociation of perceptual and motor inhibition processes through the use of novel computerized conflict tasks. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 25–30. DOI: 10.1017/S1355617703910034. PMID: 12570355.
20. Schoene D., Delbaere K., Lord S.R. Impaired response selection during stepping predicts falls in older people—a cohort study. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 719–725. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.03.010. PMID: 28526585.
21. Wang D., Zhang J., Sun Y. et al. Evaluating the fall risk among elderly population by choice step reaction test. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 1075–1082. DOI: 10.2147/CIA.S106606. PMID: 27563238.
22. Salvà A., Roqué M., Rojano X. et al. Falls and risk factors for falls in community-dwelling adults with dementia (NutriAlz trial). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2012; 26: 74–80. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318215ca90. PMID: 22354139.
23. Taylor M.E., Lord S.R., Delbaere K. et al. Reaction time and postural sway modify the effect of executive function on risk of falls in older people with mild to moderate cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017; 25: 397–406. DOI: 10.1016/j.jagp.2016.10.010. PMID: 28063853.
24. Viaje S., Crombez G., Lord S.R. et al. The role of concern about falling on stepping performance during complex activities. *BMC Geriatr* 2019; 19: 333. DOI: 10.1186/s12877-019-1356-z. PMID: 31775634.
25. Lord S.R., Fitzpatrick R.C. Choice stepping reaction time: A composite measure of falls risk in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: 627–632. DOI: 10.1093/gerona/56.10.M627. PMID: 11584035.
26. Graveson J., Bauermeister S., McKeown D., Bunce D. Intraindividual reaction time variability, falls, and gait in old age: a systematic review. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2016; 71: 857–864. DOI: 10.1093/geronb/gbv027. PMID: 25969471.
27. Bunce D., Haynes B.I., Lord S.R. et al. Intraindividual stepping reaction time variability predicts falls in older adults with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 72: 832–837. DOI: 10.1093/gerona/glw164. PMID: 27591431.
28. Donoghue O.A., Cronin H., Savva G.M. et al. Effects of fear of falling and activity restriction on normal and dual task walking in community dwelling older adults. *Gait Posture* 2013; 38: 120–124. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2012.10.023. PMID: 23200462.
29. Reelick M.F., van Iersel M.B., Kessels R.P., Rikkert M.G. The influence of fear of falling on gait and balance in older people. *Age Ageing* 2009; 38: 435–440. DOI: 10.1093/ageing/afp066. PMID: 19451658.
30. Woollacott M., Shumway-Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait Posture* 2002; 16: 1–14. DOI: 10.1016/S0966-6362(01)00156-4. PMID: 12127181.
31. Bauermeister S., Sutton G., Mon-Williams M. et al. Intraindividual variability and falls in older adults. *Neuropsychology* 2017; 31: 20–27. DOI: 10.1037/neu0000328. PMID: 27831695.
32. Okubo Y., Schoene D., Lord S.R. Step training improves reaction time, gait and balance and reduces falls in older people: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2017; 51: 586–593. DOI: 10.1136/bjsports-2015-095452. PMID: 26746905.
33. Morrison S., Colberg S.R., Parson H.K., Vinik A.I. Exercise improves gait, reaction time and postural stability in older adults with type 2 diabetes and neuropathy. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 715–722. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.04.007. PMID: 24929798.
34. Bootsman N.J.M., Skinner T.L., Lal R. et al. The relationship between physical activity, and physical performance and psycho-cognitive functioning in older adults living in residential aged care facilities. *J Sci Med Sport* 2018; 21: 173–178. DOI: 10.1016/j.jsams.2017.07.006. PMID: 28778824.
35. Li K.Z., Roudaia E., Lussier M. et al. Benefits of cognitive dual-task training on balance performance in healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 1344–1352. DOI: 10.1093/gerona/glq151. PMID: 20837662.
36. Eggenberger P., Schumacher V., Angst M. et al. Does multicomponent physical exercise with simultaneous cognitive training boost cognitive performance in older adults? A 6-month randomized controlled trial with a 1-year follow-up. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1335–1349. DOI: 10.2147/CIA.S87732. PMID: 26316729.
37. Rahe J., Becker J., Fink G.R. et al. Cognitive training with and without additional physical activity in healthy older adults: cognitive effects, neurobiological mechanisms, and prediction of training success. *Front Aging Neurosci* 2015; 7: 187. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00187. PMID: 26528177.
38. Jehu D., Paquet N., Lajoie Y. Balance and mobility training with or without concurrent cognitive training does not improve posture, but improves reaction time in healthy older adults. *Gait Posture*. 2017; 52: 227–232. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2016.12.006. PMID: 27939652.
39. Shatil E. Does combined cognitive training and physical activity training enhance cognitive abilities more than either alone? A four-condition randomized controlled trial among healthy older adults. *Front Aging Neurosci* 2013; 5: 8. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00008. PMID: 23531885.
40. Laatar R., Kachouri H., Borji R. et al. Combined physical-cognitive training enhances postural performances during daily life tasks in older adults. *Exp Gerontol* 2018; 107: 91–97. DOI: 10.1016/j.exger.2017.09.004. PMID: 28899731.
18. Burton C.L., Strauss E., Hultsch D.F., Hunter M.A. The relationship between everyday problem solving and inconsistency in reaction time in older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2009; 16: 607–632. DOI: 10.1080/13825580903167283. PMID: 19728187.
19. Nassauer K.W., Halperin J.M. Dissociation of perceptual and motor inhibition processes through the use of novel computerized conflict tasks. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 25–30. DOI: 10.1017/S1355617703910034. PMID: 12570355.
20. Schoene D., Delbaere K., Lord S.R. Impaired response selection during stepping predicts falls in older people—a cohort study. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 719–725. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.03.010. PMID: 28526585.
21. Wang D., Zhang J., Sun Y. et al. Evaluating the fall risk among elderly population by choice step reaction test. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 1075–1082. DOI: 10.2147/CIA.S106606. PMID: 27563238.
22. Salvà A., Roqué M., Rojano X. et al. Falls and risk factors for falls in community-dwelling adults with dementia (NutriAlz trial). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2012; 26: 74–80. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318215ca90. PMID: 22354139.
23. Taylor M.E., Lord S.R., Delbaere K. et al. Reaction time and postural sway modify the effect of executive function on risk of falls in older people with mild to moderate cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017; 25: 397–406. DOI: 10.1016/j.jagp.2016.10.010. PMID: 28063853.
24. Viaje S., Crombez G., Lord S.R. et al. The role of concern about falling on stepping performance during complex activities. *BMC Geriatr* 2019; 19: 333. DOI: 10.1186/s12877-019-1356-z. PMID: 31775634.
25. Lord S.R., Fitzpatrick R.C. Choice stepping reaction time: A composite measure of falls risk in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: 627–632. DOI: 10.1093/gerona/56.10.M627. PMID: 11584035.
26. Graveson J., Bauermeister S., McKeown D., Bunce D. Intraindividual reaction time variability, falls, and gait in old age: a systematic review. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2016; 71: 857–864. DOI: 10.1093/geronb/gbv027. PMID: 25969471.
27. Bunce D., Haynes B.I., Lord S.R. et al. Intraindividual stepping reaction time variability predicts falls in older adults with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 72: 832–837. DOI: 10.1093/gerona/glw164. PMID: 27591431.
28. Donoghue O.A., Cronin H., Savva G.M. et al. Effects of fear of falling and activity restriction on normal and dual task walking in community dwelling older adults. *Gait Posture* 2013; 38: 120–124. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2012.10.023. PMID: 23200462.
29. Reelick M.F., van Iersel M.B., Kessels R.P., Rikkert M.G. The influence of fear of falling on gait and balance in older people. *Age Ageing* 2009; 38: 435–440. DOI: 10.1093/ageing/afp066. PMID: 19451658.
30. Woollacott M., Shumway-Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait Posture* 2002; 16: 1–14. DOI: 10.1016/S0966-6362(01)00156-4. PMID: 12127181.
31. Bauermeister S., Sutton G., Mon-Williams M. et al. Intraindividual variability and falls in older adults. *Neuropsychology* 2017; 31: 20–27. DOI: 10.1037/neu0000328. PMID: 27831695.
32. Okubo Y., Schoene D., Lord S.R. Step training improves reaction time, gait and balance and reduces falls in older people: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2017; 51: 586–593. DOI: 10.1136/bjsports-2015-095452. PMID: 26746905.
33. Morrison S., Colberg S.R., Parson H.K., Vinik A.I. Exercise improves gait, reaction time and postural stability in older adults with type 2 diabetes and neuropathy. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 715–722. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.04.007. PMID: 24929798.
34. Bootsman N.J.M., Skinner T.L., Lal R. et al. The relationship between physical activity, and physical performance and psycho-cognitive functioning in older adults living in residential aged care facilities. *J Sci Med Sport* 2018; 21: 173–178. DOI: 10.1016/j.jsams.2017.07.006. PMID: 28778824.
35. Li K.Z., Roudaia E., Lussier M. et al. Benefits of cognitive dual-task training on balance performance in healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 1344–1352. DOI: 10.1093/gerona/glq151. PMID: 20837662.
36. Eggenberger P., Schumacher V., Angst M. et al. Does multicomponent physical exercise with simultaneous cognitive training boost cognitive performance in older adults? A 6-month randomized controlled trial with a 1-year follow-up. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1335–1349. DOI: 10.2147/CIA.S87732. PMID: 26316729.
37. Rahe J., Becker J., Fink G.R. et al. Cognitive training with and without additional physical activity in healthy older adults: cognitive effects, neurobiological mechanisms, and prediction of training success. *Front Aging Neurosci* 2015; 7: 187. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00187. PMID: 26528177.
38. Jehu D., Paquet N., Lajoie Y. Balance and mobility training with or without concurrent cognitive training does not improve posture, but improves reaction time in healthy older adults. *Gait Posture*. 2017; 52: 227–232. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2016.12.006. PMID: 27939652.
39. Shatil E. Does combined cognitive training and physical activity training enhance cognitive abilities more than either alone? A four-condition randomized controlled trial among healthy older adults. *Front Aging Neurosci* 2013; 5: 8. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00008. PMID: 23531885.
40. Laatar R., Kachouri H., Borji R. et al. Combined physical-cognitive training enhances postural performances during daily life tasks in older adults. *Exp Gerontol* 2018; 107: 91–97. DOI: 10.1016/j.exger.2017.09.004. PMID: 28899731.

41. López-García J., Colado J.C., Guzmán J.F. Acute effects of aerobic exercise and active videogames on cognitive flexibility, reaction time, and perceived exertion in older adults. *Games Health J* 2019; 8: 371–379. DOI: 10.1089/g4h.2018.0143. PMID: 31199694.
42. Lee H.S., Park Y.J., Park S.W. The effects of virtual reality training on function in chronic stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 7595639. DOI: 10.1155/2019/7595639. PMID: 31317037.
43. Kannan L., Vora J., Bhatt T., Hughes S.L. Cognitive-motor exergaming for reducing fall risk in people with chronic stroke: a randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation* 2019; 44: 493–510. DOI: 10.3233/NRE-182683. PMID: 31256084.
44. Bisson E., Contant B., Sveistrup H., Lajoie Y. Functional balance and dual-task reaction times in older adults are improved by virtual reality and bio-feedback training. *CyberPsychology Behav* 2007; 10: 16–23. DOI: 10.1089/cpb.2006.9997. PMID: 17305444.
45. Kizony R., Levin M.F., Hughey L. et al. Cognitive load and dual-task performance during locomotion poststroke: a feasibility study using a functional virtual environment. *Phys Ther* 2010; 90: 252–260. DOI: 10.2522/ptj.20090061. PMID: 20023003.
46. Subramaniam S., Wan-Ying Hui-Chan C., Bhatt T. A cognitive-balance control training paradigm using wii fit to reduce fall risk in chronic stroke survivors. *J Neurol Phys Ther* 2014; 38: 216–225. DOI: 10.1097/NPT.0000000000000056. PMID: 25198867.
47. Ключков А.С., Хижникова А.Е., Котов-Смоленский А.М. и др. Коррекция статического и динамического равновесия с использованием системы виртуальной реальности у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Первые болезни* 2018; (3): 28–32. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12030.
48. Kim B.R., Chun M.H., Kim L.S., Park J.Y. Effect of Virtual Reality on Cognition in Stroke Patients. *Ann Rehabil Med* 2011; 35: 450–459. DOI: 10.5535/arm.2011.35.4.450. PMID: 22506159.
49. Laver K., George S., Thomas S. et al. Virtual reality for stroke rehabilitation: An abridged version of a Cochrane review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015; 51: 497–506. PMID: 26158918.
50. Pietrzak E., Cotea C., Pullman S. Using commercial video games for falls prevention in older adults; the way for the future? *J Geriatr Phys Ther* 2014; 37: 166–177. DOI: 10.1519/JPT.0b013e3182abe76e. PMID: 24406711.
51. Rusák Z., Kooijman A., Song Y. et al. A Study of Correlations among Image Resolution, Reaction Time, and Extent of Motion in Remote Motor Interactions. *Adv Human-Computer Interact.* 2014;2014:1–11. DOI:10.1155/2014/463179
52. Brand J., Piccirelli M., Hepp-Reymond M.C. et al. Virtual hand feedback reduces reaction time in an interactive finger reaching task. *PLoS One* 2016; 11: e0154807. DOI: 10.1371/journal.pone.0154807. PMID: 27144927.
53. Kwon M., Christou E.A. Visual information processing in older adults: reaction time and motor unit pool modulation. *J Neurophysiol* 2018; 120: 2630–2639. DOI: 10.1152/jn.00161.2018. PMID: 30207861.
54. Aminov A., Rogers J.M., Middleton S. et al. What do randomized controlled trials say about virtual rehabilitation in stroke? A systematic literature review and meta-analysis of upper-limb and cognitive outcomes. *J Neuroeng Rehabil* 2018; 15: 29. DOI: 10.1186/s12984-018-0370-2. PMID: 29587853.
55. Baltaduonienė D., Kubilius R., Berškienė K. et al. Change of cognitive functions after stroke with rehabilitation systems. *Transl Neurosci* 2019; 10: 118–124. DOI: 10.1515/tncsi-2019-0020. PMID: 31149357.
56. Neri S.G.R., Cardoso J.R., Cruz L. et al. Do virtual reality games improve mobility skills and balance measurements in community-dwelling older adults? Systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2017; 31: 1292–1304. DOI: 10.1177/0269215517694677. PMID: 28933612.
57. Yeşilyaprak S.S., Yıldırım M.Ş., Tomruk M. et al. Comparison of the effects of virtual reality-based balance exercises and conventional exercises on balance and fall risk in older adults living in nursing homes in Turkey. *Physiother Theory Pract* 2016; 32: 191–201. DOI: 10.3109/09593985.2015.1138009. PMID: 27049879.
58. Huygelier H., Schraepen B., van Ee R. et al. Acceptance of immersive head-mounted virtual reality in older adults. *Sci Rep* 2019; 9: 4519. DOI: 10.1038/s41598-019-41200-6. PMID: 30872760.
59. Appel L., Appel E., Bogler O. et al. Older adults with cognitive and/or physical impairments can benefit from immersive virtual reality experiences: a feasibility study. *Front Med* 2020; 6: 329. DOI: 10.3389/fmed.2019.00329. PMID: 32010701.
60. Micarelli A., Viziano A., Micarelli B. et al. Vestibular rehabilitation in older adults with and without mild cognitive impairment: Effects of virtual reality using a head-mounted display. *Arch Gerontol Geriatr* 2019; 83: 246–256. DOI: 10.1016/j.archger.2019.05.008. PMID: 31102927.
61. Phu S., Vogrin S., Al Saedi A., Duque G. Balance training using virtual reality improves balance and physical performance in older adults at high risk of falls. *Clin Interv Aging* 2019; 14: 1567–1577. DOI: 10.2147/CIA.S220890. PMID: 31695345.
62. Sherrington C., Michaleff Z.A., Fairhall N. et al. Exercise to prevent falls in older adults: An updated systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2017; 51: 1750–1758. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096547. PMID: 27707740.
63. Hsieh C-C., Lin P-S., Hsu W.C. et al. The effectiveness of a virtual reality-based tai chi exercise on cognitive and physical function in older adults with cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2018; 46: 358–370. DOI: 10.1159/000494659. PMID: 30537752.
41. López-García J., Colado J.C., Guzmán J.F. Acute effects of aerobic exercise and active videogames on cognitive flexibility, reaction time, and perceived exertion in older adults. *Games Health J* 2019; 8: 371–379. DOI: 10.1089/g4h.2018.0143. PMID: 31199694.
42. Lee H.S., Park Y.J., Park S.W. The effects of virtual reality training on function in chronic stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 7595639. DOI: 10.1155/2019/7595639. PMID: 31317037.
43. Kannan L., Vora J., Bhatt T., Hughes S.L. Cognitive-motor exergaming for reducing fall risk in people with chronic stroke: a randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation* 2019; 44: 493–510. DOI: 10.3233/NRE-182683. PMID: 31256084.
44. Bisson E., Contant B., Sveistrup H., Lajoie Y. Functional balance and dual-task reaction times in older adults are improved by virtual reality and bio-feedback training. *CyberPsychology Behav* 2007; 10: 16–23. DOI: 10.1089/cpb.2006.9997. PMID: 17305444.
45. Kizony R., Levin M.F., Hughey L. et al. Cognitive load and dual-task performance during locomotion poststroke: a feasibility study using a functional virtual environment. *Phys Ther* 2010; 90: 252–260. DOI: 10.2522/ptj.20090061. PMID: 20023003.
46. Subramaniam S., Wan-Ying Hui-Chan C., Bhatt T. A cognitive-balance control training paradigm using wii fit to reduce fall risk in chronic stroke survivors. *J Neurol Phys Ther* 2014; 38: 216–225. DOI: 10.1097/NPT.0000000000000056. PMID: 25198867.
47. Klochov A.S., Khizhnikova A.E., Kotov-Smolenskiy A.M. et al. [Correction of static and dynamic balance using a virtual reality system in patients with cerebrovascular diseases]. *Nervnyye bolezni* 2018; (3): 28–32. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12030. (In Russ.)
48. Kim B.R., Chun M.H., Kim L.S., Park J.Y. Effect of Virtual Reality on Cognition in Stroke Patients. *Ann Rehabil Med* 2011; 35: 450–459. DOI: 10.5535/arm.2011.35.4.450. PMID: 22506159.
49. Laver K., George S., Thomas S. et al. Virtual reality for stroke rehabilitation: An abridged version of a Cochrane review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015; 51: 497–506. PMID: 26158918.
50. Pietrzak E., Cotea C., Pullman S. Using commercial video games for falls prevention in older adults; the way for the future? *J Geriatr Phys Ther* 2014; 37: 166–177. DOI: 10.1519/JPT.0b013e3182abe76e. PMID: 24406711.
51. Rusák Z., Kooijman A., Song Y. et al. A Study of Correlations among Image Resolution, Reaction Time, and Extent of Motion in Remote Motor Interactions. *Adv Human-Computer Interact.* 2014;2014:1–11. DOI:10.1155/2014/463179
52. Brand J., Piccirelli M., Hepp-Reymond M.C. et al. Virtual hand feedback reduces reaction time in an interactive finger reaching task. *PLoS One* 2016; 11: e0154807. DOI: 10.1371/journal.pone.0154807. PMID: 27144927.
53. Kwon M., Christou E.A. Visual information processing in older adults: reaction time and motor unit pool modulation. *J Neurophysiol* 2018; 120: 2630–2639. DOI: 10.1152/jn.00161.2018. PMID: 30207861.
54. Aminov A., Rogers J.M., Middleton S. et al. What do randomized controlled trials say about virtual rehabilitation in stroke? A systematic literature review and meta-analysis of upper-limb and cognitive outcomes. *J Neuroeng Rehabil* 2018; 15: 29. DOI: 10.1186/s12984-018-0370-2. PMID: 29587853.
55. Baltaduonienė D., Kubilius R., Berškienė K. et al. Change of cognitive functions after stroke with rehabilitation systems. *Transl Neurosci* 2019; 10: 118–124. DOI: 10.1515/tncsi-2019-0020. PMID: 31149357.
56. Neri S.G.R., Cardoso J.R., Cruz L. et al. Do virtual reality games improve mobility skills and balance measurements in community-dwelling older adults? Systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2017; 31: 1292–1304. DOI: 10.1177/0269215517694677. PMID: 28933612.
57. Yeşilyaprak S.S., Yıldırım M.Ş., Tomruk M. et al. Comparison of the effects of virtual reality-based balance exercises and conventional exercises on balance and fall risk in older adults living in nursing homes in Turkey. *Physiother Theory Pract* 2016; 32: 191–201. DOI: 10.3109/09593985.2015.1138009. PMID: 27049879.
58. Huygelier H., Schraepen B., van Ee R. et al. Acceptance of immersive head-mounted virtual reality in older adults. *Sci Rep* 2019; 9: 4519. DOI: 10.1038/s41598-019-41200-6. PMID: 30872760.
59. Appel L., Appel E., Bogler O. et al. Older adults with cognitive and/or physical impairments can benefit from immersive virtual reality experiences: a feasibility study. *Front Med* 2020; 6: 329. DOI: 10.3389/fmed.2019.00329. PMID: 32010701.
60. Micarelli A., Viziano A., Micarelli B. et al. Vestibular rehabilitation in older adults with and without mild cognitive impairment: Effects of virtual reality using a head-mounted display. *Arch Gerontol Geriatr* 2019; 83: 246–256. DOI: 10.1016/j.archger.2019.05.008. PMID: 31102927.
61. Phu S., Vogrin S., Al Saedi A., Duque G. Balance training using virtual reality improves balance and physical performance in older adults at high risk of falls. *Clin Interv Aging* 2019; 14: 1567–1577. DOI: 10.2147/CIA.S220890. PMID: 31695345.
62. Sherrington C., Michaleff Z.A., Fairhall N. et al. Exercise to prevent falls in older adults: An updated systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2017; 51: 1750–1758. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096547. PMID: 27707740.
63. Hsieh C-C., Lin P-S., Hsu W.C. et al. The effectiveness of a virtual reality-based tai chi exercise on cognitive and physical function in older adults with cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2018; 46: 358–370. DOI: 10.1159/000494659. PMID: 30537752.

64. Montana J.I., Matamala-Gomez M., Maisto M. et al. The benefits of emotion regulation interventions in virtual reality for the improvement of wellbeing in adults and older adults: a systematic review. *J Clin Med* 2020; 9: 500. DOI: 10.3390/jcm9020500. PMID: 32059514.

### Информация об авторах

*Клочков Антон Сергеевич* — к.м.н., с.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия  
*Хижникова Анастасия Евгеньевна* — к.м.н., н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия  
*Фукс Анна Антоновна* — студент, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия  
*Котов-Смоленский Артем Михайлович* — м.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия  
*Супонева Наталья Александровна* — д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, г.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия  
*Пирадов Михаил Александрович* — д.м.н., проф., академик РАН, директор, ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

64. Montana J.I., Matamala-Gomez M., Maisto M. et al. The benefits of emotion regulation interventions in virtual reality for the improvement of wellbeing in adults and older adults: a systematic review. *J Clin Med* 2020; 9: 500. DOI: 10.3390/jcm9020500. PMID: 32059514.

### Information about the authors

*Anton S. Klochkov* — PhD (Med.), senior researcher, Neurorehabilitation department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia  
*Anastasia E. Khizhnikova* — PhD (Med.), researcher, Neurorehabilitation department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia  
*Anna A. Fuks* — student, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia  
*Artem M. Kotov-Smolenskiy* — junior researcher, Neurorehabilitation department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia  
*Natalia A. Suponeva* — D. Sci. (Med.), Prof. of RAS, principal researcher, Neurorehabilitation department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia  
*Mikhail A. Piradov* — D. Sci. (Med.), Prof., Full Member of RAS, director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

# Метилирование ДНК при болезни Паркинсона

Е.В. Яковенко, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний в пожилом возрасте, вызывает нарушение моторных функций и развитие немоторных симптомов, снижающих качество жизни и постепенно приводящих к инвалидизации пациентов. Патогенез БП недостаточно ясен. В развитии БП играют роль как генетические, так и средовые факторы. В последнее время большое внимание исследователей привлекают эпигенетические механизмы и их значение для мультифакторных заболеваний. Эпигенетические модификации приводят к изменениям в экспрессии и функционировании генов без изменения последовательности ДНК. К основным эпигенетическим механизмам относятся гистонные модификации, активность некодирующих РНК и метилирование ДНК, при этом большинство исследований по БП сконцентрированы на изучении метилирования различных генов. Дифференциальное метилирование ДНК имеет место в основном в транскрипционно значимых областях генов, способствуя активации экспрессии (при низком уровне метилирования) либо подавлению активности гена (при гиперметилировании). В обзоре приведен анализ большинства имеющихся на последний момент исследований по метилированию ДНК с акцентом на анализ генов, чье участие в развитии БП является подтвержденным во множестве научных работ, — альфа-синуклеина (SNCA) и гена тау-белка (MAPT). Обсуждается возможность использования анализа уровня метилирования различных генов в качестве биомаркеров БП, а также потенциал будущих терапевтических стратегий, основанных на эпигенетических модификациях.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; метилирование ДНК; эпигенетика; альфа-синуклеин; SNCA; MAPT; биомаркер.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 17-75-20211).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: ekfedotova@gmail.com. Федотова Е.Ю.

**Для цитирования:** Яковенко Е.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Метилирование ДНК при болезни Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 75–81.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.10

Поступила 12.05.2020 / Принята в печать 08.10.2020

## DNA methylation in Parkinson disease

Elena V. Iakovenko, Ekaterina Yu. Fedotova, Sergey N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Parkinson disease (PD) is one of the most widespread neurodegenerative diseases in the elderly. It causes motor impairment and the development of non-motor symptoms, which reduce the quality of life and gradually lead to patient disability. However, PD pathogenesis remains unclear. Both genetic and environmental factors play a role in PD development. Recently, researchers have focused more on epigenetic mechanisms and their significance in multifactorial diseases. Epigenetic modifications lead to changes in gene expression and function without changing the DNA sequence. The main epigenetic mechanisms include histone modifications, non-coding RNA activity, and DNA methylation, with most studies of PD focusing on the methylation of various genes. Differential DNA methylation occurs mainly in gene regions important for transcription, contributing to either activation of expression (at low methylation levels) or suppression of gene activity (at hypermethylation). This review analyses most of the recent studies on DNA methylation, with an emphasis on analyzing genes whose participation in PD development has been confirmed in numerous research papers, specifically, the alpha-synuclein gene (SNCA) and the Tau protein gene (MAPT). The possible use of this analysis of the methylation level of various genes as biomarkers of PD is discussed, as well as the potential for future therapeutic strategies based on epigenetic modifications.

**Keywords:** Parkinson disease; DNA methylation; epigenetics; alpha-synuclein; SNCA; MAPT; biomarker.

**Acknowledgments.** This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 17-75-20211).

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: ekfedotova@gmail.com. Fedotova E. Yu.

**For citation:** Iakovenko E. V., Fedotova E. Yu., Illarioshkin S. N. [DNA methylation in Parkinson disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 75–81. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.10

Received 12.05.2020 / Accepted 08.10.2020



**Б**лезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности возрастзависимым нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера [1]. Эпидемиологические исследования показали, что БП затрагивает 1–2% населения старше 65 лет и 4–5% людей старше 85 лет [2]. Около 10% случаев БП развиваются в более молодой возрастной группе (20–50 лет) и в 1,5 раза чаще встречаются у мужчин [3]. БП клинически проявляется моторными симптомами (тремор, брадикинезия, ригидность, постоуральная неустойчивость) в сочетании с немоторными проявлениями, такими как нарушение поведения в REM-фазе сна, депрессия и тревожность, вегетативная дисфункция и когнитивные расстройства [4]. Нейропатологически БП определяется по наличию в дофаминергических нейронах компактной части черной субстанции (ЧС) белковых агрегатов — телец и нейритов Леви, состоящих преимущественно из белка  $\alpha$ -синуклеина в виде фибрилл и сферических структур, приводящих к гибели дофаминергических нейронов [5].

На настоящий момент определено более 20 генов и локусов, нарушения в которых приводят к наследственной форме БП с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типами наследования. В целом генетические формы составляют около 10–15% всех случаев БП [6]. Основными генами, мутации в которых приводят к БП, являются *SNCA*, *PARK2* (*Parkin*), *LRRK2*, *DJ-1*, *GBA*, *PINK1* [7]. В остальных (спорадических) случаях причиной БП является сочетание генетических модификаций, эпигенетических механизмов и факторов окружающей среды: длительного воздействия токсинов, пестицидов, тяжелых металлов, травмы, несбалансированного питания и нарушенного режима сон–бодрствование [8, 65].

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) выявил несколько генов предрасположенности к БП, среди которых необходимо отметить ген  $\alpha$ -синуклеин (*SNCA*) и ген таубелка (*MAPT*). По данным GWAS, некоторые однонуклеотидные замены (single nucleotide polymorphism — SNP), находящиеся в этих генах, увеличивают риск развития БП, причем эффекты этих SNP могут быть как независимыми, так и синергичными [9]. На настоящий момент проведено множество GWAS, по которым были определены локусы и полиморфизмы, повышающие риск развития БП. В одном из последних исследований, включившем 37 688 случаев БП и 1,4 млн здоровых добровольцев, обнаружено 78 локусов «риска БП», при этом 37 их них — новые локусы. Обнаруженные в исследовании 90 однонуклеотидных вариантов могут объяснить 16–36% предрасположенности к БП [10]. Однако даже с учетом этих данных при БП сохраняется феномен «недостающей наследственности», который можно отчасти объяснить влиянием эпигенетических модификаций.

Термин «эпигенетика» впервые был предложен в 1942 г. Конрадом Ваддингтоном для объяснения влияния окружающей среды на гены, что приводит к изменению фенотипа [11]. В отличие от классических мутаций в ДНК, эпигеном в течение жизни может подвергаться изменениям под воздействием факторов окружающей среды, питания, образа жизни, сопутствующей патологии. Однако в ряде случаев эпигенетические изменения могут относиться к устойчивым и наследуемым феноменам, изменяющим экспрессию генов без изменения последовательности ДНК [12, 13]. Наиболее изучено влияние эпигенетических модификаций при онкологических заболеваниях, но в последнее де-

сятилетие существенно возрос интерес к эпигенетике при нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при БП [14]. Показано, что в центральной нервной системе эпигенетические процессы оказывают влияние на большинство биологических процессов, в том числе развитие головного мозга, нейрогенез, обучение, синаптическое взаимодействие [15].

На настоящий момент известны несколько видов эпигенетической регуляции: метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и активность некодирующих РНК [16]. Посттрансляционные модификации гистонов приводят к ремоделированию хроматина, изменяя уровень экспрессии генов. Известно множество модификаций, таких как метилирование, ацетилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и сумоилирование, среди которых особенно важно ацетилирование лизиновых остатков. Ацетилирование ассоциировано с открытой структурой хроматина (эухроматин) и активацией транскрипции, в то время как деацетилирование — с компрессией хроматина (гетерохроматин) и ингибированием транскрипции [17].

Дизрегуляция некодирующих РНК все больше оказывается одним из важнейших факторов, связанных с нейродегенерацией при БП. Из некодирующих РНК наиболее изучены микроРНК (миРНК). Они состоят из 21–24 нуклеотидов и связываются с 3'-нетранслируемой областью таргетных мРНК (мРНК-мишеней), тем самым приводя либо к их деградации, либо к ингибированию трансляции [18, 19]. При БП наблюдается дисбаланс разных миРНК. Их уровень может повышаться (миРНК-132, -106a) или, напротив, снижаться (миРНК-133b, -7, -153, -34b, -34c) в клетках головного мозга, в том числе в дофаминергических нейронах [20].

Наиболее изучаемым эпигенетическим механизмом при БП является метилирование ДНК — процесс, при котором метильная группа присоединяется к цитозину с превращением его в 5-метилцитозин. Эта модификация обычно наблюдается в цитозине, находящемся в тандеме с гуанином (так называемые CpG-динуклеотиды или CpG-сайты), и играет важную роль в регуляции многих клеточных процессов [12, 21]. Как правило, метилирование CpG-сайтов промоторных регуляторных областей приводит к подавлению транскрипции соответствующих генов («выключению экспрессии»), в то время как гипометилирование, наоборот, способствует транскрипции («включению экспрессии»). Однако стоит оговориться, что эффект метилирования ДНК зависит от локализации CpG и контекста последовательности ДНК. Остаются не до конца изученными эффекты метилирования CpG-сайтов, располагающихся внутри генов, экзонов и интронов [22].

Для метилирования ДНК необходимо наличие фермента ДНК-метилтрансферазы (DNMT), переносящей метильную группу на углерод, и S-аденозилметионина (SAM) в качестве основного донора метильной группы. У человека обнаружены несколько разновидностей DNMT (1, 2, 3a, 3b), которые являются активными на разных стадиях развития и в процессе репликации ДНК. DNMT1 обеспечивает гемиметилирование последовательности ДНК в процессе репликации ДНК, таким образом способствуя воспроизведению статуса метилирования. DNMT3a и DNMT3b способны метилировать *de novo* неметилированную ДНК. Они активны преимущественно в эмбриональных клетках после первоначального тотального деметилирования ДНК [23].

В метилировании непосредственную роль играют одноуглеродные фрагменты и нутриенты — фолат и метионин. Из метионина с помощью аденозилтрансферазы образуется SAM, а после высвобождения метильной группы метионин метаболизируется сначала в S-аденозилгомоцистеин (SAH), а затем в гомоцистеин [24]. Активность DNMT1 повышает внутриклеточный SAM и снижает SAH. При недостатке фолата гомоцистеин не превращается в метионин, что приводит к повышению уровня гомоцистеина и недостаточности метилирования в связи с низким уровнем SAM. Соотношение SAM/SAH снижается [25]. Низкие уровни фолата, витамина B12 и метионина либо высокий уровень гомоцистеина взаимосвязаны с возрастзависимым снижением активности DNMT1 и приводят к деметилированию и активации генов, прежде подверженных сайленсингу.

Деметилирование происходит с помощью специальных энзимов семейства TET (ten-eleven translocation), которые приводят к окислению 5-метилцитозина в 5-гидроксиметилцитозин, который, в свою очередь, может быть пассивно или активно элиминирован в процессе окислительных реакций [26].

Основные исследования по метилированию ДНК при БП сфокусированы на гене *SNCA*.  $\alpha$ -Синуклеин — пресинаптический протеин, состоящий из 140 аминокислот и участвующий в регуляции уровня синаптических везикул и везикулярном транспорте [27]. Ген *SNCA*, кодирующий белок, локализуется на 4-й хромосоме и состоит из 6 экзонов, при этом экзон 1 является некодирующим, и транскрипционно значимые участки находятся в области 1-го интрона.

Впервые точковая мутация с заменой A53T в  $\alpha$ -синуклеине была описана М.Н. Polymeropoulos и соавт. в итальянской и греческой семьях [28]. Вскоре были обнаружены 2 другие точковые мутации на N-конце: A30P и G46L в греческой и испанской выборках, эти мутации приводят к развитию аутосомно-доминантной семейной формы БП с ранним началом [29–31]. Помимо точковых мутаций обнаружены мультипликации (дубликации и трипликации) *SNCA*, которые также приводят к развитию БП с аутосомно-доминантным типом наследования [32–34].

В гене *SNCA* присутствует длинный CpG-островок, занимающий 591 п.о. на 5'-конце гена. Он находится в области сайтов, активирующих транскрипцию в регуляторной области

**Исследования метилирования интрона 1 *SNCA* и экспрессии  $\alpha$ -синуклеина при БП [42, с изменениями]**

Studies of *SNCA* intron 1 methylation and  $\alpha$ -synuclein expression in PD [42, with changes

Исследование Study	Метилирование интрона 1 <i>SNCA</i> при БП <i>SNCA</i> intron 1 methylation in PD	Уровень $\alpha$ -синуклеина $\alpha$ -Synuclein level
A. Jowaed <i>et al.</i> , 2010 [35]	Гипометилирование в ЧС, коре и скорлупе Hypomethylation in the substantia nigra, cortex, and putamen	—
L. Matsumoto <i>et al.</i> , 2010 [36]	Гипометилирование в ЧС, но не в поясной коре и не в скорлупе Hypomethylation in the substantia nigra, but not in the cingulate cortex or putamen	—
P. Desplats <i>et al.</i> , 2011 [45]	Гипометилирование в лобной коре Hypomethylation in the frontal cortex	—
J. Richter <i>et al.</i> , 2012 [40]	Нет различий в МК No differences in the MC	—
Y. Tan <i>et al.</i> , 2014 [47]	Гипометилирование в МК Hypomethylation in the MC	Экспрессия увеличена при гипометилировании Increased expression with hypomethylation
Y. Song <i>et al.</i> , 2014 [41]	Нет различий в МК No differences in the MC	—
S. Ai <i>et al.</i> , 2014 [37]	Гипометилирование в МК Hypomethylation in the MC	Нет различий No differences
L. Pihlstrom <i>et al.</i> , 2015 [38]	Гипометилирование в МК, но нет различий по коре ГМ Hypomethylation in the MC, but no differences in the cerebral cortex	Нет различий No differences
I. Schmitt <i>et al.</i> , 2015 [39]	Гипометилирование в МК Hypomethylation in the MC	Экспрессия уменьшается при увеличении метилирования под воздействием леводопы Expression decreases with increased methylation under the influence of levodopa
S. Guhathakurta <i>et al.</i> , 2017 [42]	Нет различий в ГМ No differences in the brain	Нет различий No differences
Y. Funahashi <i>et al.</i> , 2017 [43]	Гипометилирование в ГМ Cerebral hypomethylation	Нет различий No differences

Примечание. МК — мононуклеарные клетки; ГМ — головной мозг; «—» — не исследовался.  
Notes. MC — mononuclear cells, «—» — not studied.

гена. Данный островок захватывает как промоторную область, так и некодирующий экзон 1 и интрон 1 гена *SNCA*. В 2010 г. впервые 2 группы исследователей изучили уровень метилирования гена *SNCA* [35, 36]. А. Jowaed с соавт., исследуя CpG-сайты в промоторной области и в интроне 1 гена *SNCA*, обнаружили гипометилирование интрона 1 в ЧС, коре и скорлупе аутопсийного материала головного мозга пациентов с БП. При этом метилирование было сайт-специфически снижено в области связывания с транскрипционными факторами [35]. В работе L. Matsumoto также подтвердилось наличие гипометилирования интрона 1 в ЧС пациентов с БП, при этом анализ уровня экспрессии  $\alpha$ -синуклеина выявил обратную корреляцию между уровнем метилирования и экспрессией белка в клетках [36]. Обобщающие данные по метилированию *SNCA* и экспрессии гена, полученные в ряде исследований, приведены в таблице.

В работе S.X. Ai с соавт. показано гипометилирование интрона 1 *SNCA* в лейкоцитах периферической крови в группе пациентов с БП ( $n = 100$ ) по сравнению с контрольной группой ( $n = 95$ ) [37]. Помимо этого было определено, что уровень метилирования *SNCA* ассоциирован с длиной полиморфного аллеля Rep1. Более короткие аллели имели более высокий уровень метилирования интрона 1 *SNCA* по сравнению с более длинными аллелями. Данное исследование демонстрирует связь ранее известного генетического фактора риска БП (Rep1) с эпигенетическими изменениями *SNCA*, которые, в свою очередь, могут объяснить патогенетически значимую повышенную экспрессию  $\alpha$ -синуклеина. Однако пока не известен механизм, с помощью которого длинный аллель Rep1 может приводить к гипометилированию регуляторной области *SNCA*.

L. Pihlstrom и соавт. выявили гипометилирование интрона 1 *SNCA* в лейкоцитах крови пациентов с БП, но не в аутопсийном материале головного мозга [38]. Обнаружена взаимосвязь уровня метилирования с полиморфизмом rs3756063 в интроне 1 *SNCA*. G-аллель являлся предиктором более низкого уровня метилирования и преобладал у пациентов с БП. Данные результаты демонстрируют еще один пример связи ранее выявленных генетических факторов риска с гипометилированием *SNCA*.

I. Schmitt и соавт. провели обширное исследование метилирования *SNCA* в периферической крови, включив 490 пациентов с БП и 485 здоровых индивидуумов [39]. Помимо обнаруженного гипометилирования 1 интрона *SNCA*, у пациентов с БП были проведены корреляции с полом, возрастом, наличием различных полиморфизмов в гене *SNCA*, а также принимаемой дозой леводопы. Уровень метилирования *SNCA* был повышен при спорадической форме БП и у пациентов, получающих более высокие дозы леводопы. Кроме того, отдельно было показано, что леводопа специфично повышала уровень метилирования интрона 1 *SNCA* в мононуклеарной культуре клеток, т.е. возможно обсуждение нейропротективного действия леводопы. У здоровых женщин уровень метилирования интрона 1 *SNCA* был выше, чем у здоровых мужчин, что может объяснить некоторый перевес мужчин среди больных БП. Уровень метилирования также положительно коррелировал с возрастом дебюта БП: чем выше был уровень метилирования, тем позже манифестировало заболевание. Средний уровень метилирования во всех исследованных CpG значимо снижался с каждым аллелем G в полиморфизме rs3756063, т.е. была подтверждена связь данного полиморфизма с метилированием *SNCA* [39].

Однако не все исследования показывают существенные отличия в метилировании *SNCA* при БП. В работах J. Richter и Y. Song с соавт. исследователи не смогли обнаружить различия в уровне метилирования *SNCA* в крови пациентов с БП и неврологически здоровых индивидов [40, 41]. При изучении образцов головного мозга S. Guhathakurta с соавт. не удалось обнаружить значимой разницы в статусе метилирования интрона 1 *SNCA* между группами БП ( $n = 8$ ) и неврологически здоровых людей ( $n = 8$ ). Также не обнаружено корреляции между уровнем метилирования интрона 1 и уровнем экспрессии  $\alpha$ -синуклеина [42].

Помимо классической формы БП отдельно исследовались пациенты с фенотипом деменции с тельцами Леви (ДТЛ). Y. Funahashi с соавт. исследовали уровень метилирования 10 CpG-сайтов в интроне 1 гена *SNCA* в лейкоцитах периферической крови у 20 пациентов с ДТЛ и в контрольной группе ( $n = 20$ ). Уровень метилирования в CpG-4 и средний уровень метилирования у пациентов с ДТЛ был значимо ниже, чем в контроле. Различия с контролем уровня экспрессии и взаимосвязь с уровнем метилирования не были статистически значимыми [43]. Напротив, L. de Boni с соавт. показали гиперметилирование интрона 1 гена *SNCA* в скорлупе на лимбической стадии по Braak в группе пациентов с ДТЛ. Также было отмечено, что уровень метилирования в различных областях головного мозга (ЧС, скорлупа, поясная извилина, височная кора) значительно различается — это было обнаружено и в группе пациентов, и в контрольной группе [44]. P. Desplats с соавт. также обнаружили гипометилирование интрона 1 в лобной коре пациентов с БП и ДТЛ в сравнении с контролем. Кроме того, в работе изучалась взаимосвязь метилирования с уровнем DNMT1 в ядре нейронов. У пациентов с патологией тельц Леви отмечалась повышенная экспрессия и агрегация  $\alpha$ -синуклеина, который связывал DNMT1 в цитоплазме, подвергал фермент секвестрированию и препятствовал его попаданию в ядро, что приводило к глобальному гипометилированию ДНК [45].

Помимо гена *SNCA* — основного изучаемого гена при БП — в работах рассматривались другие гены, ассоциированные с данным заболеванием. Исследовательская группа I.E. Eryilmaz с соавт. изучала уровень метилирования промоторных областей генов *SNCA* и *PARK2* у пациента с БП с ранним началом ( $n = 91$ ) и в контрольной группе ( $n = 52$ ) в лейкоцитах периферической крови. Уровень метилирования в промоторных областях *SNCA* и *PARK2* был значимо ниже у пациентов с БП с ранним началом. Уровень метилирования *SNCA* также был связан с семейным анамнезом БП (у пациентов с наличием семейного анамнеза уровень метилирования был выше). Обнаружено, что низкий уровень метилирования *PARK2* был связан с повышенным уровнем постуральной неустойчивости у пациентов [46].

В работе Y.Y. Tan с соавт. изучали метилирование промоторной области и интрона 1 *SNCA*, а также промоторной области *LRRK2* у 50 пациентов с БП и 49 контролей. Значимое гипометилирование было обнаружено в интроне 1 гена *SNCA*, в то время как в промоторных областях генов *SNCA* и *LRRK2* различия в группах не получено. В подгруппе пациентов с БП уровень метилирования был особенно низким у пациентов с БП с ранним началом (раньше 50 лет) [47].

В работе L. Navarro-Sánchez определяли уровни метилирования CpG-островков в 5 генах (*SNCA*, *PARK2*, *PINK1*, *DJ-1* и *LRRK2*) в постмортальных образцах головного мозга

5 пациентов с БП и 5 контролей в 3 различных областях ГМ (париетальная кора, затылочная кора, ЧС). Было обнаружено гипометилирование отдельных CpG-сайтов в транскрипционно значимых областях (промоторных областях) в генах *SNCA*, *PARK2* и *PINK1*, а также гиперметилирование 1 CpG-сайта в *SNCA* в ЧС пациентов с БП. Показано, что выявленные CpG-сайты располагаются в области связывания транскрипционного фактора Sp1, и изменение их метилирования может менять экспрессию соответствующих генов [48].

У. Тан с соавт. не удалось обнаружить изменений в метилировании гена *DJ-1*, ассоциированного с аутосомно-рецессивной формой БП. В работе сравнивалось метилирование *DJ-1* в лейкоцитах периферической крови в группе пациентов с БП из 40 больных и в контрольной группе из 40 здоровых добровольцев [49].

Ассоциация гена *MAPT* с риском развития БП была выявлена в GWAS в 2009 г. [50]. Наиболее значимыми полиморфизмами считаются SNP, связанные с гаплотипом *MAPT* (H1 или H2). Известно, что гаплотип H1 и некоторые однонуклеотидные полиморфизмы в гене *MAPT* повышают риск развития БП у носителей [51]. Такая зависимость позволила предположить, что эпигенетические модификации гена могут влиять на развитие БП. К.Г. Courland при анализе 28 постмортальных образцов головного мозга и 358 образцов лейкоцитов периферической крови выявили более высокий уровень метилирования гена *MAPT* при гаплотипе H1 в отличие от H2 [52]. Возраст дебюта и пол были связаны с метилированием *MAPT* в лейкоцитах, хотя метилирование не являлось точным предиктором заболевания. Кроме того, гиперметилирование гена *MAPT* было обнаружено в мозжечке, но не в скорлупе пациентов с БП, где ген *MAPT* был гипометилирован в сравнении с контрольной группой. Авторы заключили, что гиперметилирование промотора *MAPT* является нейропротективным фактором, снижая экспрессию *MAPT*.

В ряде работ исследовались гены, вовлеченные в патогенез БП. Так еще в 2008 г. группа немецких ученых представила данные об изменении уровня метилирования промоторной области гена *TNF-alpha*, кодирующего провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли- $\alpha$ , в клетках ЧС у пациентов с БП. В нигральных нейронах уровень метилирования промоторной области гена был снижен по сравнению с корковыми нейронами и у пациентов БП, и в контрольной группе. Такое гипометилирование может влиять на большую предрасположенность дофаминергических нейронов к воспалительной реактивности, вызываемой фактором некроза опухоли- $\alpha$  [53].

Q. Lin с коллегами изучали уровень метилирования генов циркадных ритмов «Clock» (*PER1*, *PER2*, *CRY1*, *CRY2*, *CLOCK*, *NAPS2* и *BMAL1*) в лейкоцитах крови 206 пациентов с БП и 180 лиц контрольной группы [54]. При сравнении было показано гипометилирование гена *NAPS2* у пациентов с БП. Это изменение может рассматриваться как эпигенетический фактор, способствующий нарушению цикла сон-бодрствование при этом заболевании.

X. Su и соавт. исследовали метилирование гена коактиватора-1- $\alpha$  рецептора (*PGC-1 $\alpha$* ) в черной субстанции 10 пациентов с БП и в 10 контрольных образцах, при этом было обнаружено гиперметилирование CpG-сайтов в этом гене [55]. *PGC-1 $\alpha$*  рассматривается как связующее звено между митохондриальной дисфункцией и дисрегуляцией транскрипции при нейродегенеративных процессах.

В последнее время на смену анализу профиля метилирования единичных генов приходят новые исследования полногеномного уровня метилирования ДНК [67, 68]. E. Masliah с соавт. провели сравнительное полногеномное исследование профиля метилирования ДНК в головном мозге и в крови пациентов с БП и в контрольной группе [56]. Большинство локусов были гипометилированы при БП как в головном мозге, так и в крови. При этом паттерны метилирования генов в головном мозге и в крови были аналогичными. Таким образом, показано, что образцы периферической крови могут отражать характеристики метилирования головного мозга. Подобное подтверждение крайне важно для дальнейших исследований метилирования ДНК при БП и их интерпретаций.

В работе С. Wang и соавт. изучались полногеномный уровень метилирования ДНК и полногеномный уровень экспрессии генов [57]. В группе пациентов с БП обнаружено 53 значимо гипометилированных гена с повышенной экспрессией по сравнению с контролем. В данной работе показано, что *SNCA* имел более высокий уровень экспрессии в группе БП, однако различия в метилировании между группами не выявлено. Многие выявленные гены связаны с развитием воспаления, активации Т-клеток, формированием телец Леви, эндоцитозом, регуляцией микроглии, митохондриальной функцией, т.е. с теми процессами, которые задействованы в патогенезе БП [57].

Еще одно исследование полногеномного уровня метилирования в различных областях головного мозга пациентов с БП, проведенное J.I. Young и соавт., обнаружило значимые различия в метилировании 234 регионов в моторном ядре блуждающего нерва, 44 регионов в ЧС и 141 региона в поясной извилине у пациентов с БП в сравнении с контролем. Обнаруженные изменения позволяют предположить, что блуждающий нерв играет ключевую роль в патогенезе БП [58].

Интересно близнецовое исследование, в котором проведен полногеномный анализ метилирования у пациентов с БП в сравнении с их здоровыми близнецами (причем 1/3 пациентов были однояйцевыми близнецами). Были обнаружены 62 CpG-сайта в 51 гене (27 гипометилированных и 35 гиперметилированных), имеющие значимое различие в уровне метилирования [59]. Данные свидетельствуют о существенных эпигенетических различиях, которые могут быть ответственны за предрасположенность к развитию заболевания. Оценка метилирования выявленных CpG-сайтов может использоваться как биомаркер БП с высокой диагностической точностью.

Несмотря на большое количество исследований, плохо изученной остается взаимосвязь между метилированием ДНК и клиническими проявлениями БП. R. Obeid и соавт. показали, что уровень метилирования является маркером риска когнитивных нарушений у пациентов с БП [60].

Таргетное лечение, направленное на эпигенетические модификации, может значительно изменить естественное течение заболевания [61, 66, 69]. В настоящее время некоторые виды лекарств, основанных на эпигенетических механизмах, исследуются в рамках новых потенциальных лечебных стратегий, включая метилирование цитозинных оснований и ингибирование деацетилаз гистонов [62, 63]. Интересна работа по эпигенетической коррекции уровня метилирования интрона 1 гена *SNCA*, проведенная

В. Kantog и соавт. [64]. Исследователи ввели в дофаминергические нейроны, полученные из индуцированных плюрипотентных клеток пациента с БП с трипликацией в гене *SNCA*, лентивирусный вектор с молекулярной конструкцией для таргетного изменения метилирования интрона 1 *SNCA*. Это привело к значимому повышению метилирования в интроне 1 гена *SNCA*, снижению уровня мРНК *SNCA* и белка  $\alpha$ -синуклеина. В работе отмечены 2 CpG-сайта, которые могут являться кандидатными сайтами для таргетного изменения метилирования *SNCA*, т.к. гиперметилирование именно этих сайтов может приводить к исковой деактивации транскрипции  $\alpha$ -синуклеина.

## Список литературы / References

1. Ozansoy M., Basak A.N. The central theme of Parkinson's disease: alpha-synuclein. *Mol Neurobiol* 2013; 47: 460–465. DOI: 10.1007/s12035-012-8369-3. PMID: 23180276.

2. Hirsch L., Jette N., Frolkis A. et al. The incidence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2016; 46: 292–300. DOI: 10.1159/000445751. PMID: 27105081.

3. Karimi-Moghadam A., Charsoeui S., Bell B., Jabalameli M.R. Parkinson disease from mendelian forms to genetic susceptibility: new molecular insights into the neurodegeneration process. *Cell Mol Neurobiol* 2018; 38: 1153–1178. DOI: 10.1007/s10571-018-0587-4. PMID: 29700661.

4. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 368–376. DOI: 10.1136/jnnp.2007.131045. PMID: 18344392.

5. Kalia L.V., Kalia S.K., McLean P.J. et al. Alpha-Synuclein oligomers and clinical implications for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013; 73: 155–169. DOI: 10.1002/ana.23746. PMID: 23225525.

6. Verstraeten A., Theuns J., Van Broeckhoven C. Progress in unraveling the genetic etiology of Parkinson disease in a genomic era. *Trends Genet* 2015; 31: 140–149. DOI: 10.1016/j.tig.2015.01.004. PMID: 25703649.

7. Nuytemans K., Theuns J., Cruts M., Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: A mutation update. *Hum Mutat* 2010; 31: 763–780. DOI: 10.1002/humu.21277. PMID: 20506312.

8. Desplats P., Patel P., Kosberg K. et al. Combined exposure to Maneb and Paraquat alters transcriptional regulation of neurogenesis-related genes in mice models of Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* 2012; 7: 49. DOI: 10.1186/1750-1326-7-49. PMID: 23017109.

9. Nalls M.A., Pankratz N., Lill C.M. et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet* 2014; 46: 989–993. DOI: 10.1038/ng.3043. PMID: 25064009.

10. Nalls M.A., Blauwendraat C., Vallerga C.L. et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol* 2019; 18: 1091–1102. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30320-5. PMID: 31701892.

11. Waddington C.H. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 10–13. DOI: 10.1093/ije/dyr184. PMID: 22186258.

12. Portela A., Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 1057–1068. DOI: 10.1038/nbt.1685. PMID: 20944598.

13. Hamm C.A., Costa F.F. Epigenomes as therapeutic targets. *Pharmacol Ther* 2015; 151: 72–86. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.03.003. PMID: 25797698.

14. Lardenoije R., Iatrou A., Kenis G. et al. The epigenetics of aging and neurodegeneration. *Prog Neurobiol* 2015; 131: 21–64. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.05.002. PMID: 26072273.

15. Guo J.U., Ma D.K., Mo H. et al. Neuronal activity modifies the DNA methylation landscape in the adult brain. *Nat Neurosci* 2011; 14: 1345–1351. DOI: 10.1038/nn.2900. PMID: 21874013.

16. Marques S.C.F., Oliveira C.R., Pereira C.M.F., Outeiro T.F. Epigenetics in neurodegeneration: a new layer of complexity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 348–355. DOI: 10.1016/j.pnpb.2010.08.008. PMID: 20736041.

17. Maze I., Noh K-M., Allis C.D. Histone regulation in the CNS: basic principles of epigenetic plasticity. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 3–22. DOI: 10.1038/npp.2012.124. PMID: 22828751.

18. Coppede F. Genetics and epigenetics of Parkinson's disease. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 489830. DOI: 10.1100/2012/489830. PMID: 22623900.

19. Johnson R., Noble W., Tartaglia G.G., Buckley N.J. Neurodegeneration as an RNA disorder. *Prog Neurobiol* 2012; 99: 293–315. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.09.006. PMID: 23063563.

20. Singh A., Sen D. MicroRNAs in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2017; 235: 2359–2374. DOI: 10.1007/s00221-017-4989-1. PMID: 28526930.

21. Patil V., Ward R.L., Hesson L.B. The evidence for functional non-CpG methylation in mammalian cells. *Epigenetics* 2014; 9: 823–828. DOI: 10.4161/epi.28741. PMID: 24717538.

Таким образом, эпигенетические изменения, в частности, нарушение метилирования ДНК, могут выступать как в качестве диагностических биомаркеров и новых мишеней для терапевтических вмешательств. Концепция синергичного действия токсинов, факторов окружающей среды, генетических вариантов и эпигенетических модификаций на индивидуальную предрасположенность к БП сможет в будущем помочь в разработке стратегий доклинической диагностики БП и инициации этиопатогенетических методов терапии, в том числе до развития клинической картины заболевания с целью предотвращения гибели дофаминергических нейронов ЧС.

22. Moore L.D., Le T., Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 23–38. DOI: 10.1038/npp.2012.112. PMID: 22781841.

23. Jurkowska R.Z., Jurkowski T.P., Jeltsch A. Structure and function of mammalian DNA methyltransferases. *ChemBiochem* 2011; 12: 206–222. DOI: 10.1002/cbic.201000195. PMID: 21243710.

24. Li Y., Liu Y., Strickland F.M., Richardson B. Age-dependent decreases in DNA methyltransferase levels and low transmethylation micronutrient levels synergize to promote overexpression of genes implicated in autoimmunity and acute coronary syndromes. *Exp Gerontol* 2010; 45: 312–322. DOI: 10.1016/j.exger.2009.12.008. PMID: 20035856.

25. Feng Y., Jankovic J., Wu Y-C. Epigenetic mechanisms in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2015; 349: 3–9. DOI: 10.1016/j.jns.2014.12.017. PMID: 25553963.

26. Pastor W.A., Aravind L., Rao A. TETonic shift: biological roles of TET proteins in DNA demethylation and transcription. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14: 341–356. DOI: 10.1038/nrm3589. PMID: 23698584.

27. Maroteaux L., Campanelli J.T., Scheller R.H. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci* 1988; 8: 2804–2815. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.08-08-02804.1988. PMID: 3411354.

28. Polymeropoulos M.H., Lavedan C., Leroy E. et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045–2047. DOI: 10.1126/science.276.5321.2045. PMID: 9197268.

29. Kruger R., Vieira-Saecker A.M., Kuhn W. et al. Increased susceptibility to sporadic Parkinson's disease by a certain combined alpha-synuclein/apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol* 1999; 45: 611–617. DOI: 10.1002/1531-8249(199905)45:5<611::aid-ana9>3.0.co;2-x. PMID: 10319883.

30. Zarranz J.J., Alegre J., Gomez-Esteban J.C. et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004; 55: 164–173. DOI: 10.1002/ana.10795. PMID: 14755719.

31. Gallegos S., Pacheco C., Peters C. et al. Features of alpha-synuclein that could explain the progression and irreversibility of Parkinson's disease. *Front Neurosci* 2015; 9: 59. DOI: 10.3389/fnins.2015.00059. PMID: 25805964.

32. Chartier-Harlin M-C., Kachergus J., Roumier C. et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 364: 1167–1169. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17103-1. PMID: 15451224.

33. Singleton A.B., Farrer M., Johnson J. et al. Alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003; 302: 841. DOI: 10.1126/science.1090278. PMID: 14593171.

34. Miller D.W., Hague S.M., Clarimon J. et al. Alpha-synuclein in blood and brain from familial Parkinson disease with SNCA locus triplication. *Neurology* 2004; 62: 1835–1838. DOI: 10.1212/01.wnl.0000127517.33208.f4. PMID: 15159488.

35. Jowaed A., Schmitt I., Kaut O., Wullner U. Methylation regulates alpha-synuclein expression and is decreased in Parkinson's disease patients' brains. *J Neurosci* 2010; 30: 6355–6359. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6119-09.2010. PMID: 20445061.

36. Matsumoto L., Takuma H., Tamaoka A. et al. CpG demethylation enhances alpha-synuclein expression and affects the pathogenesis of Parkinson's disease. *PLoS One* 2010; 5: e15522. DOI: 10.1371/journal.pone.0015522. PMID: 21124796.

37. Ai S., Xu Q., Hu Y. et al. Hypomethylation of SNCA in blood of patients with sporadic Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2014; 337: 123–128. DOI: 10.1016/j.jns.2013.11.033. PMID: 24326201.

38. Pihlstrom L., Berge V., Rengmark A., Toft M. Parkinson's disease correlates with promoter methylation in the alpha-synuclein gene. *Mov Disord* 2015; 30: 577–580. DOI: 10.1002/mds.26073. PMID: 25545759.

39. Schmitt I., Kaut O., Khazneh H. et al. L-dopa increases alpha-synuclein DNA methylation in Parkinson's disease patients in vivo and in vitro. *Mov Disord* 2015; 30: 1794–1801. DOI: 10.1002/mds.26319. PMID: 26173746.

40. Richter J., Appenzeller S., Ammerpohl O. et al. No evidence for differential methylation of alpha-synuclein in leukocyte DNA of Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2012; 27: 590–591. DOI: 10.1002/mds.24907. PMID: 22262231.

41. Song Y., Ding H., Yang J. et al. Pyrosequencing analysis of SNCA methylation levels in leukocytes from Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 2014; 569: 85–88. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.03.076. PMID: 24721670.
42. Guhathakurta S., Evangelista B.A., Ghosh S. et al. Hypomethylation of intron1 of  $\alpha$ -synuclein gene does not correlate with Parkinson's disease. *Mol Brain* 2017; 10: 6. DOI: 10.1186/s13041-017-0285-z. PMID: 28173842.
43. Funahashi Y., Yoshino Y., Yamazaki K. et al. DNA methylation changes at SNCA intron 1 in patients with dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Clin Neurosci* 2017; 71: 28–35. DOI: 10.1111/pcn.12462. PMID: 27685250.
44. de Boni L., Tierling S., Roeber S. et al. Next-generation sequencing reveals regional differences of the alpha-synuclein methylation state independent of Lewy body disease. *Neuromolecular Med* 2011; 13: 310–320. DOI: 10.1007/s12017-011-8163-9. PMID: 22042430.
45. Desplats P., Spencer B., Coffee E. et al. Alpha-synuclein sequesters Dnmt1 from the nucleus: a novel mechanism for epigenetic alterations in Lewy body diseases. *J Biol Chem* 2011; 286: 9031–9037. DOI: 10.1074/jbc.C110.212589. PMID: 21296890.
46. Eryilmaz I.E., Cecener G., Erer S. et al. Epigenetic approach to early-onset Parkinson's disease: lowmethylation status of SNCA and PARK2 promoter regions. *Neuro Res* 2017; 39: 965–972. DOI: 10.1080/01616412.2017.1368141. PMID: 28830306.
47. Tan Y., Wu L., Zhao Z. et al. Methylation of alpha-synuclein and leucine-rich repeat kinase 2 in leukocyte DNA of Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 308–313. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.12.002. PMID: 24398085.
48. Navarro-Sánchez L., Águeda-Gómez B., Aparicio S., Pérez-Tur J. Epigenetic study in Parkinson's disease: a pilot analysis of DNA methylation in candidate genes in brain. *Cells* 2018; 7: 150. DOI: 10.3390/cells7100150. PMID: 30261625.
49. Tan Y., Wu L., Li D. et al. Methylation status of DJ-1 in leukocyte DNA of Parkinson's disease patients. *Transl Neurodegener* 2016; 5: 5. DOI: 10.1186/s40035-016-0052-6. PMID: 27034775.
50. Simón-Sánchez J., Schulte C., Bras J. et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1308–1312. DOI: 10.1038/ng.487. PMID: 19915575.
51. Kwok J.B.J., Teber E.T., Loy C. et al. Tau haplotypes regulate transcription and are associated with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 55: 329–334. DOI: 10.1002/ana.10826. PMID: 14991810.
52. Coupland K.G., Mellick G.D., Silburn P.A. et al. DNA methylation of the MAPT gene in Parkinson's disease cohorts and modulation by vitamin E in vitro. *Mov Disord* 2014; 29: 1606–1614. DOI: 10.1002/mds.25784. PMID: 24375821.
53. Pieper H.C., Evert B.O., Kaut O. et al. Different methylation of the TNF- $\alpha$  promoter in cortex and substantia nigra: implications for selective neuronal vulnerability. *Neurobiol Dis* 2008; 32: 521–527. DOI: 10.1016/j.nbd.2008.09.010. PMID: 18930140.
54. Lin Q., Ding H., Zheng Z. et al. Promoter methylation analysis of seven clock genes in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2012; 507: 147–150. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.12.007. PMID: 22193177.
55. Su X., Chu Y., Kordower J.H. et al. PGC-1 $\alpha$  promoter methylation in Parkinson's disease. *PLoS One* 2015; 28: 10: e0134087. DOI: 10.1371/journal.pone.0134087. PMID: 26317511.
56. Masliah E., Dumaop W., Galasko D., Desplats P. Distinctive patterns of DNA methylation associated with Parkinson disease: identification of concordant epigenetic changes in brain and peripheral blood leukocytes. *Epigenetics* 2013; 8: 1030–1038. DOI: 10.4161/epi.25865. PMID: 23907097.
57. Wang C., Chen L., Yang Y. et al. Identification of potential bloodbiomarkers for Parkinson's disease by gene expression and DNA methylation dataintegration analysis. *Clin Epigenetics* 2019; 11: 24. DOI: 10.1186/s13148-019-0621-5. PMID: 30744671.
58. Young J.L., Sivasankaran S.K., Wang L. et al. Genome-wide brain DNA methylation analysis suggests epigenetic reprogramming in Parkinson disease. *Neurol Genet* 2019; 5: e342. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000342. PMID: 31403079.
59. Kaut O., Schmitt I., Tost J. et al. Epigenome-wide DNA methylation analysis in siblings andmonozygotic twins discordant for sporadic Parkinson's disease revealed different epigenetic patterns in peripheral blood mononuclear cells. *Neurogenetics* 2017; 18: 7–22. DOI: 10.1007/s10048-016-0497-x. PMID: 27709425.
60. Obeid R., Schadt A., Dillmann U. et al. Methylation status and neurodegenerative markers in Parkinson disease. *Clin Chem* 2009; 55: 1852–1860. DOI: 10.1373/clinchem.2009.125021. PMID: 19679632.
61. Konsoula Z., Barile F.A. Epigenetic histone acetylation and deacetylation mechanisms in experimental models of neurodegenerative disorders. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2012; 66: 215–220. DOI: 10.1016/j.vascn.2012.08.001. PMID: 22902970.
62. Xu Z., Li H., Jin P. Epigenetics-based therapeutics for neurodegenerative disorders. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep* 2012; 1: 229–236. DOI: 10.1007/s13670-012-0027-0. PMID: 23526405.
63. Narayan P., Dragunow M. Pharmacology of epigenetics in brain disorders. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 285–303. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00526.x. PMID: 20015091.
64. Kantor B., Tagliaferro L., Gu J. Downregulation of SNCA Expression by Targeted Editing of DNA Methylation: a potential strategy for precision therapy in PD. *Mol Ther* 2018; 26: 2638–2649. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.08.019. PMID: 30266652.

## Информация об авторах

Яковенко Елена Владимировна — аспирант 5-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия  
 Федотова Екатерина Юрьевна — д.м.н., рук. 5-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия  
 Иллариошкин Сергей Николаевич — д.м.н., проф., член-корр. РАН, рук. отдела исследований мозга, зам. директора по научной работе ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

## Information about the authors

Elena V. Yakovenko — PhD student, 5th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia  
 Ekaterina Yu. Fedotova — D. Sci. (Med.), Head, 5th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia  
 Sergey N. Illarioshkin — D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department for brain research, Deputy Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia



# Методика ультразвукового исследования плечевого сплетения у взрослых в норме и при нейрогенном синдроме верхней апертуры

И.Х. Мухамбеталиева<sup>1</sup>, Е.С. Дружинина<sup>2</sup>, Д.С. Дружинин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «Клиника нервно-мышечных болезней», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия

*Ультразвуковое исследование (УЗИ) плечевого сплетения (ПС) — доступный и информативный метод инструментальной диагностики. Хорошее знание нормальной и вариативной анатомии ПС и методики УЗИ ПС является залогом успеха. Представлена методика УЗИ ПС в норме у взрослых и пациентов с нейрогенным синдромом верхней апертуры.*

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование; периферические нервы; плечевое сплетение; синдром верхней апертуры; стресс-тесты.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 117556, Москва, ул. Болотниковская, д. 5, корп. 2. Медицинский центр «Клиника нервно-мышечных болезней». E-mail: i.mukhambetalieva@hotmail.com. Мухамбеталиева И.Х.

**Для цитирования:** Мухамбеталиева И.Х., Дружинина Е.С., Дружинин Д.С. Методика ультразвукового исследования плечевого сплетения у взрослых в норме и при нейрогенном синдроме верхней апертуры. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 82–88.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.11

Поступила 15.08.2020 / Принята в печать 08.10.2020

## Ultrasound imaging of the brachial plexus in healthy adults and those with neurogenic thoracic outlet syndrome

Irina Kh. Mukhambetalieva<sup>1</sup>, Evgeniya S. Druzhinina<sup>2</sup>, Dmitry S. Druzhinin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical Center «Clinic of neuromuscular diseases», Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

*Ultrasound of the brachial plexus (BP) is a readily available and informative imaging method. Good knowledge of normal BP anatomy and its variations, as well as the ultrasound technique for examining the BP, is the key to success. We present an ultrasound technique for BP assessment in healthy adults and patients with neurogenic thoracic outlet syndrome.*

**Keywords:** ultrasound; peripheral nerve; brachial plexus; thoracic outlet syndrome; stress tests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 117556, Russia, Moscow, Bolotnikovskaya str., 5, build. 2. Medical Center «Clinic of neuromuscular diseases». E-mail: i.mukhambetalieva@hotmail.com. Raskurazhev A.A.



**For citation:** Mukhambetalieva I.Kh., Druzhinina E.S., Druzhinin D.S. [Ultrasound imaging of the brachial plexus in healthy adults and those with neurogenic thoracic outlet syndrome]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 82–88. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.11

Received 15.08.2020 / Accepted 08.10.2020

## Введение

Развитие технологий в медицинской радиологии, в том числе появление ультразвуковых сканеров с более высокой разрешающей способностью, позволило шире применять ультразвуковое исследование (УЗИ) в клинической практике разных специальностей. Так, УЗИ плечевого сплетения (ПС) стало достаточно информативным методом диагностики травматических и нетравматических поражений ПС [1, 2]. Залогом успеха при УЗИ ПС является знание анатомии, техники выполнения исследования и предполагаемой патологии. При преангионарном повреждении ПС в качестве стандартного метода диагностики применяются КТ-миелографию, тогда как при постангионарном уровне УЗИ оказывается достаточно информативным. Возможность проведения динамических проб во время исследования является одним из главных преимуществ УЗИ, что важно при диагностике синдрома верхней апертуры (СВА). В последнее время методика УЗИ при СВА претерпела изменения, что связано не только с техническим прогрессом, но и с проведением исследований по анатомическим сопоставлениям с УЗ-находками, а также специфичности и чувствительности метода при разных патологиях.

## Ультразвуковая анатомия плечевого сплетения

Особенностью анатомии ПС является его вариативность. Так А.Т. Кегг с коллегами по результатам секционного исследования 175 трупов впервые описал 29 анатомических вариантов ПС [3]. ПС образовано передними ветвями С5–Th1 сегментов спинного мозга, в ряде случаев включает в себя ветви С4 и Th2. Спинномозговые нервы (СМН), в англоязычной литературе определяемые как roots, часто ошибочно интерпретируются отечественными исследователями как «корешки», хорошо визуализируются при УЗИ, в то время как корешки спинного мозга недоступны для УЗИ в силу ограничения метода.

Наибольшими по объему СМН являются С7 и С8, наименьшим — С5 [4].

В межлестничном промежутке (МЛП), имеющем вид треугольника, образованном передними краями передней и средней лестничными мышцами (ЛМ) — боковые поверхности и первым ребром — основание треугольника, СМН С5, С6 формируют верхний, С7 — средний и С8–Th1 — нижний стволы ПС, расположенные компактно между ЛМ при классическом анатомическом варианте. СМН С8 после выхода из поперечного отростка Th1 виден на ограниченном участке ниже уровня дорсальной части первого ребра, находясь в его акустической тени, что часто затрудняет его визуализацию.

От верхнего ствола (в 90% случаев) отходят две крупные ветви — надлопаточный (в 10% случаев формируется задними ветвями СМН) и задний нерв лопатки, доступные для УЗ-визуализации. Сформированный из СМН С4, С5 и С6 диафрагмальный нерв также может быть визуализирован между передней ЛМ и грудино-ключично-сосцевидной

мышцей, которая расположена латерально и впереди от передней ЛМ. Средний и нижний ствол в МЛП не формируют крупных нервных стволов.

Классический анатомический вариант расположения стволов ПС в МЛП встречается всего в трети случаев [5]. Одним из частых вариантов, предрасполагающим к компрессии нервных стволов, является прорывание передней ЛМ С5 и С6 как по отдельности, так и вместе, что хорошо видно при УЗИ ПС. Расположение С5 над передней ЛМ является более редким анатомическим вариантом. Кроме того, С6 часто имеет разделение ствола, одна из ветвей которого ошибочно принимается за С7 [4]. Данную особенность необходимо учитывать при анестезиологическом пособии с введением анестетика при выполнении блокады ПС.

Помимо стволов ПС в МЛП проходит подключичная артерия, которая обычно отделена от одноименной вены брюшком передней ЛМ. Задняя артерия лопатки, которая в 30,3% случаев является ветвью подключичной артерии, хорошо визуализируется в этой зоне, однако она имеет разный ход по отношению к ветвям плечевого сплетения и проходит либо между средним и нижним стволами, либо между верхним и средним стволами. Последний вариант может провоцировать развитие СВА [6]. Редким вариантом является расположение задней артерии лопатки между С8 и Т1, а также ее прохождение над сплетением. В большинстве случаев (69,7%) эта артерия является ветвью поперечной артерии шеи, проходящей позади МЛП, и не пересекает ветви плечевого сплетения [7]. Дополнительная ЛМ (*Musculus scalenus minimus*), по данным разных авторов, может встречаться в 7,8–71,7% случаев [8], также может быть причиной компрессии нервных стволов ПС.

В надключичной ямке стволы ПС группируются на поверхности первого ребра и вместе с подключичной артерией проходят под ключицу. Реберно-ключичное пространство — самое узкое, которое проходят стволы ПС вместе с подключичной артерией и веной. Они могут быть компремированы в этом месте. Покидая его, артерия и вена называются уже подмышечными.

Ниже уровня ключицы ПС формирует вторичные пучки, которые, в зависимости от расположения по отношению к подмышечной артерии, называются медиальным, латеральным и задним. При этом количество артерий и вен может варьировать и, по данным разных авторов, с очень большим процентным разбросом. Редким (1,5% случаев) является анатомический вариант с двумя подмышечными артериями, две подмышечные вены встречаются в 9% случаев, одна вена — в 3,5%, ни одной вены — в 1,5% [9], тогда как, по данным других авторов, у 90% людей рядом с артерией видны две и более подмышечные вены [1]. Спускаясь ниже, сосудисто-нервный пучок проходит глубоко под сухожилие малой грудной мышцы. Это пространство, ограниченное клювовидным отростком лопатки, ребрами и сухожилием малой грудной мышцы, носит название малого ретропекторального пространства.

На уровне подмышечной впадины вторичные пучки переходят в основные длинные нервы руки, расположение которых определяется по отношению к подмышечной артерии с использованием циферблата часов. Так, срединный нерв находится на уровне 9–12 ч, локтевой — 12–3 ч, реже — 9–10 ч, лучевой — 4–6 ч [1].

### Методика УЗИ ПС в норме

Для проведения УЗИ ПС необходимо использовать линейный датчик с частотой не ниже 10 МГц. УЗ-изображение должно быть оптимизировано подбором достаточной глубины, частоты сканирования, настройки серой шкалы, а также оптимального фокуса УЗ-луча на «области интереса». На протяжении всего исследования основное положение датчика поперечное или поперечно-косое, при необходимости в зоне интереса изображение может быть повернуто продольно.

Существуют 2 положения пациента, в котором проводится УЗИ ПС:

- в положении лежа на спине, руки лежат вдоль туловища, голова повернута в противоположную сторону от исследователя;
- сидя на стуле перед монитором УЗ-аппарата, руки опущены вдоль туловища, исследователь стоит сзади.

У пациентов с короткой шеей, страдающих ожирением, визуализация ПС может быть затруднена. Эта проблема решается техническим приемом, при котором между лопатками больного помещается подушка, и голова запрокидывается назад.

УЗ-оценка ПС проводится на 4 стандартных уровнях:

- исследование СМН С5–С8 на уровне поперечных отростков соответствующих позвонков, при этом Th1 СМН, как правило, не визуализируется из-за акустической тени вышележащего первого ребра;
- на уровне МЛП оцениваются стволы ПС между передней и средней ЛМ;
- при смещении датчика ниже в надключичную область на первом ребре вместе с подключичной артерией и веной исследуются стволы ПС;
- в подключичной области вокруг подмышечной артерии визуализируются вторичные пучки ПС под сухожилием малой грудной мышцы.

Оптимальным началом сканирования является середина надключичной ямки, где датчик располагается параллельно ключице. Метка на датчике расположена наружу. В этой зоне хорошо визуализируются подключичная артерия, вена и стволы ПС (рис. 1, D). Для визуализации СМН на уровне выхода из поперечных отростков шейных позвонков датчик перемещается краниально и в обратном направлении — «lift technique» [10]. Для хорошей визуализации важно постоянно менять положение датчика при движении от поперечно-косого до строго поперечного. При движении датчика краниально от ключицы сначала виден гипоехогенный поперечный отросток С7 позвонка, он обычно большой с хорошо заметным задним бугорком и маленьким, иногда невыраженным передним. Такая особенность строения поперечного отростка С7 позвонка делает его особенным в качестве анатомического ориентира. СМН С7 находится на передней поверхности поперечного отростка в виде округлого гипоехогенного образования (рис. 1, С).

Следующим визуализируется поперечный отросток С6 позвонка с хорошо выраженными передним и задним бугорками и расположенным между ними С6 СМН (рис. 1, В). Именно на этом уровне, двигаясь вперед и назад, возможно увидеть интраневральное разделение С6 нерва [4]. Выше визуализируется меньший по размеру поперечный отросток с выраженными и передним и задним бугорками С5 позвонка и С5 СМН, расположенным между ними в виде круглого гипоехогенного образования (рис. 1, А). Именно на этих уровнях измеряется площадь поперечного сечения СМН, для которых рассчитаны нормативные значения [11, 12].

Для визуализации С8 и Т1 СМН датчик необходимо смещать обратно вниз до появления акустической тени первого ребра и гиперэхогенной полоски плевры легкого, затем при постепенном наклоне в 30–40° каудально и медленном смещении в этом же направлении датчика выявляются медиально расположенные по отношению к первому ребру два гипоехогенных округлых образования С8 и Т1 (рис. 1, Е), которые при смещении датчика ниже сливаются в нижний ствол ПС [13].

Нормативные значения площади поперечного сечения нижнего ствола на этом уровне также определены и составляют 9–23 мм<sup>2</sup> [14, 15]. Подключичный отдел ПС визуализируется при продольном или косом расположении датчика, при этом нервные стволы ПС в этой области называются пучками и располагаются вокруг подмышечной артерии в виде гиперэхогенных образований (рис. 1, F). Пользуясь циферблатом часов, чаще всего латеральный пучок можно обнаружить на 10–11 ч, задний — между 5–9 ч и медиальный — между 2 и 6 ч [2]. Однако такое типичное расположение пучков вокруг артерии встречается не всегда и, кроме того, не всегда хорошо визуализируется при УЗИ. В этом случае аксилярный доступ с отведенной рукой предпочтительнее. Позиция датчика при этом поперечная, ориентиром служит подмышечная артерия, вокруг которой располагаются уже конечные ветви ПС — срединный, локтевой и лучевой нервы — на 9–12, 12–3 и 4–6 ч циферблата соответственно [1] (рис. 1, G). Каждый из нервов при необходимости можно проследить дистально. При этом датчик продолжает располагаться поперечно, и только в случае необходимости применяют продольное сканирование обнаруженных изменений для оценки соотношения с окружающими анатомическими структурами и определения размера изменений.

### Методика УЗИ плечевого сплетения при нейрогенном СВА

СВА — это комплекс невровазкулярных симптомов верхних конечностей, обусловленных компрессией сосудов и нервных стволов ПС структурами верхней апертуры. Основными жалобами пациента с СВА являются боль, онемение и слабость в руках. В зависимости от того, какие структуры преимущественно сдавливаются, выделяют 3 варианта СВА — артериальный, венозный и нейрогенный. Последний в свою очередь делится на «истинный» и «дискутабельный». Нейрогенный СВА является самым распространенным вариантом обсуждаемой патологии [16], при этом нижний ствол ПС поражается более чем в 90% случаев [1].

Вопрос о чувствительности и специфичности клинических стресс-тестов для диагностики СВА сегодня продолжает

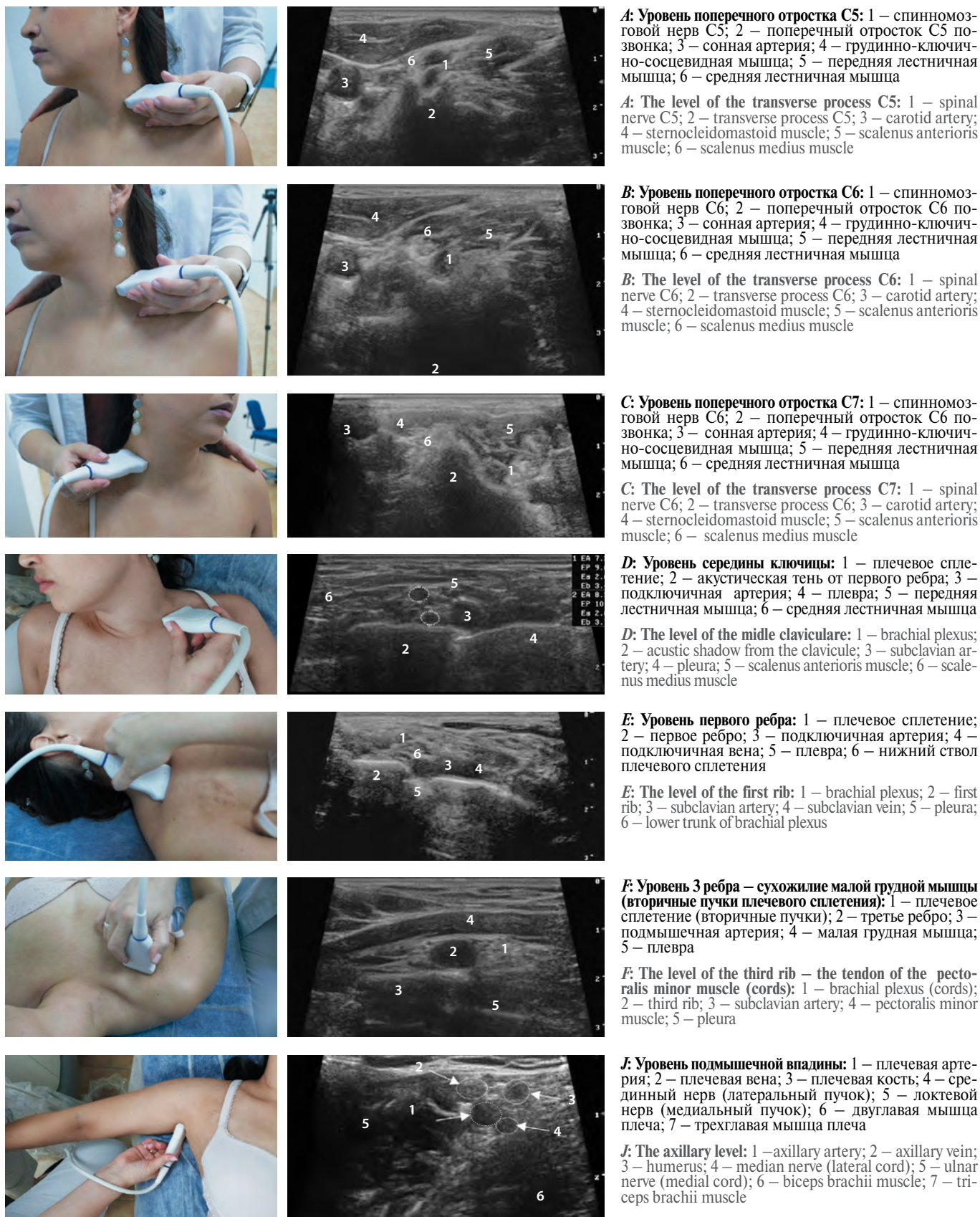


Рис. 1. УЗ-визуализация ПС.

Fig. 1. Ultrasound image of the brachial plexus.

дискутироваться. Однако для тестов Райта, Халстеда и Циракса определён уровень доказательности В; для тестов, которые применимы только для диагностики СВА, — уровень доказательности С [17]. Для дифференциальной диагностики стресс-тесты использовать нельзя. В таких случаях УЗИ структур верхней апертюры является незаменимым методом инструментальной диагностики и дифференциальной диагностики.

Целью УЗИ при СВА является определение уровня компрессии сосудисто-нервного пучка структурами верхней апертюры и воспроизведение жалоб, предъявляемых пациентом при динамическом исследовании с использованием стресс-тестов.

Исследование у пациента с подозрением на СВА проводится в положении сидя на стуле, руки опущены, при этом исследователь стоит сзади, оба смотрят на монитор УЗ-сканера. Сканирование начинают с надключичной области с нейтральным положением рук больного.

В этой позиции в покое и при отведении руки назад до 180° (тест Райта) оценивается контур подключичной артерии при дуплексном сканировании, который может быть деформирован краем передней ЛМ, также оценивается наличие турбулентного кровотока в артерии или его редукция. Исследование проводится с двух сторон, даже если пациент не предъявляет жалоб на контралатеральную сторону, т.к. сосудистая компрессия может быть и на асимптомной стороне [18].

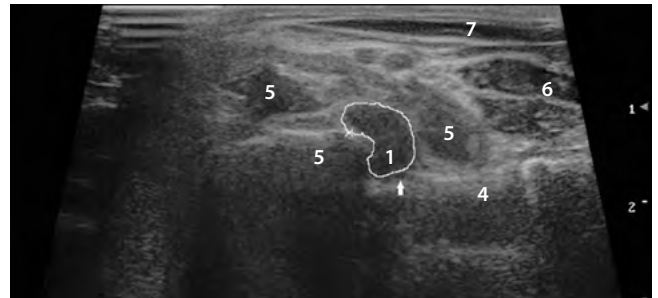
Поднимаясь выше в МЛП, оценивается наличие предрасполагающих к компрессии нервных стволов следующих анатомических вариантов:

- 1) прободение СМН С5, С6 передней ЛМ;
- 2) дополнительная ЛМ;
- 3) прохождение через ПС задней артерии лопатки.

На этом уровне проводится динамическая проба с пассивным отведением руки на 90°, которая считается положительной, если нервные стволы ПС меняют свое положение в МЛП и при воспроизведении предъявляемых пациентом жалоб [19]. Проводя сканирование в этой области, необходимо обращать внимание на акустические тени от поперечных отростков шейных позвонков, особенно С7, который может быть увеличенным и взаимодействовать со стволами ПС как в покое, так и при динамической пробе. Возвращаясь в надключичную область, оценивают контур и площадь поперечного сечения нижнего ствола. Так, деформация контура нижнего ствола по типу «месяца» является высокочувствительным 95% признаком для компрессии нижнего ствола [14, 15] (рис. 2).

Увеличение площади поперечного сечения нижнего ствола на этом уровне также является достоверным признаком СВА [14, 15]. Следующий уровень, на котором оценивается компрессия сосудисто-нервного пучка, — это ретропекторальное пространство под сухожилием малой грудной мышцы в покое и при гиперабдукции руки с оценкой деформации контура подмышечной артерии (рис. 3).

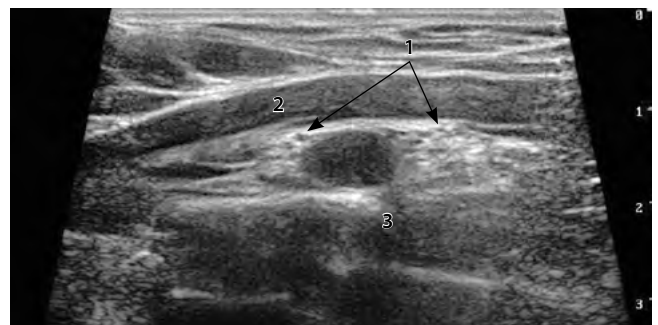
Деформация подмышечной артерии в связи с близостью расположения пучков ПС расценивается как компрессия всего сосудисто-нервного пучка [20]. Таким образом, во время проведения сонографического исследования структур верхней апертюры с динамическими пробами оценивается МЛП, косто-клавиккулярный и ретропекторальный



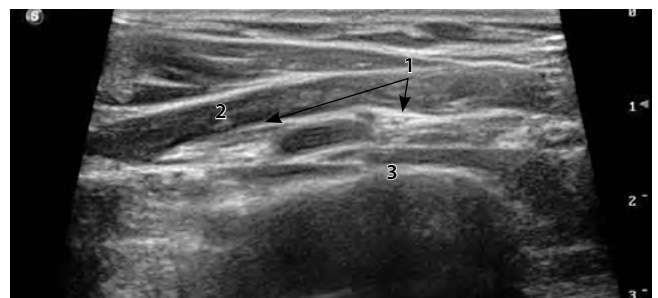
**Рис. 2. Феномен серповидного вдавления нижнего ствола ПС.**  
1 — феномен серповидного вдавления нижнего ствола ПС; 2 — первое ребро; 3 — подключичная артерия; 4 — плевра; 5 — средняя ЛМ; 6 — передняя ЛМ; 7 — грудинно-ключично-сосцевидная мышца

**Fig. 2. Compression of the lower trunk of the brachial plexus ("wedge-sickle" sign).**

1 — «Wedge-Sickle sign» of the lower trunk of the brachial plexus; 2 — first rib; 3 — subclavian artery; 4 — pleura; 5 — scalenus medius muscle; 6 — scalenus anterioris muscle; 7 — sternocleidomastoid muscle



A



B

**Рис. 3. Стресс-тест — компрессия подмышечной артерии под сухожилием малой грудной мышцы.**

A — поперечное сканирование на уровне подмышечной артерии; B — при отведении руки в сторону. 1 — пучки; 2 — сухожилие малой грудной мышцы; 3 — подмышечная артерия

**Fig. 3. Stress test with axillary artery compression under the pectoralis minor tendon.**

A — transversus ultrasound at the axillary artery; B — abduction shoulder to the side. 1 — cords; 2 — pectoralis minor muscle; 3 — axillary artery

промежутки. Появление во время исследования сходных жалоб у пациента служит дополнительным критерием диагноза СВА.

## Заключение

УЗИ у пациентов с СВА является информативным методом инструментальной диагностики с высокочувствительными признаками. Оно объективизирует уровень компрессии и может использоваться в рутинной практике невролога.



## Список литературы

1. Griffith J.F. Ultrasound of the Brachial Plexus. *Semin Musculoskelet Radiol* 2018; 22: 323–333. DOI: 10.1055/s-0038-1645862. PMID: 29791960.
2. Baute V., Strakowski J.A., Reynolds J.W. et al. Neuromuscular ultrasound of the brachial plexus: A standardized approach. *Muscle Nerve* 2018; 58: 618–624. DOI: 10.1002/mus.26144. PMID: 29672872.
3. Kerr A.T. The brachial plexus of nerves in man, the variations in its formation and branches. *Am J Anat* 1918; 23: 285–395. DOI: 10.1002/aja.1000230205.
4. Franco C.D., Williams J.M. Ultrasound-guided interscalene block: reevaluation of the “stoplight” sign and clinical implications. *Reg Anesth Pain Med* 2016; 41: 452–459. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000407. PMID: 27203394.
5. Leonhard V., Caldwell G., Goh M. et al. Ultrasonographic diagnosis of thoracic outlet syndrome secondary to brachial plexus piercing variation. *Diagnostics* 2017; 7: 40. DOI: 10.3390/diagnostics7030040. PMID: 28677632.
6. Leonhard V., Smith R., Caldwell G., Smith H.F. Anatomical variations in the brachial plexus roots: implications for diagnosis of neurogenic thoracic outlet syndrome. *Ann Anat* 2016; 206: 21–26. DOI: 10.1016/j.aanat.2016.03.011. PMID: 27133185.
7. Huelke D.F. A study of the transverse cervical and dorsal scapular arteries. *Anat Rec* 1958; 132: 233–245. DOI: 10.1002/ar.1091320302. PMID: 13637401.
8. Natsis K., Totlis T., Didagelos M. et al. Scalenus minimus muscle: overestimated or not? An anatomical study. *Am Surg* 2013; 79: 372–374. PMID: 23574846.
9. Kumar A., Kumar A., Sinha C. et al. Topographic sonoanatomy of infraclavicular brachial plexus: variability and correlation with anthropometry. *Anesth Essays Res* 2018; 12: 814–818. DOI: 10.4103/aer.AER\_140\_18. PMID: 30662113.
10. Bianchi S., Martinoli C. Ultrasound of the musculoskeletal system. *Medical Radiology* 2007. DOI: 10.1007/978-3-540-28163-4.
11. Haun D.W., Cho J.C., Kettner N.W. Normative cross-sectional area of the C5–C8 nerve roots using ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1422–1430. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.05.012. PMID: 20800169.
12. Наумова Е.С., Никитин С.С., Дружинин Д.С. Количественные сонографические характеристики периферических нервов у здоровых людей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2017; 11(1): 55–61. DOI: 10.18454/ACEN.2017.1.6162.
13. Karmakar M.K., Pakpirom J., Songthamwat B., Areeruk P. High definition ultrasound imaging of the individual elements of the brachial plexus above the clavicle. *Reg Anesth Pain Med* 2020; 45: 344–350. DOI: 10.1136/rapm-2019-101089. PMID: 32102798.
14. Arányi Z., Csillik A., Böhm J., Schelle T. Ultrasonographic identification of fibromuscular bands associated with neurogenic thoracic outlet syndrome: the “wedge-sickle” sign. *Ultrasound Med Biol* 2016; 42: 2357–2366. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.005. PMID: 27444863.
15. Дружинин Д.С., Никитин С.С., Борискина Л.М. и др. Роль ультразвукового исследования плечевого сплетения при синдроме верхней апертуры. *Нервно-мышечные болезни* 2020; 10(1): 43–52. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-43-52.
16. Муртазина А.Ф., Никитин С.С., Наумова Е.С. Синдром верхней апертуры грудной клетки: клинические и диагностические особенности. *Нервно-мышечные болезни* 2017; 7(4): 10–19. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-10-19.
17. Hixson K.M., Horris H.B., McLeod T.C.V., Bacon C.E.W. The diagnostic accuracy of clinical diagnostic tests for thoracic outlet syndrome. *J Sport Rehabil* 2017; 26: 459–465. DOI: 10.1123/jsr.2016-0051. PMID: 27632823.
18. Orlando M.S., Likes K.C., Mirza S. et al. Preoperative duplex scanning is a helpful diagnostic tool in neurogenic thoracic outlet syndrome. *Vasc Endovascular Surg* 2016; 50: 29–32. DOI: 10.1177/1538574415623650. PMID: 26744377.
19. Fried S.M., Nazarian L.N. Dynamic neuromusculoskeletal ultrasound documentation of brachial plexus/thoracic outlet compression during elevated arm stress testing. *Hand (N Y)* 2013; 8: 358–365. DOI: 10.1007/s11552-013-9523-8. PMID: 24426950.
20. Odderson I.R., Chun E.S., Kolokythas O., Zierler R.E. Use of sonography in thoracic outlet syndrome due to a dystonic pectoralis minor. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 1235–1238. DOI: 10.7863/jum.2009.28.9.1235. PMID: 19710222.

## Информация об авторах

*Мухамбеталиева Ирина Хилашевна* — врач-невролог Медицинского центра «Клиника нервно-мышечных болезней», Москва, Россия  
*Дружинина Евгения Сергеевна* — к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
*Дружинин Дмитрий Сергеевич* — к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия

## References

1. Griffith J.F. Ultrasound of the Brachial Plexus. *Semin Musculoskelet Radiol* 2018; 22: 323–333. DOI: 10.1055/s-0038-1645862. PMID: 29791960.
2. Baute V., Strakowski J.A., Reynolds J.W. et al. Neuromuscular ultrasound of the brachial plexus: A standardized approach. *Muscle Nerve* 2018; 58: 618–624. DOI: 10.1002/mus.26144. PMID: 29672872.
3. Kerr A.T. The brachial plexus of nerves in man, the variations in its formation and branches. *Am J Anat* 1918; 23: 285–395. DOI: 10.1002/aja.1000230205.
4. Franco C.D., Williams J.M. Ultrasound-guided interscalene block: reevaluation of the “stoplight” sign and clinical implications. *Reg Anesth Pain Med* 2016; 41: 452–459. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000407. PMID: 27203394.
5. Leonhard V., Caldwell G., Goh M. et al. Ultrasonographic diagnosis of thoracic outlet syndrome secondary to brachial plexus piercing variation. *Diagnostics* 2017; 7: 40. DOI: 10.3390/diagnostics7030040. PMID: 28677632.
6. Leonhard V., Smith R., Caldwell G., Smith H.F. Anatomical variations in the brachial plexus roots: implications for diagnosis of neurogenic thoracic outlet syndrome. *Ann Anat* 2016; 206: 21–26. DOI: 10.1016/j.aanat.2016.03.011. PMID: 27133185.
7. Huelke D.F. A study of the transverse cervical and dorsal scapular arteries. *Anat Rec* 1958; 132: 233–245. DOI: 10.1002/ar.1091320302. PMID: 13637401.
8. Natsis K., Totlis T., Didagelos M. et al. Scalenus minimus muscle: overestimated or not? An anatomical study. *Am Surg* 2013; 79: 372–374. PMID: 23574846.
9. Kumar A., Kumar A., Sinha C. et al. Topographic sonoanatomy of infraclavicular brachial plexus: variability and correlation with anthropometry. *Anesth Essays Res* 2018; 12: 814–818. DOI: 10.4103/aer.AER\_140\_18. PMID: 30662113.
10. Bianchi S., Martinoli C. Ultrasound of the musculoskeletal system. *Medical Radiology* 2007. DOI: 10.1007/978-3-540-28163-4.
11. Haun D.W., Cho J.C., Kettner N.W. Normative cross-sectional area of the C5–C8 nerve roots using ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1422–1430. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.05.012. PMID: 20800169.
12. Naumova E.S., Nikitin S.S., Druzhinin D.S. [Quantitative sonographic characteristics of peripheral nerves in healthy people]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii* 2017; 11(1): 55–61. DOI: 10.18454/ACEN.2017.1.6162. (In Russ.)
13. Karmakar M.K., Pakpirom J., Songthamwat B., Areeruk P. High definition ultrasound imaging of the individual elements of the brachial plexus above the clavicle. *Reg Anesth Pain Med* 2020; 45: 344–350. DOI: 10.1136/rapm-2019-101089. PMID: 32102798.
14. Arányi Z., Csillik A., Böhm J., Schelle T. Ultrasonographic identification of fibromuscular bands associated with neurogenic thoracic outlet syndrome: the “wedge-sickle” sign. *Ultrasound Med Biol* 2016; 42: 2357–2366. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.005. PMID: 27444863.
15. Druzhinin D.S., Nikitin S.S., Borisкина L.M. et al. [The role of ultrasound examination of the brachial plexus in superior aperture syndrome]. *Nervno-myshcheynye bolezni* 2020; 10(1): 43–52. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-43-52. (In Russ.)
16. Murtaзина A.F., Nikitin S.S., Naumova E.S. [Syndrome of the upper thoracic outlet: clinical and diagnostic features]. *Nervno-myshcheynye bolezni* 2017; 7(4): 10–19. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-10-19. (In Russ.)
17. Hixson K.M., Horris H.B., McLeod T.C.V., Bacon C.E.W. The diagnostic accuracy of clinical diagnostic tests for thoracic outlet syndrome. *J Sport Rehabil* 2017; 26: 459–465. DOI: 10.1123/jsr.2016-0051. PMID: 27632823.
18. Orlando M.S., Likes K.C., Mirza S. et al. Preoperative duplex scanning is a helpful diagnostic tool in neurogenic thoracic outlet syndrome. *Vasc Endovascular Surg* 2016; 50: 29–32. DOI: 10.1177/1538574415623650. PMID: 26744377.
19. Fried S.M., Nazarian L.N. Dynamic neuromusculoskeletal ultrasound documentation of brachial plexus/thoracic outlet compression during elevated arm stress testing. *Hand (N Y)* 2013; 8: 358–365. DOI: 10.1007/s11552-013-9523-8. PMID: 24426950.
20. Odderson I.R., Chun E.S., Kolokythas O., Zierler R.E. Use of sonography in thoracic outlet syndrome due to a dystonic pectoralis minor. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 1235–1238. DOI: 10.7863/jum.2009.28.9.1235. PMID: 19710222.

## Information about the authors

*Irina Kh. Mukhambetalieva* — neurologist, Medical Center «Clinic of neuromuscular diseases», Moscow, Russia  
*Evgeniya S. Druzhinina* — PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology, neurosurgery and medical genetics named after academician L.O. Badalyan, Faculty of pediatric, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
*Dmitry S. Druzhinin* — PhD (Med.), assistant, Department of nervous diseases with medical genetics and neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

# Клинический случай фатальной семейной бессонницы с преходящим положительным ответом на терапию кортикостероидами

Ю.А. Шпилюкова, Ю.А. Селивёрстов, Е.П. Нужный

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*Фатальная семейная бессонница (ФСБ) является редким генетически обусловленным прионным заболеванием человека с аутомно-доминантным типом наследования, связанным с мутацией D178N в гене PRNP. Оно характеризуется вариабельной клинической картиной и подострым развитием. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 26 лет с подостро дебютировавшей полиморфной неврологической симптоматикой, вегетативными и эндокринными нарушениями, которые первоначально, ввиду отсутствия четких указаний на отягощенность семейного анамнеза, были расценены как проявления аутоиммунного заболевания. На фоне проводимой иммунотерапии кортикостероидами отмечалась стабилизация состояния и даже некоторый положительный эффект в течение нескольких месяцев. В связи с последующим ухудшением состояния в виде развития психопродуктивной симптоматики и когнитивных нарушений, а также появлением дополнительной информации об отягощенности семейного анамнеза была выполнена ДНК-диагностика, выявившая мутацию D178N в гене PRNP.*

**Ключевые слова:** фатальная семейная бессонница; кортикостероиды; ген PRNP; дифференциальный диагноз; аутоиммунный энцефалит.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: jshpilyukova@gmail.com. Шпилюкова Ю.А.

**Для цитирования:** Шпилюкова Ю.А., Селивёрстов Ю.А., Нужный Е.П. Клинический случай фатальной семейной бессонницы с преходящим положительным ответом на терапию кортикостероидами. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 88–95.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.12

Поступила 28.10.2019 / Принята в печать 08.10.2020

## A clinical case of fatal familial insomnia with a transient positive response to corticosteroids

Yulia A. Shpilyukova, Yury A. Seliverstov, Evgeniy P. Nuzhny

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*Fatal familial insomnia (FFI) is a rare genetic human prion disease with an autosomal dominant pattern of inheritance caused by a D178N mutation in the PRNP gene. FFI is characterized by a variable clinical presentation and subacute manifestation. The latter prompts to consider autoimmune encephalitis as a differential diagnosis in the diagnostically challenging patients. Here, we present a clinical case of FFI that was initially misdiagnosed with autoimmune encephalitis. A 26-year-old woman presented with rapid development of diverse neurological features, autonomic and endocrine disturbances, which initially were considered as manifestations of an autoimmune disease due to the lack of clear indications of positive family history. She was started on corticosteroids with temporary stabilization and even with a mild improvement for several months. Progressive deterioration of her symptoms with development of the psychiatric and cognitive impairment, as well as subsequently received additional information regarding positive family history, prompted us to perform a PRNP gene test that revealed a D178N mutation and confirmed an FFI diagnosis.*

**Keywords:** fatal familial insomnia; corticosteroids; PRNP gene; differential diagnosis; autoimmune encephalitis.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

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

**For citation:** Shpilyukova Yu.A., Seliverstov Yu.A., Nuzhny E.P. [A clinical case of fatal familial insomnia with a transient positive response to corticosteroids]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 88–95. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.12

Received 28.10.2019 / Accepted 08.10.2020

## Введение

Фатальная семейная бессонница (ФСБ) относится к группе генетически обусловленных прионных болезней — редким нейродегенеративным заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью. Они развиваются вследствие мутаций в гене *PRNP*, расположенном на 20-й хромосоме и кодирующем прионный белок (PrP). На наследственные прионные заболевания приходится около 10–15% случаев прионных болезней. В гене прионного белка описано более 40 патогенных мутаций. ФСБ развивается вследствие миссенс-мутации в кодоне 178 (D178N) гена *PRNP* в сочетании с метионином в полиморфном кодоне 129 на том же мутантном аллеле (т.е. в *цис-положении*) — так называемый гаплотип D178N-129M. Этот вариант прионного заболевания занимает по распространенности 3-е место среди всех генетически обусловленных прионных болезней человека.

Возраст дебюта ФСБ крайне вариабелен — от 20 до 70 лет, а средняя продолжительность заболевания составляет 13–15 мес. Течение ФСБ зависит от указанного выше полиморфизма в кодоне 129: при наличии метионина в *трансположении* по отношению к мутации (т.е. на немутантном аллеле) имеет место более быстрое течение, а при наличии валина отмечается более медленное прогрессирование [1]. Клинически ФСБ характеризуется как «*agrypnia excitata*» — бессонница с возбуждением, что сочетается с гиперактивностью симпатической нервной системы (тахикардия, гипергидроз, гиперпирексия и пр.), повышенной двигательной активностью и эпизодами онейроидного помрачения сознания [2]. Такая клиническая картина может сопровождаться иными когнитивными и психопатологическими расстройствами, пирамидными нарушениями, дисфагией, миоклониями и мозжечковыми симптомами. Заболевание неуклонно прогрессирует и заканчивается летально. Отягощенный семейный анамнез отмечается примерно в 2/3 случаев ФСБ.

Патоморфологически при ФСБ выявляются выраженная гибель нейронов и астроглиоз в области медиодорсальных и антеровентральных ядер таламусов и ядер нижних олив. Изолированный глиоз отмечается в среднем мозге и гипоталамусе [1]. В этих же областях наблюдается отложение патологического белка PrP<sup>Sc</sup>. Кроме того, при длительности заболевания более 2 лет развиваются умеренная атрофия мозжечка и губчатые изменения коры больших полушарий.

В настоящей статье представлено первое, по нашим данным, описание клинического случая ФСБ в России с гаплотипом D178N-129MV. Описанный случай иллюстрирует ряд диагностических трудностей в процессе поиска верного диагноза.

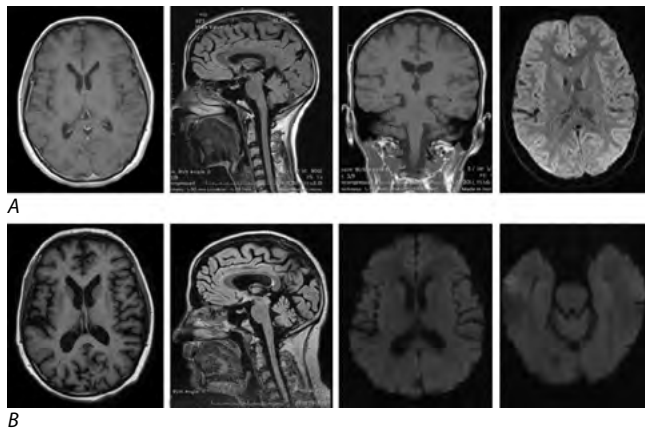
## Клинический случай

Пациентка А., 26 лет, впервые обратилась в октябре 2017 г. с жалобами на неустойчивость при ходьбе, периодическое дрожание рук, повышенную потливость, нарушение ночного сна, изменение четкости речи, изменение почерка.

Из анамнеза известно, что первые симптомы заболевания появились в декабре 2016 г., когда пациентка обратила внимание на ухудшение ночного сна, а при выполнении физических упражнений или при длительной ходьбе стали беспокоить эпизоды головокружения. В последующие несколько месяцев присоединились сильная потливость, эпизоды сердцебиения. В начале августа 2017 г. пациентка отметила изменение походки: исчезла плавность движений, а через несколько недель появились трудности при поворотах. При обследовании стандартные лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови) не выявили отклонений. Электронейромиографическое исследование нервов ног и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга от августа 2017 г. также не показали патологических изменений. Выраженность двигательных и координаторных нарушений довольно быстро прогрессировала, и с начала сентября 2017 г. пациентка стала нуждаться в постоянной посторонней поддержке при ходьбе, кроме того, появилась нечеткость речи. При сборе семейного анамнеза были указания на проблемы с ходьбой у отца во взрослом возрасте (подробной информации предоставлено не было, т.к. семья длительное время не поддерживала с ним контакт).

На момент первого обращения в ФГБНУ НЦН отмечалось пограничное значение индекса массы тела 18,6 (нижняя граница нормы — 18,5). Обращали на себя внимание распространенные по коже всего тела участки гипопигментации (ранее дерматологом был диагностирован отрубевидный лишай), акне на коже лица (с подросткового возраста) и влажность кожных покровов ладоней и стоп. Артериальное давление 130/90 мм рт. ст., пульс 124 в минуту, ритмичный. Из общего анамнеза известно, что у пациентки с подросткового возраста нерегулярные менструации (последняя — 3 мес назад). При осмотре в октябре 2017 г. обращали на себя внимание частые интрузии саккад. Выявлялись легкая дизартрия, мышечная гипотония, рефлекс Бабинского справа, кистевой аналог рефлекса Россоломо справа. В руках и туловище — редкие миоклонии. Легкий дисдиадохокinesis при выполнении проб в руках. Координаторные пробы выполняла с умеренной дисметрией и легким интенционным тремором (хуже слева). Самостоятельно стоять не могла. Походка атактическая с расширенной базой, передвигалась только с посторонней поддержкой. Нарушений со стороны чувствительной сферы не выявлено. Кроме того, у пациентки отмечался повышенный стартл-рефлекс. Оценка по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) 26/30 баллов (вариант нормы).





**Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки А.**  
А — при первичном обращении; В — спустя 9 мес.

**Fig. 1. Brain MRI of the patient A.**  
A — at the initial assessment; B — 9 months later following the initial evaluation

Проведена люмбальная пункция, при которой в общем анализе цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) отклонений не выявлено. Анализ ЦСЖ и сыворотки на олигоклональные антитела показал 1-й тип синтеза. Через 5 дней после люмбальной пункции пациентка отметила появление двоения при взгляде вправо, вправо и вверх, вправо и вниз. Результаты анализов сыворотки на антитела к тиреопероксидазе, глутаматдекарбоксилазе, NMDA-рецепторам, глиадину и антинейрональные антитела (Hu [ANNA 1], Yo-1 [PCA1], CV2, Ma2, Ri [ANNA2], антитела к амфифизину) оказались отрицательными. Кровь на медь и церулоплазмин — без патологических изменений. В связи с наличием стволовой и мозжечковой симптоматики в сочетании с вегетативными проявлениями, подострым развитием нарушений нельзя было полностью исключить аутоиммунный характер заболевания, в связи с чем было принято решение о проведении пробной пульс-терапии метилпреднизолоном (5 г на курс), по завершении которой отмечена положительная динамика в виде полного регресса двоения, небольшого улучшения выполнения координаторных проб. В связи с тенденцией к снижению у пациентки массы тела было рекомендовано проведение онкопоиска.

При повторном осмотре через месяц вновь появилось описанное выше двоение, следящие движения глаз приобрели саккадический характер; в остальном неврологический статус оставался прежним. По результатам ультразвукового исследования молочных желез, компьютерной томографии органов грудной, брюшной полости и органов малого таза данных за онкологическую патологию не получено. Анализ крови на витамин В<sub>12</sub>, фолиевую кислоту, витамин D — в норме. При проведении в декабре 2017 г. повторной МРТ головного мозга очаговых и атрофических изменений не определялось (рис. 1, А). Учитывая умеренный положительный ответ на пульс-терапию метилпреднизолоном в середине декабря 2017 г. принято решение о начале перорального приема кортикостероидов (преднизолон 40 мг/сут через день); также добавлен клоназепам в дозе 1 на ночь с целью коррекции миоклоний.

В последующие 2 недели состояние продолжало ухудшаться: появилась общая слабость, усилилась дискоординация движений (стало тяжело держать голову в положении сидя, очень тяжело передвигаться даже с поддержкой), появи-



**Рис. 2. Образец выполнения пациенткой А. некоторых заданий из MoCA**

**Fig. 2. An example of several Montreal Cognitive Assessment tasks completed by the patient A.**

лась сонливость в дневные часы, ухудшились речь и глотание, усилились миоклонии. В связи с ухудшением состояния принято решение об увеличении дозы преднизолона до 40 мг ежедневно, в результате чего состояние стабилизировалось, а в течение последующих 2 мес отмечалась положительная динамика в виде улучшения координации (могла сама вставать с подстраховкой из положения сидя, удерживать равновесие стоя, самостоятельно садиться и сидеть без поддержки, писать и рисовать), значительного уменьшения выраженности миоклоний (сохранялись лишь легкие редкие подергивания правой ногой), улучшения глотания и речи. Однако нарушение ночного сна, дневная сонливость и двоение при взгляде вправо сохранялись.

При повторном осмотре в марте 2018 г. в связи с сохранением нарушений сна и двоения, практически полным регрессом миоклоний принято решение об отмене клоназепама и увеличении дозы преднизолона до 60 мг/сут ежедневно. В течение 1,5 мес после увеличения дозы кортикостероидов вновь отмечалась временная положительная динамика в виде улучшения ночного сна и регресса дневной сонливости, некоторого уменьшения дизартрии и улучшения глотания, почерка и общей двигательной активности (со слов родственников, много занималась физически и могла сама вставать с опорой на ходунки).

Тем не менее впоследствии снова постепенно стала нарастать утомляемость при физической нагрузке, появились поперхивания, сонливость и нечеткость речи. Кроме того, в начале июля 2018 г. при повторном осмотре у пациентки были выявлены когнитивные нарушения (рис. 2). Пациентке было рекомендовано проведение высокообъемного плазмафереза. В конце июля по месту жительства проведено 3 сеанса плазмафереза (650 мл за сеанс) без существенного эффекта. В последующие несколько недель после плазмафереза отмечена отрицательная динамика в виде ухудшения координации, глотания и речи, появились эпизоды зрительных галлюцинаций (разговаривала со своим несуществующим ребенком, принимала одних людей за других), выражено снизилась критика к своему состоянию — перестала понимать, что больна.

В связи с ухудшением состояния пациентке было рекомендовано повторить МРТ головного мозга, при которой выявлена диффузная атрофия вещества головного мозга (рис. 1, В); исследование с контрастным веществом не

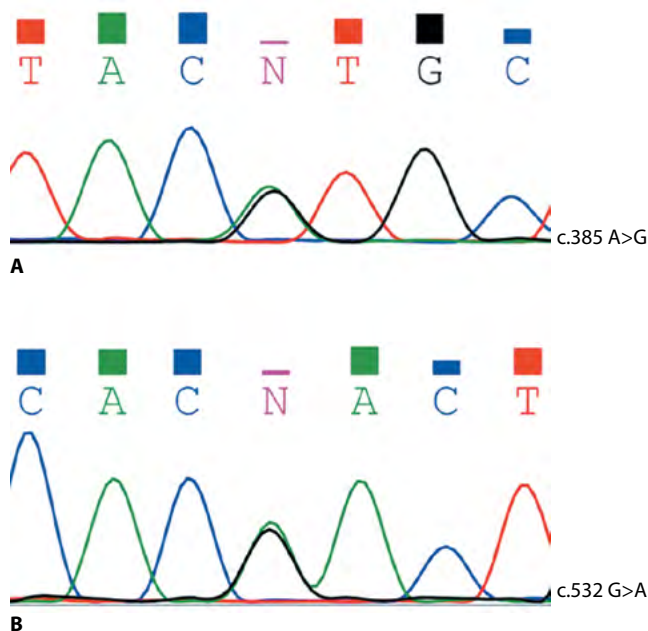


Рис. 3. Фрагмент сиквенса, содержащий мутацию D178N (с.532G>A) и вариант 129MV (с.385A>G)

Fig. 3. *PRNP* sequencing results showing D178N mutation (c.532G>A) and 129MV variant (c.385A>G)

показало накопления последнего. В это же время от родственников пациентки была получена дополнительная информация о причине смерти ее отца: примерно с 50 лет он стал плохо ходить, затем появились нарушения речи и глотания, отмечались зрительные галлюцинации; наблюдался с диагнозом «синдром Стила–Ричардсона–Ольшевского»

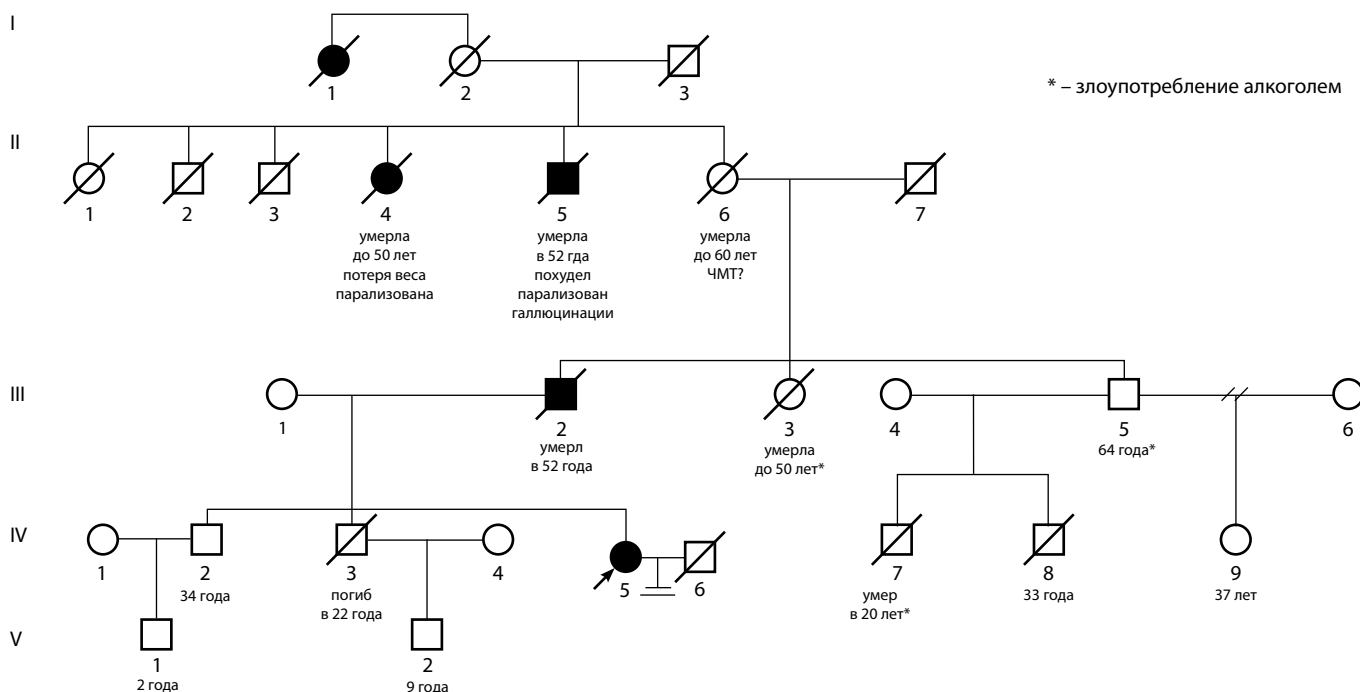


Рис. 4. Родословная пациентки А. I-1 — нет точной информации, IV-3 — смерть вследствие несчастного случая (обстоятельства неизвестны)

Fig. 4. Pedigree of patient A. I-1 — no clear information, IV-3 — death due to an accident (circumstances unknown)

и скончался примерно в течение 2 лет от момента начала заболевания. В связи с полученной информацией о семейном анамнезе, быстрым нарастанием атрофии головного мозга пациентке было рекомендовано выполнение электроэнцефалографии (ЭЭГ) и молекулярно-генетической диагностики с целью поиска мутаций в гене прионного белка *PRNP*. При ЭЭГ выявлено замедление биоэлектрической активности головного мозга, преобладание медленноволновой активности и полиморфных потенциалов [3] в лобно-центрально-височных областях, больше слева. В начале сентября 2018 г. получен результат молекулярно-генетической диагностики: выявлена мутация D178N (с.532G>A) в гене *PRNP* в гетерозиготном состоянии (рис. 3). Подробное уточнение семейного анамнеза среди родственников со стороны отца выявило четкий аутосомно-доминантный паттерн наследования (рис. 4). Таким образом, нами было подтверждено наследственное прионное заболевание.

### Особенности фенотипа, ассоциированного с вариантом D178N

Первая публикация, посвященная наследственным прионным заболеваниям человека, датирована 1930 г. и принадлежит Meggendorfer. Он описал немецкую семью, некоторые члены которой страдали от быстро прогрессирующей деменции. Патоморфологическое исследование умерших от этой болезни выявило губчатые изменения в головном мозге [4]. Много десятилетий спустя было показано, что заболевшие потомки этой семьи являлись носителями мутации D178N с кодоном 129V в гене *PRNP* [5]. Вышеуказанная семья является одним из первых случаев описания наследственной формы болезни Якоба–Крейтцфельда (БЯК; именно такое написание этого эпонима рекомендуется использовать в настоящее время). Термин «семейная фатальная бессонница» был введен в 1986 г. Luagresi

и соавт., которые описали итальянскую семью с прогрессирующей бессонницей, вегетативными нарушениями, двигательными расстройствами и дегенеративными изменениями в области таламусов [6]. В 1992 г. у больных членов этой семьи была выявлена мутация D178N (кодон 129M) в гене *PRNP* [7], что стало подтверждением того, что данное заболевание относится к генетически обусловленным прионным заболеваниям человека. В последующем было описано большое количество мутаций в гене *PRNP*, которые включают в себя миссенс-варианты, инсерции, нонсенс-варианты и делеции [8].

Таким образом, одна и та же мутация D178N может проявляться двумя различными фенотипами — наследственной формой БЯК и ФСБ, что, как оказалось позже, в большинстве случаев зависит от наличия полиморфизма в кодоне 129 в цис-положении по отношению к основной мутации. Если 129-й кодон в цис-положении кодирует метионин, то развивается фенотип ФСБ, если валин — фенотип наследственной формы БЯК [9]. Тем не менее имеются описания случаев, когда гаплотип D178N-129M проявлялся как БЯК, а гаплотип D178N-129V — как ФСБ; кроме того, описаны семьи, в которых встречаются оба фенотипа [10, 11].

Средний возраст дебюта наследственной БЯК при наличии гаплотипа D178N-129V составляет 46 лет, однако заболевание может манифестировать в диапазоне 20–80 лет [9, 12]. Средняя продолжительность этой болезни составляет 23 мес (7–60 мес), что больше средней длительности спорадической формы БЯК [9, 12]. Также было показано, что генотип D178N с кодоном 129VV ассоциирован с более ранним началом заболевания и более быстрым его течением по сравнению с генотипом 129MV [9]. Это стало основой для предположения, что гомозиготность по кодону 129 не только является фактором риска развития заболевания, но, кроме того, может модифицировать течение заболевания.

Наиболее убедительные клинические данные относительно фенотипа пациентов с мутацией D178N получены из описания серии 43 случаев в 1992 г. [12]. Вместе с тем эти данные были опубликованы до того, как стал известен факт влияния цис-кодона 129 на экспрессию мутации D178N, поэтому не известно, все ли из этих случаев имели генотип D178N-129V. Первым симптомом в 95% случаев были когнитивные нарушения (в особенности нарушения памяти), практически у всех пациентов развивалась деменция. В начале заболевания в 30% случаев отмечались поведенческие нарушения, в 21% случаев — мозжечковые расстройства. По ходу прогрессирования заболевания мозжечковые симптомы развивались в 86% случаев, миоклонии — в 74%, экстрапирамидные расстройства — в 6%, пирамидные симптомы — примерно в 50%, а эпилептические приступы — только в 12%. Лишь некоторые из этих пациентов имели характерные трехфазные волны на ЭЭГ.

В настоящее время отсутствуют крупные когортные исследования с данными МРТ и анализа ЦСЖ по пациентам с гаплотипом D178N-129V [8]. Согласно патоморфологическим данным, для случаев D178N-129V характерна картина, подобная спорадическим случаям БЯК — губчатые изменения головного мозга и гибель нейронов, более выраженная в неокортексе, а также умеренное поражение таламусов при сохранным мозжечке.

Генетический вариант D178N-129M является третьим по распространенности среди всех описанных патогенных му-

таций в гене *PRNP* [8], а в Германии данный вариант является одним из самых распространенных [13]. В настоящее время описано около 30 семей с ФСБ, ассоциированной с вариантом D178N-129M [8]. Как указывалось выше, длительность ФСБ зависит от варианта кодона 129: пациенты, гомозиготные по 129 кодону (MM), имеют более короткую продолжительность заболевания (около  $12 \pm 4$  мес) по сравнению с гетерозиготным вариантом MV ( $21 \pm 15$  мес) [14].

Характерными проявлениями ФСБ являются нарушение нормального цикла сна и бодрствования (дезорганизация паттернов сна по данным ЭЭГ), гиперфункция симпатической нервной системы в сочетании с разнообразными двигательными и координаторными нарушениями [13]. Однако не всегда симптомы так отчетливо выражены: некоторые носители мутации имеют умеренно выраженную бессонницу и нормальные паттерны сна по данным ЭЭГ, несмотря на характерный глиоз в области таламусов по данным патоморфологического исследования [10]. Нарушение функции вегетативной нервной системы является наиболее ранним клиническим признаком, однако, например, среди пациентов в Стране Басков наиболее характерными клиническими проявлениями являются психопатологические симптомы и нарушение ходьбы [11]. В одном из недавних исследований когорты пациентов с ФСБ в Германии показано, что галлюцинации более распространены именно среди этих пациентов по сравнению с другими генетическими вариантами прионных заболеваний человека [13]. В некоторых случаях ФСБ генетический вариант D178N-129M на ранних этапах может иметь фенотип, подобный ранней стадии болезни Альцгеймера, что следует иметь в виду при проведении дифференциального диагноза [15].

Диагноз ФСБ может быть поставлен на основании вышеперечисленных признаков, полисомнографии и по данным генетического тестирования. Также могут быть полезны такие методы, как позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой, при которой можно обнаружить гипометаболизм в области таламусов как у симптомных пациентов, так и у асимптомных носителей мутации за много месяцев до клинического начала заболевания. По мере развития заболевания гипометаболизм начинает выявляться также в поясной извилине, а в последующем — и в других областях коры больших полушарий [16]. При выполнении ЭЭГ во время сна обычно обнаруживается уменьшение сонных веретен и К-комплексов; периодические трехфазные острые волны возникают редко и, как правило, отмечаются на поздних стадиях заболевания [11, 17]. Кроме того, при ФСБ могут отмечаться эндокринные нарушения, такие как повышение содержания кортизола, изменение содержания гормонов щитовидной железы и гонадотропинов [18]. Примерно в 16% случаев при МРТ можно обнаружить картину, характерную для классической БЯК [13]. Неспецифические маркеры в ЦСЖ — белок 14-3-3 и содержание общего тау-белка — имеют крайне низкую чувствительность [13].

## Обсуждение

Выявленная у пациентки А. мутация D178N (с.532G>A) в гене *PRNP* является ранее описанным патогенным вариантом генетически обусловленных прионных заболеваний человека и ассоциирована с двумя клиническими вариантами: наследственной формой БЯК и ФСБ. Наша пациентка является гетерозиготной по полиморфизму в кодоне 129: D178N-129MV (рис. 3). Установить, какой кодон находит-

Таблица 1. Критерии клинической диагностики фатальной семейной бессонницы [16]

Table 1. Clinical diagnostic criteria for fatal familial insomnia [16]

A) Обязательное наличие **органических нарушений сна**. Если нет клинических данных следует выполнить полисомнографию  
 Obligatory **organic sleep disturbances**. If not yet clinically apparent, a polysomnography has to be performed.

B) Не менее **двух** из перечисленных **симптомов, характерных для болезни Якоба-Крейтцфельда**

At least **two** of the following “**CJD-like symptoms/signs**”

1. Психиатрические нарушения\* / Psychiatric\*
2. Атаксия / Ataxia
3. Зрительные нарушения (двоение, нечеткость зрения) / Visual
4. Миоклонии / Myoclonus
5. Когнитивные/мнестические нарушения / Cognitive/amnestic deficits

C) Не менее **одного** из перечисленных «**относительно специфичных для заболевания симптомов/признаков**»

- At least **one** of the following “**relatively disease-specific symptoms/signs**”
1. Снижение массы тела более 10 кг за последние 6 месяцев / Loss of weight with a cutoff point >10 kg during the last 6 months
  2. Вегетативные нарушения\*\* / Autonomic\*\*
  3. Осиплость голоса / Husky voice

**Примечание.** \*Зрительные галлюцинации, личностные нарушения, депрессия, агрессивность, расторможенность, апатия.

\*\*Гипергидроз, впервые диагностированная артериальная гипертензия, тахикардия, запор, гипертермия.

**Note.** \*Visual hallucinations, personality change, depression, anxiety, aggressiveness, disinhibition, listlessness.

\*\*Hyperhidrosis, newly diagnosed arterial hypertension, tachycardia, obstipation, hyperthermia

ся в cis-положении, не удалось (мать пациентки не сдала кровь для исследования).

В 2014 г. А. Krasnianski и соавт. были предложены диагностические критерии для раннего клинического выявления случаев ФСБ (табл. 1), когда по различным причинам невозможно проведение ДНК-диагностики (специфичность 80%, чувствительность — 81,3–91,0%) [16].

В данной работе также проведен анализ клинических особенностей пациентов с MM- и MV-генотипами: миоклонии, дезориентация в пространстве и галлюцинации чаще встречаются при MM-варианте, а бульбарные и вегетативные нарушения более характерны для MV-варианта. Фенотипические различия между MV- и MM-генотипами при ФСБ объясняются различной степенью превращения нормального белка PrP<sup>C</sup> в его патологическую изоформу PrP<sup>Sc</sup>.

Нарушения сна у нашей пациентки были одним из самых первых симптомов: сначала они представляли собой трудности при засыпании и частые пробуждения в течение ночи, далее появилась дневная сонливость, а впоследствии нарушился нормальный цикл сна и бодрствования. Кроме того, у описанной нами пациентки имелись все признаки из группы симптомов, характерных для прионных заболеваний человека, которые развивались последовательно по мере прогрессирования заболевания: начало болезни с атаксии и миоклоний, последующее присоединение зрительных нарушений (двоение), когнитивные и психопатологические расстройства. У нашей пациентки наблюдалось

Таблица 2. Критерии диагностики фатальной семейной бессонницы (ФСБ) [19]

Table 2. Clinical diagnostic criteria for fatal familial insomnia [19]

### Возможный диагноз ФСБ

#### Core clinical features and possible fatal familial insomnia

Для диагностики возможной ФСБ необходимо выявление **ключевых симптомов, связанных с нарушением сна (а) и одного из двух других ключевых признаков (b/c)**

The **organic sleep-related abnormalities (a) in addition to one or two other core features (b/c) are essential for a diagnosis of possible FFI**

a. Симптомы, связанные с нарушением сна: бессонница, отсутствие фазы глубокого сна, фрагментация сна, укорочение или потеря REM-фазы сна, ларингеальный стридор, нарушения дыхания во сне, произвольные движения

a. Organic sleep-related symptoms: Insomnia, lack of deep sleep, sleep fragmentation and reduction or loss of REM sleep, laryngeal stridor, sleep breath disturbance, and involuntary movements

b. Быстро прогрессирующая деменция: атаксия, пирамидные и экстрапирамидные симптомы, психиатрические нарушения могут выявляться или отсутствовать

b. Rapidly progressive dementia (RPD): The presence or absence of ataxia, pyramidal or extrapyramidal symptoms or signs, and psychiatric symptoms

c. Прогрессирующие нарушения симпатической нервной системы: артериальная гипертензия, повышенная потливость, тахикардия, нерегулярное дыхание

c. Progressive sympathetic symptoms: Hypertension, sweating, tachycardia, and irregular breathing

### Вероятный диагноз ФСБ

#### Suggestive features and probable fatal familial insomnia

Для диагностики вероятной ФСБ необходимы **≥ 1 поддерживающего признака и ≥ 2 ключевых признака**

If **one or more of these suggestive features and two or more core features above are present, a diagnosis of probable FFI can be made**

a. Положительный семейный анамнез быстро прогрессирующей деменции или бессонницы

a. Positive family history of RPD and insomnia

b. Органическая бессонница, апноэ во сне, ларингеальный стридор и произвольные движения во сне, выявленные с помощью полисомнографии

b. Organic insomnia, sleep-related apnea, laryngeal stridor, and involuntary movements revealed by PSG

c. Гипометаболизм глюкозы в области таламусов, выявленный с помощью ОФЭКТ или ПЭТ

c. Low glucose uptake in the thalamus demonstrated by SPECT or PET imaging

### Достоверный диагноз ФСБ

#### Diagnostic features and definitive fatal familial insomnia

Для диагностики достоверной ФСБ необходимо выявление мутации в гене *PRNP*

If the *PRNP* gene test is positive, a diagnosis of definitive FFI can be confirmed

Необходимо выявление мутации D178N с метионином в положении 129 (D178N-129M гаплотип) в гене *PRNP* / *PRNP* gene sequencing revealed D178N mutation with methionine polymorphism at codon 129

и характерное для ФСБ снижение массы тела, что впоследствии несколько стабилизировалось и, возможно, было связано с длительным пероральным приемом кортикостероидов (на его фоне отмечалось даже некоторое увеличение массы тела). Тем не менее с самого начала заболевания отмечались вегетативные нарушения (тахикардия, гипергидроз) и эндокринные расстройства (нарушение менструального цикла). Таким образом, наша пациентка удовлетворяла приведенным клиническим критериям ФСБ.

В 2018 г. L.Y. Wu и соавт. были предложены другие диагностические критерии ФСБ [19], основанные на принципе диагностической иерархии, в которые включено генетическое подтверждение заболевания (табл. 2).

На основании этих критериев нашей пациентке можно установить достоверный диагноз ФСБ.

В процессе гормональной терапии в связи с первоначально предполагаемым диагнозом аутоиммунного стволового энцефалита у пациентки был отмечен положительный эффект в виде значительного улучшения координации, уменьшения бульбарных нарушений и нормализации сна. Резкое ухудшение состояния пациентки после проведения плазмафереза сложно трактовать однозначно.

По опубликованным данным, проведение плазмафереза крайне незначительно влияет на концентрацию принимаемых кортикостероидов [20]. Описания применения кортикостероидов при прионных заболеваниях в литературе единичны и чаще связаны с первоначально ошибочным диагнозом или сопутствующим диагнозом

энцефалопатии Хашимото. Так, в июле 2018 г. было опубликовано описание клинического случая лечения пациентки с ФСБ с первоначально ошибочно установленным диагнозом энцефалопатии Хашимото и положительным ответом на лечение кортикостероидами [21]. Пациентка из данной публикации тоже являлась носителем мутации D178N с отягощенным семейным анамнезом. В 2014 г. опубликовано описание клинического случая пациента с диагнозом спорадической БЯК (повышен уровень белка 14-3-3 в ЦСЖ, периодические острые волны на ЭЭГ, повышение МР-сигнала от коры, хвостатых ядер и скорлупы, отрицательная ДНК-диагностика), сопровождавшейся энцефалопатией Хашимото (повышенный титр антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину) [22]. На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном отмечалась отрицательная динамика, а патоморфологическое исследование подтвердило БЯК. Есть отдельные работы, изучающие роль кортикостероидов при прионных заболеваниях [23]. Данные об ухудшении состояния при гормональной терапии БЯК и его улучшении при ФСБ могут указывать на патофизиологические различия между этими заболеваниями.

Представленное описание клинического случая ФСБ в России и процесса диагностического поиска хорошо иллюстрирует возможные сложности, с которыми могут столкнуться практикующие врачи при обследовании подобных пациентов. Тем не менее, несмотря на отсутствие в настоящее время методов патогенетической терапии наследственных прионных заболеваний человека, своевременная правильная их диагностика остается важной с позиций медико-генетического консультирования и планирования семьи.

## Список литературы

1. Takada L.T., Kim M., Metcalf S. et al. Prion disease. In: Geschwind D.H., Paulson H.L., Klein C. (ed.) Handbook of Clinical Neurology, Vol. 148 (3rd series), Neurogenetics, Part II. 1st ed. Elsevier B.V., 2018: 441-464. DOI: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00029-6
2. Cortelli P., Fabbri M., Calandra-Buonaura G. et al. Gait disorders in fatal familial insomnia. *Mov Disord* 2014; 29: 420-424. DOI: 10.1002/mds.25786. PMID: 24375448.
3. Брутян А.Г., Корекина О.С., Абрамова А.А., Белякова-Бодина А.И. Роль электроэнцефалографии в диагностике болезни Крейтцфельда-Якоба. *Нервные болезни* 2019; (4): 24-31. DOI: 10.24411/2226-0757-2019-12133.
4. Megendorfer F. Klinische und genealogische Beobachtungen bei einem Fall von spastischer Pseudosklerose Jakobs. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1930; 128 (1): 337-341.
5. Kretschmar H.A., Neumann M., Stavrou D. Codon 178 mutation of the human prion protein gene in a German family (Backer family): sequencing data from 72-year-old celloidin-embedded brain tissue. *Acta Neuropathol* 1995; 89: 96-98. DOI: 10.1007/bf00294264. PMID: 7709737.
6. Lugaresi E., Medori R., Montagna P. et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 1986; 315: 997-1003. DOI: 10.1056/NEJM198610163151605. PMID: 3762620.
7. Medori R., Tritschler H.J., LeBlanc A. et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992; 326: 444-449. DOI: 10.1056/NEJM199202133260704. PMID: 1346338.
8. Kim M.O., Takada L., Wong K. et al. Genetic PrP prion diseases. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2018; 10: a033134. DOI: 10.1101/cshperspect.a033134. PMID: 28778873.
9. Goldfarb L.G., Petersen R.B., Tabaton M. et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by DNA polymorphism. *Science* 1992; 258: 806-808. DOI: 10.1126/science.1439789. PMID: 1439789.
10. Zerr I., Giese A., Windl O. et al. Phenotypic variability in fatal familial insomnia (D178N-129M) genotype. *Neurology* 1998; 51: 1398-1405. DOI: 10.1212/wnl.51.5.1398. PMID: 9818868.
11. Zarranz J.J., Digon A., Atares B. et al. Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1491-1496. DOI: 10.1136/jnnp.2004.056606. PMID: 16227536.

## References

1. Takada L.T., Kim M., Metcalf S. et al. Prion disease. In: Geschwind D.H., Paulson H.L., Klein C. (ed.) Handbook of Clinical Neurology, Vol. 148 (3rd series), Neurogenetics, Part II. 1st ed. Elsevier B.V., 2018: 441-464. DOI: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00029-6
2. Cortelli P., Fabbri M., Calandra-Buonaura G. et al. Gait disorders in fatal familial insomnia. *Mov Disord* 2014; 29: 420-424. DOI: 10.1002/mds.25786. PMID: 24375448.
3. Brutyan A.G., Korepina O.S., Abramova A.A., Belyakova-Bodina A.I. [The role of electroencephalography in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease]. *Nervnyye bolezni* 2019; (4): 24-31. DOI: 10.24411/2226-0757-2019-12133. (In Russ.)
4. Megendorfer F. Klinische und genealogische Beobachtungen bei einem Fall von spastischer Pseudosklerose Jakobs. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1930; 128 (1): 337-341.
5. Kretschmar H.A., Neumann M., Stavrou D. Codon 178 mutation of the human prion protein gene in a German family (Backer family): sequencing data from 72-year-old celloidin-embedded brain tissue. *Acta Neuropathol* 1995; 89: 96-98. DOI: 10.1007/bf00294264. PMID: 7709737.
6. Lugaresi E., Medori R., Montagna P. et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 1986; 315: 997-1003. DOI: 10.1056/NEJM198610163151605. PMID: 3762620.
7. Medori R., Tritschler H.J., LeBlanc A. et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992; 326: 444-449. DOI: 10.1056/NEJM199202133260704. PMID: 1346338.
8. Kim M.O., Takada L., Wong K. et al. Genetic PrP prion diseases. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2018; 10: a033134. DOI: 10.1101/cshperspect.a033134. PMID: 28778873.
9. Goldfarb L.G., Petersen R.B., Tabaton M. et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by DNA polymorphism. *Science* 1992; 258: 806-808. DOI: 10.1126/science.1439789. PMID: 1439789.
10. Zerr I., Giese A., Windl O. et al. Phenotypic variability in fatal familial insomnia (D178N-129M) genotype. *Neurology* 1998; 51: 1398-1405. DOI: 10.1212/wnl.51.5.1398. PMID: 9818868.
11. Zarranz J.J., Digon A., Atares B. et al. Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1491-1496. DOI: 10.1136/jnnp.2004.056606. PMID: 16227536.



12. Brown P, Goldfarb L.G., Kovanen J. et al. Phenotypic characteristics of familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with the codon 178Asn PRNP mutation. *Ann Neurol* 1992; 31: 282–285. DOI: 10.1002/ana.410310309. PMID: 1353342.
13. Krasnianski A., Heinemann U., Ponto C. et al. Clinical findings and diagnosis in genetic prion diseases in Germany. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 187–196. DOI: 10.1007/s10654-015-0049-y. PMID: 26076917.
14. Gambetti P., Parchi P., Chen S.G. Hereditary Creutzfeldt-Jakob disease and fatal familial insomnia. *Clin Lab Med* 2003; 23: 43–64. DOI: 10.1016/S0272-2712(02)00065-3. PMID: 12733424.
15. Guerreiro R.J., Vaskov T., Crews C. et al. A case of dementia with PRNP D178Ncis-129M and no insomnia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010; 23: 415–417. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181ae3a76. PMID: 19571725.
16. Krasnianski A., Juan P.S., Ponto C. et al. A proposal of new diagnostic pathway for fatal familial insomnia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 5: 654–659. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305978. PMID: 24249784.
17. Krasnianski A., Bartl M., Sanchez Juan P. et al. Fatal familial insomnia: clinical features and early identification. *Ann Neurol* 2008; 63: 658–661. DOI: 10.1002/ana.21358. PMID: 18360821.
18. Collins S., McLean C.A., Masters C.L. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 387–397. DOI: 10.1054/jocn.2001.0919. PMID: 11535002.
19. Wu L.-Y., Zhan S.-Q., Huang Z.-Y. et al. Expert consensus on clinical diagnostic criteria for fatal familial insomnia. *Chin Med J* 2018; 131: 1613–1617. DOI: 10.4103/0366-6999.235115. PMID: 29941716.
20. Ibrahim R.B., Liu C., Cronin S.M. et al. Drug removal by plasmapheresis: an evidence-based review. *Pharmacotherapy* 2007; 11: 1529–1549. DOI: 10.1592/phco.27.11.1529. PMID: 17963462.
21. Stevens J.M., Levine M.R., Constantino A.E., Motamedi G.K. Case of fatal familial insomnia caused by a d178n mutation with phenotypic similarity to Hashimoto's encephalopathy. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr-2018-225155. DOI: 10.1136/bcr-2018-225155. PMID: 30012679.
22. Jang J.W., Park S.Y., Park Y.H. et al. Symptomatic aggravation after corticosteroid pulse therapy in definite sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with the feature of Hashimoto's encephalopathy. *BMC Neurol* 2014; 14: 179. DOI: 10.1186/s12883-014-0179-y. PMID: 25196053.
23. Voigtländer T., Unterberger U., Touma C. et al. Prominent corticosteroid disturbance in experimental prion disease. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 2723–2730. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04801.x. PMID: 16817875.
12. Brown P, Goldfarb L.G., Kovanen J. et al. Phenotypic characteristics of familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with the codon 178Asn PRNP mutation. *Ann Neurol* 1992; 31: 282–285. DOI: 10.1002/ana.410310309. PMID: 1353342.
13. Krasnianski A., Heinemann U., Ponto C. et al. Clinical findings and diagnosis in genetic prion diseases in Germany. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 187–196. DOI: 10.1007/s10654-015-0049-y. PMID: 26076917.
14. Gambetti P., Parchi P., Chen S.G. Hereditary Creutzfeldt-Jakob disease and fatal familial insomnia. *Clin Lab Med* 2003; 23: 43–64. DOI: 10.1016/S0272-2712(02)00065-3. PMID: 12733424.
15. Guerreiro R.J., Vaskov T., Crews C. et al. A case of dementia with PRNP D178Ncis-129M and no insomnia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010; 23: 415–417. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181ae3a76. PMID: 19571725.
16. Krasnianski A., Juan P.S., Ponto C. et al. A proposal of new diagnostic pathway for fatal familial insomnia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 5: 654–659. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305978. PMID: 24249784.
17. Krasnianski A., Bartl M., Sanchez Juan P. et al. Fatal familial insomnia: clinical features and early identification. *Ann Neurol* 2008; 63: 658–661. DOI: 10.1002/ana.21358. PMID: 18360821.
18. Collins S., McLean C.A., Masters C.L. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 387–397. DOI: 10.1054/jocn.2001.0919. PMID: 11535002.
19. Wu L.-Y., Zhan S.-Q., Huang Z.-Y. et al. Expert consensus on clinical diagnostic criteria for fatal familial insomnia. *Chin Med J* 2018; 131: 1613–1617. DOI: 10.4103/0366-6999.235115. PMID: 29941716.
20. Ibrahim R.B., Liu C., Cronin S.M. et al. Drug removal by plasmapheresis: an evidence-based review. *Pharmacotherapy* 2007; 11: 1529–1549. DOI: 10.1592/phco.27.11.1529. PMID: 17963462.
21. Stevens J.M., Levine M.R., Constantino A.E., Motamedi G.K. Case of fatal familial insomnia caused by a d178n mutation with phenotypic similarity to Hashimoto's encephalopathy. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr-2018-225155. DOI: 10.1136/bcr-2018-225155. PMID: 30012679.
22. Jang J.W., Park S.Y., Park Y.H. et al. Symptomatic aggravation after corticosteroid pulse therapy in definite sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with the feature of Hashimoto's encephalopathy. *BMC Neurol* 2014; 14: 179. DOI: 10.1186/s12883-014-0179-y. PMID: 25196053.
23. Voigtländer T., Unterberger U., Touma C. et al. Prominent corticosteroid disturbance in experimental prion disease. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 2723–2730. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04801.x. PMID: 16817875.

## Информация об авторах

**Шпилукова Юлия Александровна** — врач-невролог, аспирант 5-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия  
**Селивёрстов Юрий Александрович** — к.м.н., н.с., врач-невролог научно-консультативного отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия  
**Нужный Евгений Петрович** — м.н.с. 5-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Information about the authors

**Yulia A. Shpiluykova** — neurologist, postgraduate student, 5<sup>th</sup> Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia  
**Yury A. Seliverstov** — PhD (Med.), researcher, Scientific and outpatient department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia  
**Evgeniy P. Nuzhny** — junior researcher, 5<sup>th</sup> Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

# Хирургическое лечение эпилепсии на фоне гамартумы гипоталамуса: клинический случай

Арешкина И.Г.<sup>1</sup>, Дмитренко Д.В.<sup>1</sup>, Дмитренко А.И.<sup>2</sup>, Народова Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича», Красноярск, Россия

*Гамартома гипоталамуса — это врожденное, объемное гетеротопное неопластическое образование межножковой ямки, доброкачественного характера, по морфологической классификации соответствует ганглиоцитомам. У пациентов с гамартомой гипоталамуса нередко наблюдаются геластические приступы и раннее половое созревание. Увеличивающиеся доказательства, подтверждающие роль гипоталамических гамартом как причины геластических приступов и вторичного эпилептогенеза, привели к более частому использованию хирургии в качестве окончательного лечения. Разработано несколько минимально инвазивных процедур, включая нейроэндоскопические подходы и различные стереотаксические методы радио- и лазерной абляции. Каждый из этих методов может привести к уникальным побочным эффектам. Проведен обзор доступных источников отечественной и зарубежной литературы. Представлено описание клинического случая хирургического лечения эпилепсии на фоне гамартумы гипоталамуса.*

**Ключевые слова:** эпилепсия; фармакорезистентная эпилепсия; гамартома гипоталамуса; геластические приступы; хирургия гамартумы гипоталамуса.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: strotskaya1992@mail.ru. Арешкина И.Г.

**Для цитирования:** Арешкина И.Г., Дмитренко Д.В., Дмитренко А.И., Народова Е.А. Хирургическое лечение эпилепсии на фоне гамартумы гипоталамуса: клинический случай. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 96–102.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.13

Поступила 18.06.2020 / Принята в печать 08.10.2020

## Surgical treatment of epilepsy secondary to a hypothalamic hamartoma: a case reports

Irina G. Areshkina<sup>1</sup>, Diana V. Dmitrenko<sup>1</sup>, Alexey I. Dmitrenko<sup>2</sup>, Ekaterina A. Narodova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S. Karpovich, Krasnoyarsk, Russia

*A hypothalamic hamartoma is a benign, congenital, heterotopic, neoplastic space-occupying mass located in the interpeduncular fossa, corresponding to a gangliocytoma according to the morphological classification. Patients with hypothalamic hamartoma often experience gelastic seizures and early puberty. Increasing evidence that hypothalamic hamartomas are the cause of gelastic seizures and secondary epileptogenesis has led to surgery being used more often as a permanent cure. Several minimally invasive procedures have been developed, including neuroendoscopic approaches and various stereotactic techniques in radiofrequency and laser ablation. Each method can lead to its own unique side effects. We conducted a review of the available Russian and international literature. This case report describes the surgical treatment of epilepsy secondary to a hypothalamic hamartoma.*

**Keywords:** epilepsy; drug-resistant epilepsy; hypothalamic hamartoma; gelastic seizures; hypothalamic hamartoma surgery.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 660022, Russia, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1. Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: strotskaya1992@mail.ru. Areshkina I.G.

**For citation:** Areshkina I.G., Dmitrenko D.V., Dmitrenko A.I., Narodova E.A. [Surgical treatment of epilepsy secondary to a hypothalamic hamartoma: a case report]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 96–102. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.13

Received 18.06.2020 / Accepted 08.10.2020



## Введение

Гамартома гипоталамуса (ГГ) — это врожденное, гетеротопное неопластическое образование межжировой ямки между гипофизарной ямкой и мамиллярным телом [1]. По классификации опухолей центральной нервной системы ГГ относится к виду «кисты и опухолевидные образования». Эти поражения встречаются примерно у 1 на 50 000–100 000 человек [2].

ГГ — это объемное образование шаровидной формы, не склонное к экспансивному росту, доброкачественного характера, представляющее собой очаг эктопии различных непропорционально развитых, малодифференцированных элементов ткани. По морфологической классификации ГГ соответствует ганглиоцитомам (доброкачественная опухоль из элементов симпатических нервных ганглиев с низким пролиферативным потенциалом, минимальной ядерной атипией) [3]. ГГ, особенно крупных размеров, механически воздействуют и искажают местную анатомию, включая мамиллярное тело, которое, в свою очередь, может изменить возбудимость гипоталамических сетей [4].

Обычные симптомы пациента с ГГ включают геластические приступы (ГП), раннее половое созревание и задержку психомоторного развития [4, 5]. ГП — это приступы неспровоцированного, неконтролируемого смеха, нередко с сокращением мышц лица. Связь эпилептических приступов смеха с ГГ впервые была диагностирована и описана С.Ф. List и G.G. Gascon в 1958 г. [6, 7]. Приступы насильственного смеха могут сочетаться с вегетативными проявлениями (мидриаз, гиперемия лица, дискомфорт в эпигастрии, недержание мочи), моторными и психическими симптомами [8].

ГП часто начинаются в раннем возрасте, иногда с младенчества, высокой частоты до нескольких раз в день. Постепенно тяжесть заболевания нарастает, могут присоединяться другие типы приступов, развиваются когнитивные и поведенческие нарушения [5]. Геластическая эпилепсия часто является фармакорезистентной и связана с ухудшением когнитивных функций и нарушениями поведения [9–12].

Анатомический анализ показал, что ГГ в области третьего желудочка часто связана с ГП [13], а более крупные поражения характеризуются структурной фокальной или генерализованной эпилепсией [14]. Однако наличие эпилепсии у пациентов с ГГ, скорее всего, взаимосвязано с областью поражения (задний гипоталамус в области мамиллярного тела), а не с площадью поражения [15].

Ткань ГГ по своей природе является эпилептогенной. Эта гипотеза подтверждается результатами стереоэлектронцефалографии (ЭЭГ), указывающими на происхождение эпилептиформной активности внутри гамартумы [16]. Прямая электростимуляция в зоне ГГ может вызывать типичные ГП, также показана гиперперфузия гамартумы на иктальной однофотонной эмиссионной томографии (СПЕКТ) [16–19]. Основываясь на этой гипотезе, эпилептиформная активность формируется внутри ГГ, но может распространяться на окружающие корковые структуры, такие как лобные и височные доли, вызывая вторичные очаги эпилептогенеза. По данным интраоперационных исследований, проведенных с помощью глубоких электродов, показаны независимые эпилептиформные разряды в корковых структурах головного мозга [2].

ЭЭГ-особенности у пациентов с ГГ разнообразны [20]. По данным ЭЭГ у пациентов с ГП выявлены следующие изменения:

- ритмическая эпилептиформная активность  $\alpha$ -,  $\theta$ -диапазонов в лобных отделах с распространением бифронтально и дальнейшим диффузным замедлением;
- ритмическая региональная эпилептиформная активность в височно-лобных регионах с постепенным распространением разряда латерализованно и далее диффузно на фоне появляющегося диффузного замедления;
- ритмическое региональное  $\delta$ -замедление в височно-лобных или в височно-теменных отделах с быстрым распространением латерализованно на соседние отделы полушария;
- ритмическое региональное замедление в лобной области с быстрым распространением бифронтально [21, 22].

Ложная локализация может наблюдаться у пациентов с иктальными изменениями, что ограничивает полезность ЭЭГ при ГГ [23, 24].

В настоящее время основными методами диагностики ГГ являются компьютерная и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. На МРТ гамартома определяется как гипоинтенсивный очаг поражения в T1-режиме и переменный гиперинтенсивный в T2-режиме [8].

Большинство случаев ГП, связанных с ГГ, сопровождаются резистентностью к противоэпилептической терапии [25], в этом случае требуется хирургическое лечение ГГ [26].

Представляем клинический случай хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии у пациентки с ГГ.

## Описание клинического случая

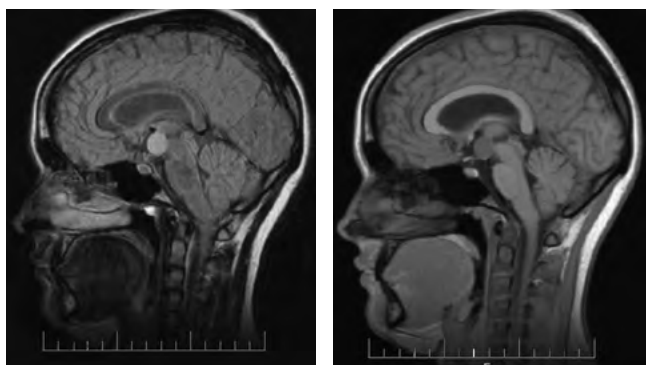
В 2012 г. в Неврологический центр Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого обратилась пациентка И., 19 лет с жалобами на приступы насильственного смеха, сопровождающиеся напряжением конечностей, преимущественно кистей, на фоне сохранного сознания; приступы резкого необоснованного изменения настроения с агрессией, психомоторным возбуждением. Частота ГП варьировала от 15 до 20 раз в сутки.

Из анамнеза известно, что раннее психомоторное развитие соответствовало возрасту. В 2 года появились резкие перепады настроения, нарушения поведения. В 9 лет родители пациентки обратили внимание на эпизоды насильственного смеха.

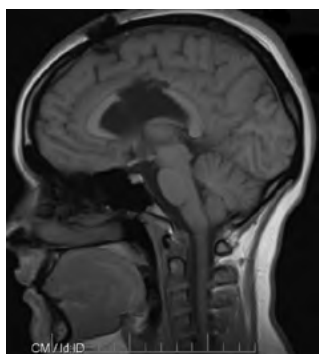
При обследовании по данным нейровизуализации выявлена гамартома гипоталамуса (рис. 1).

По данным видеомониторинга ЭЭГ после депривации сна (2012 г.) зарегистрирована иктальная региональная эпилептиформная активность в височно-центральной области правого полушария головного мозга с постепенным диффузным распространением разряда. Клинически зарегистрирован ГП на фоне сохранного сознания с коротким жестикоуляционным движением в кисти.

В 2005 г. пациентка впервые была проконсультирована на нейрохирургом: оперативное лечение не показано. Проводилась терапия противоэпилептическими препаратами: карбамазепин, топирамат, клоназепам, леве-



**Рис. 1.** МРТ головного мозга пациентки И.: гамартома гипоталамуса  
**Fig. 1.** Brain MRI of patient I.: hypothalamic hamartoma



**Рис. 2.** МРТ головного мозга пациентки И. после резекции ГГ  
**Fig. 2.** Brain MRI of the patient I. after hypothalamic hamartoma resection

тирацетам, ламотриджин, вальпроевая кислота, лакосамид в моно- и политерапии. Однако частота и тяжесть эпилептических приступов на протяжении заболевания нарастала. Приступы насильственного смеха или плача регистрировались до 10–15 раз в сутки, сопровождались тоническими судорогами конечностей, преимущественно кистей на фоне сохранного или нарушенного сознания, периодически сопровождались мочеиспусканием, постприступной сонливостью. А также регистрировалась эмоциональная лабильность, агрессивность, ожирение I степени тяжести, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи.

Учитывая частые серийные эпилептические приступы, отсутствие клинического эффекта на фоне моно- и политерапии противозэпилептическими препаратами 1-й и 2-й очереди выбора, «новыми» противозэпилептическими препаратами, фармакорезистентность эпилепсии, проведена повторная консультация нейрохирурга с решением вопроса о хирургическом лечении эпилепсии.

В 2013 г. проведена резекция ГГ с достижением ремиссии эпилептических приступов. Однако после оперативного лечения по данным нейропсихологического тестирования у пациентки зарегистрирован амнестический синдром средней степени тяжести, тревожно-субдепрессивный синдром. Родители девушки отмечали быструю утомляемость, выраженную медлительность, затруднение при принятии решений, выполнении простых навыков самообслуживания: выборе одежды соответственно ситуации и погоде, пришивании пуговицы, приготовлении еды.

В анамнезе: ремиссия эпилептических приступов с 2013 г. При нейровизуализации после оперативного вмешательства выявлены рубцово-атрофические изменения по ходу оперативного доступа в лобных долях, мозолистом теле.

По данным видеоЭЭГ-мониторинга: интериктальная эпилептиформная активность и иктальные паттерны не зарегистрированы.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность резекции ГГ с достижением ремиссии эпилептических приступов и улучшением качества жизни пациентки. Однако в постоперационном периоде у пациентки отмечаются когнитивные нарушения.

## Обсуждение

У 32% пациентов с ГП выявляется ГГ. Дебют эпилептических синдромов, ассоциированных с ГП, варьирует в широком возрастном интервале: от 1-х суток жизни до 16 лет [21].

Хирургическое лечение ГГ необходимо, если медикаментозная терапия эпилепсии неэффективна [27, 28], и позволяет добиться длительной ремиссии эпилептических приступов, уменьшить поведенческие и когнитивные нарушения [29].

Хирургические подходы использовались при лечении ГГ с 1960-х гг. [30]. Со временем менялось отношение к хирургическому лечению ГГ. Так, до середины 1990-х гг. существовал страх проведения резекций ГГ из-за ее расположения, с вероятностью повреждения гипоталамуса и возникновения серьезных осложнений или смерти пациента [31].

Целью хирургического лечения является либо полная резекция ГГ, либо отделение от гипоталамуса и мамиллярных тел [19]. Полная резекция не всегда возможна, особенно у лиц с поражениями большого размера, и фактически неполной резекции может быть достаточно для прекращения эпилептических приступов [19, 32, 33]. Это говорит о том, что разъединение может быть более важным, чем резекция. Связь между мамиллоталамическим трактом, передним ядром таламуса и передней поясной извилиной вовлечена как в процесс физиологического смеха, так и в ГП и, следовательно, служит целью для хирургического разделения [34, 35].

Существует несколько подходов к хирургии ГГ [36]. Сравнение используемых методов хирургического лечения ГГ представлено в таблице.

С другой стороны, стереотаксическая радиохирургия зарекомендовала себя как эффективный метод лечения геластической эпилепсии в сочетании с ГГ. Цель всех электростимулирующих хирургических вмешательств — усиление тормозных процессов в отдельных мозговых структурах, которые оказывают ингибирующее влияние на возникновение, распространение и генерализацию эпилептических разрядов [49]. Близость расположения зрительного тракта и хиазмы, плохое разграничение измененной ткани от ткани гипоталамуса являются основными проблемами во время планирования лечения [50]. Другой проблемой этого метода является его отсроченный эффект, поскольку приступы начинают уменьшаться примерно через 6 мес после лечения у большинства пациентов [51]. Риск когнитивных

## Хирургические методы лечения эпилепсии на фоне ГТ Surgical treatment methods for epilepsy secondary to a hypothalamic hamartoma

Методы хирургического лечения Surgical treatment methods	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
Прямая резекция Direct resection	<p>Длительная ремиссия эпилептических приступов.</p> <p>Уменьшение ГП в 52% случаев или снижение частоты приступов более чем на 90% в 24–35% случаях. Улучшение поведения и когнитивных функций</p> <p>Long-term remission in epileptic seizures. Reduction in gelastic seizures in 52% of cases or a &gt;90% reduction in seizure frequency in 24–35% of cases.</p> <p>Improved behavior and cognitive function</p>	<p>Высокая частота нежелательных реакций: очаговые неврологические нарушения: преходящий гемипарез, когнитивные нарушения, снижение памяти (8–14%), летальный исход, повреждение гипоталамуса. Эндокринные нарушения, включая гипотиреоз, сахарный диабет и гиперфагию</p> <p>High frequency of adverse reactions: focal neurological disorders, including transient hemiparesis, cognitive impairment, memory loss (8–14%), mortality, hypothalamic damage. Endocrine disorders, including hypothyroidism, diabetes insipidus, and hyperphagia</p>
Эндоскопическая резекция Endoscopic resection	<p>Доступ через отверстие Монро, без повреждения свода мозга. Время восстановления после операции меньше, чем при прямой резекции. Свобода от эпилептических приступов у половины пациентов.</p> <p>У 2/3 пациентов снижение частоты эпилептических приступов более чем 90%</p> <p>Access through the interventricular foramen, with no damage to the fornix. Recovery time after surgery is shorter than for direct resection. Resolution of epileptic seizures in half of the patients.</p> <p>The frequency of epileptic seizures decreased by more than 90% in 2/3 of patients</p>	<p>Меньшая вероятность полной резекции. Аналогичная частота побочных эффектов по сравнению с методами открытой резекции ГТ: кратковременное нарушение памяти; транзиторная гемиплегия; мелкие инфаркты таламуса</p> <p>Less likelihood of complete resection. Similar frequency of side effects as compared to open resection: short-term memory loss, transient hemiplegia, small thalamic infarcts</p>
Гамма-нож Gamma Knife	<p>Большой опыт работы. Неинвазивный метод. Более высокая предельная доза коррелирует с лучшим контролем эпилептических приступов. У 60% пациентов снижение частоты эпилептических приступов.</p> <p>У 30% пациентов улучшилось поведение. В 24–37% случаев — прекращение эпилептических приступов при наблюдении пациента более 3 лет. Около 59% пациентов имели значительное улучшение поведения и когнитивных функций. Хороший профиль безопасности</p> <p>Significant track record. Non-invasive method. A higher maximum dose correlates with better control of epileptic seizures. Reduction in the frequency of epileptic seizures in 60% of patients. Behavior improved in 30% of patients. Resolution of epileptic seizures in 24–37% of cases, during &gt;3 years of patient follow-up.</p> <p>Significant improvement in behavior and cognitive function in about 59% of patients. Good safety profile</p>	<p>Отсроченное начало действия по сравнению с оперативными методами. Могут быть транзиторные побочные эффекты: учащение эпилептических приступов и пойкилотермия</p> <p>Delayed effect when compared to surgical methods.</p> <p>There may be transient side effects, such as increased frequency of epileptic seizures and poikilothermy</p>
Стереотаксическая радиохирургия Stereotactic radiosurgery	<p>Минимально инвазивный метод. Эффективность в виде снижения частоты или достижения свободы от эпилептических приступов, аналогичная использованию гамма-ножа, и сопоставимая с оперативными методами. Низкий риск когнитивных нарушений и снижения памяти</p> <p>Minimally invasive method. Comparable efficacy to Gamma Knife and surgical methods in reducing the frequency or completely resolving epileptic seizures. Low risk of cognitive impairment and memory loss</p>	<p>Огорченный эффект. Близость зрительного тракта и хиазмы. Плохое разграничение измененной ткани и ткани гипоталамуса.</p> <p>В редких случаях — нарушение памяти</p> <p>Delayed effect. Proximity to the optic tract and chiasm. Poor differentiation between the affected tissue and hypothalamic tissue. Memory impairment in rare cases</p>
Стереотаксическая лазерная абляция Stereotactic laser ablation	<p>Общий показатель свободы от эпилептических приступов — 86%.</p> <p>Нет значительных неврологических нарушений</p> <p>The overall rate of epileptic seizures resolution is 86%. No significant neurological impairments</p>	<p>Недостаточно данных об эффективности и безопасности. В единичных случаях значительное ухудшение памяти</p> <p>Insufficient data on efficacy and safety. Significant memory impairment in isolated cases</p>
Фокальная кортиэктомия и каллосотомия Focal corticectomy and callosotomy	<p>Положительное влияние на память и поведение, качество жизни.</p> <p>Снижение частоты приступов в отдаленном периоде более чем на 50%</p> <p>Positive effect on memory, behavior, and quality of life.</p> <p>A long-term reduction in seizure frequency by over 50%</p>	<p>Ограниченный опыт применения метода. Полный контроль за эпилептическими приступами не достигнут ни у одного пациента</p> <p>Limited experience with this method. Epileptic seizures did not completely resolve in any of the patients</p>

Недостаточно эффективны  
Insufficiently effective

нарушений и снижения памяти после стереотаксической радиохирургии ниже по сравнению с резекцией ГГ [31].

Другие методы хирургического лечения: фокальная кортикэктомия и каллозотомия недостаточно эффективны для пациентов с ГГ [5].

В настоящее время недостаточно данных об эффективности применения у пациентов с ГГ немедикаментозных методов лечения ГП, таких как транскраниальная магнитная стимуляция и транскраниальная микрополяризация [52].

Хирургическое удаление ГГ для лечения эпилепсии имеет ограниченный успех и высокую частоту осложнений. С точки зрения контроля ГП лучшие хирургические результаты были получены при прямой резекции гамартомы.

Общий показатель успешности лечения или уменьшения после резекции ГГ приступов, вызывающих ГП, составляет около 52% [37]. Летальность при резекции ГГ выше у взрослых пациентов в сравнении с детьми. Другие осложнения, такие как инсульт, встречаются одинаково часто как у взрослых, так и у детей. Тем не менее резекция ГГ в более раннем возрасте вызывает меньше осложнений и дает больше шансов на достижение ремиссии эпилептических приступов [38]. На исход нейрохирургического лечения влияют возможность полной резекции ГГ, ее размер, связь ГГ с третьим желудочком и способность полностью визуализировать опухоль.

В связи с возможным развитием осложнений после открытой операции на головном мозге был разработан метод эндоскопической резекции, однако и он связан со значительным риском (таблица). К осложнениям данного метода относят кратковременное нарушение памяти и мелкие инфаркты таламуса. У.Т. Ng и соавт. (2011) пришли к выводу, что эндоскопический подход является безопасным и эффективным методом лечения ГП [39, 40]. Более молодой

возраст, более короткая продолжительность эпилепсии, меньшие по размеру гамартомы и 100% резекция были факторами, связанными со свободой от эпилептических приступов [41]. Доступ к ГГ через отверстие Монро и отсутствие повреждения свода мозга является преимуществом эндоскопической резекции по сравнению с открытым доступом [42].

Большинство исследований подтвердили эффективность гамма-ножа в снижении частоты приступов и улучшении поведения и когнитивных функций без серьезных неврологических нарушений [32, 41, 43–45]. Точный механизм, с помощью которого гамма-нож влияет на ГГ, изучен недостаточно, предполагаются неразрушающая нейромодуляция и индукция нейропластичности головного мозга [46]. По сравнению с интерстициальной радиохирургией гамма-нож связан с лучшим контролем и точностью захвата с точки зрения определения карты дозиметрического контура [47, 48].

## Заключение

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике ганглиоцитом, на сегодняшний день ГГ остается одной из самых трудно диагностируемых опухолей. Хирургическое лечение эпилепсии у пациентов с ГГ связано с высоким риском постоперационных нейроэндокринных нарушений, снижением памяти и эффективно только у половины пациентов. Представленный клинический случай показывает необходимость проведения точной дифференциальной диагностики с целью раннего выявления причины симптоматической эпилепсии и определения тактики лечения пациентов.

Таким образом, для пациентов с эпилепсией на фоне ГГ необходимо совместное ведение с нейрохирургами с целью определения необходимости и возможности своевременного хирургического лечения или подбора адекватной противосудорожной терапии.

## Список литературы

1. Osborn A.G. Diagnostic Neuroradiology. St. Louis; 1994.
2. Nguyen D., Singh S., Zaatreh M. et al. Hypothalamic hamartomas: seven cases and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 246–258. DOI: 10.1016/s1525-5050(03)00086-6. PMID: 12791326.
3. Susheela S.P., Revannasiddaiah S., Mallarajapatna G.J., Basavalingaiah A. Robotic-arm stereotactic radiosurgery as a definitive treatment for gelastic epilepsy associated with hypothalamic hamartoma. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2013200538. DOI: 10.1136/bcr-2013-200538. PMID: 24027254.
4. Striano S., Santulli L., Ianniciello M. et al. The gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome: facts, hypotheses, and perspectives. *Epilepsy Behav* 2012; 24: 7–13. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.02.013. PMID: 22503469.
5. Cascino G.D., Andermann F., Berkovic S.F. et al. Gelastic seizures and hypothalamic hamartomas: evaluation of patients undergoing chronic intracranial EEG monitoring and outcome of surgical treatment. *Neurology* 1993; 43: 747–750. DOI: 10.1212/wnl.43.4.747. PMID: 8469334.
6. List C.F., Dowman C.E., Bagchi B.K., Bebin J. Posterior hypothalamic hamartomas and gangliogliomas causing precocious puberty. *Neurology* 1958; 8: 164–174. DOI: 10.1212/wnl.8.3.164. PMID: 13517481.
7. Gascon G.G., Lombroso C.T. Epileptic (gelastic) laughter. *Epilepsia* 1971; 12: 63–76. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1971.tb03916.x. PMID: 5282883.
8. Palmi A., Chandler C., Andermann F., Costa Da Costa J. et al. Resection of the lesion in patients with hypothalamic hamartoma and catastrophic epilepsy. *Neurology* 2002; 58: 1338–1347. DOI: 10.1212/wnl.58.9.1338. PMID: 12011278.
9. Arzimanoglou A.A., Hirsch E., Aicardi J. Hypothalamic hamartoma and epilepsy in children: illustrative cases of possible evolutions. *Epileptic Disord* 2003; 5: 187–199. PMID: 14975787.
10. Scholly J., Staack A.M., Kahane P. et al. Hypothalamic hamartoma: epileptogenesis beyond the lesion? *Epilepsia* 2017; 58: 32–40. DOI: 10.1111/epi.13755. PMID: 28591482.

## References

1. Osborn A.G. Diagnostic Neuroradiology. St. Louis; 1994.
2. Nguyen D., Singh S., Zaatreh M. et al. Hypothalamic hamartomas: seven cases and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 246–258. DOI: 10.1016/s1525-5050(03)00086-6. PMID: 12791326.
3. Susheela S.P., Revannasiddaiah S., Mallarajapatna G.J., Basavalingaiah A. Robotic-arm stereotactic radiosurgery as a definitive treatment for gelastic epilepsy associated with hypothalamic hamartoma. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2013200538. DOI: 10.1136/bcr-2013-200538. PMID: 24027254.
4. Striano S., Santulli L., Ianniciello M. et al. The gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome: facts, hypotheses, and perspectives. *Epilepsy Behav* 2012; 24: 7–13. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.02.013. PMID: 22503469.
5. Cascino G.D., Andermann F., Berkovic S.F. et al. Gelastic seizures and hypothalamic hamartomas: evaluation of patients undergoing chronic intracranial EEG monitoring and outcome of surgical treatment. *Neurology* 1993; 43: 747–750. DOI: 10.1212/wnl.43.4.747. PMID: 8469334.
6. List C.F., Dowman C.E., Bagchi B.K., Bebin J. Posterior hypothalamic hamartomas and gangliogliomas causing precocious puberty. *Neurology* 1958; 8: 164–174. DOI: 10.1212/wnl.8.3.164. PMID: 13517481.
7. Gascon G.G., Lombroso C.T. Epileptic (gelastic) laughter. *Epilepsia* 1971; 12: 63–76. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1971.tb03916.x. PMID: 5282883.
8. Palmi A., Chandler C., Andermann F., Costa Da Costa J. et al. Resection of the lesion in patients with hypothalamic hamartoma and catastrophic epilepsy. *Neurology* 2002; 58: 1338–1347. DOI: 10.1212/wnl.58.9.1338. PMID: 12011278.
9. Arzimanoglou A.A., Hirsch E., Aicardi J. Hypothalamic hamartoma and epilepsy in children: illustrative cases of possible evolutions. *Epileptic Disord* 2003; 5: 187–199. PMID: 14975787.
10. Scholly J., Staack A.M., Kahane P. et al. Hypothalamic hamartoma: epileptogenesis beyond the lesion? *Epilepsia* 2017; 58: 32–40. DOI: 10.1111/epi.13755. PMID: 28591482.

11. Killeen Z., Bunch R., Kerrigan J.F. Psychiatric comorbidity with hypothalamic hamartoma: systematic review for predictive clinical features. *Epilepsy Behav* 2017; 73: 126–130. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.05.019. PMID: 28636978.
12. Gosavi T.D., Walker M.C. A case of pure gelastic seizures due to hypothalamic hamartoma with a benign course. *Epilepsy Behav Case Rep* 2017; 8: 111–113. DOI: 10.1016/j.ebcr.2017.06.004. PMID: 29085777.
13. Arita K., Ikawa F., Kurisu K. et al. The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma. *J Neurosurg* 1999; 91: 212–220. DOI: 10.3171/jns.1999.91.2.0212. PMID: 10433309.
14. Freeman J.L., Harvey A.S., Rosenfeld J.V. et al. Generalized epilepsy in hypothalamic hamartoma: evolution and postoperative resolution. *Neurology* 2003; 60: 762–767. DOI: 10.1212/01.wnl.0000049457.05670.7d. PMID: 12629230.
15. Castro L.H., Ferreira L.K., Teles L.R. et al. Epilepsy syndromes associated with hypothalamic hamartoma. *Seizure* 2007; 16: 50–58. DOI: 10.1016/j.seizure.2006.10.008. PMID: 17157037.
16. Kuzniecky R., Guthrie B., Mountz J. et al. Intrinsic epileptogenesis of hypothalamic hamartomas in gelastic epilepsy. *Ann Neurol* 1997; 42: 60–67. DOI: 10.1002/ana.410420111. PMID: 9225686.
17. Bajorek J.G., Lee R.J., Lomax P. Neuropeptides: a role as endogenous mediators or modulators of epileptic phenomena. *Ann Neurol* 1984; 16: 31–38. DOI: 10.1002/ana.410160707. PMID: 6095740.
18. Munari C., Kahane P., Francione S. et al. Role of the hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 95: 154–160. DOI: 10.1016/0013-4694(95)00063-5. PMID: 7555906.
19. Freeman J.L., Coleman L.T., Wellard R.M. et al. MR imaging and spectroscopic study of epileptogenic hypothalamic hamartomas: analysis of 72 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 450–462. PMID: 15037472.
20. Troester M., Haine-Schlagel R., Ng Y.T. et al. EEG and video-EEG seizure monitoring has limited utility in patients with hypothalamic hamartoma and epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 1137–1143. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03095.x. PMID: 21569021.
21. Миронов М.Б., Иванова И.В., Мухин К.Ю. Геластические приступы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2014; 6(3): 20–29.
22. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Дорофеева М.Ю. и др. Геластические приступы при туберозном склерозе. *Русский журнал детской неврологии* 2014; 9 (2): 50–54.
23. Khawaja A.M., DeWolfe J.L., Miller D.W., Szaflarski J.P. New-onset refractory status epilepticus (NORSE)—the potential role for immunotherapy. *Epilepsy Behav* 2015; 47: 17–23. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.04.054. PMID: 26010959.
24. Khawaja A.M., Wang G., Cutter G.R., Szaflarski J.P. Continuous electroencephalography (cEEG) monitoring and outcomes of critically ill patients. *Med Sci Monit* 2017; 23: 649–658. DOI: 10.12659/msm.900826. PMID: 28160596.
25. Waldau B., McLendon R.E., Fuchs H.E. et al. Few isolated neurons in hypothalamic hamartomas may cause gelastic seizures. *Pediatr Neurosurg* 2009; 45: 225–229. DOI: 10.1159/000224620. PMID: 19521137.
26. Singh S., Garge S. Agenesis of the corpus callosum. *J Pediatr Neurosci* 2010; 5: 83–85. DOI: 10.4103/1817-1745.66662. PMID: 21042520.
27. Berkovic S.F., Arzimanoglou A., Kuzniecky R. et al. Hypothalamic hamartoma and seizures: a treatable epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2003; 44: 969–973. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.59102.x. PMID: 12823582.
28. Mahachoklertwattana P., Kaplan S.L., Grumbach M.M. The luteinizing hormone-releasing hormone-secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: natural history. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 118–124. DOI: 10.1210/jcem.77.1.8325933. PMID: 8325933.
29. Striano S., Meo R., Bilo L. et al. Gelastic epilepsy: symptomatic and cryptogenic cases. *Epilepsia* 1999; 40: 294–302. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00707.x. PMID: 10080508.
30. Arita K., Kurisu K., Iida K. et al. Subsidence of seizure induced by stereotactic radiation in a patient with hypothalamic hamartoma. Case report. *J Neurosurg* 1998; 89: 645–648. DOI: 10.3171/jns.1998.89.4.0645. PMID: 9761061.
31. Likavec A.M., Dickerman R.D., Heiss J.D., Liow K. Retrospective analysis of surgical treatment outcomes for gelastic seizures: a review of the literature. *Seizure* 2000; 9: 204–207. DOI: 10.1053/seiz.1999.0352. PMID: 10775517.
32. Mathieu D., Kondziolka D., Niranjan A. et al. Gamma knife radiosurgery for refractory epilepsy caused by hypothalamic hamartomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006; 84: 82–87. DOI: 10.1159/000094036. PMID: 16790990.
33. Freeman J.L., Harvey A.S., Rosenfeld J.V. et al. Generalized epilepsy in hypothalamic hamartoma: evolution and postoperative resolution. *Neurology* 2003; 60: 762–767. DOI: 10.1212/01.wnl.0000049457.05670.7d. PMID: 12629230.
34. Arroyo S., Lesser R.P., Gordon B. et al. Mirth, laughter and gelastic seizures. *Brain* 1993; 116: 757–780. DOI: 10.1093/brain/116.4.757. PMID: 8353707.
35. Frattali C.M., Liow K., Craig G.H. et al. Cognitive deficits in children with gelastic seizures and hypothalamic hamartoma. *Neurology* 2001; 57: 43–46. DOI: 10.1212/wnl.57.1.43. PMID: 11445626.
36. Khawaja A.M., Pati S., Ng Y.T. Management of epilepsy due to hypothalamic hamartomas. *Pediatr Neurol* 2017; 75: 29–42. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.001. PMID: 28886982.
37. Mottolese C., Stan H., Bret P. et al. Hypothalamic hamartoma: the role of surgery in a series of eight patients. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 229–238. DOI: 10.1007/s003810000361. PMID: 11398942.
11. Killeen Z., Bunch R., Kerrigan J.F. Psychiatric comorbidity with hypothalamic hamartoma: systematic review for predictive clinical features. *Epilepsy Behav* 2017; 73: 126–130. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.05.019. PMID: 28636978.
12. Gosavi T.D., Walker M.C. A case of pure gelastic seizures due to hypothalamic hamartoma with a benign course. *Epilepsy Behav Case Rep* 2017; 8: 111–113. DOI: 10.1016/j.ebcr.2017.06.004. PMID: 29085777.
13. Arita K., Ikawa F., Kurisu K. et al. The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma. *J Neurosurg* 1999; 91: 212–220. DOI: 10.3171/jns.1999.91.2.0212. PMID: 10433309.
14. Freeman J.L., Harvey A.S., Rosenfeld J.V. et al. Generalized epilepsy in hypothalamic hamartoma: evolution and postoperative resolution. *Neurology* 2003; 60: 762–767. DOI: 10.1212/01.wnl.0000049457.05670.7d. PMID: 12629230.
15. Castro L.H., Ferreira L.K., Teles L.R. et al. Epilepsy syndromes associated with hypothalamic hamartoma. *Seizure* 2007; 16: 50–58. DOI: 10.1016/j.seizure.2006.10.008. PMID: 17157037.
16. Kuzniecky R., Guthrie B., Mountz J. et al. Intrinsic epileptogenesis of hypothalamic hamartomas in gelastic epilepsy. *Ann Neurol* 1997; 42: 60–67. DOI: 10.1002/ana.410420111. PMID: 9225686.
17. Bajorek J.G., Lee R.J., Lomax P. Neuropeptides: a role as endogenous mediators or modulators of epileptic phenomena. *Ann Neurol* 1984; 16: 31–38. DOI: 10.1002/ana.410160707. PMID: 6095740.
18. Munari C., Kahane P., Francione S. et al. Role of the hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 95: 154–160. DOI: 10.1016/0013-4694(95)00063-5. PMID: 7555906.
19. Freeman J.L., Coleman L.T., Wellard R.M. et al. MR imaging and spectroscopic study of epileptogenic hypothalamic hamartomas: analysis of 72 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 450–462. PMID: 15037472.
20. Troester M., Haine-Schlagel R., Ng Y.T. et al. EEG and video-EEG seizure monitoring has limited utility in patients with hypothalamic hamartoma and epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 1137–1143. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03095.x. PMID: 21569021.
21. Mironov M.B., Ivanova I.V., Mukhin K.Yu. [Gelasticheskie приступы]. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2014; 6(3): 20–29. (In Russ.)
22. Mironov M.B., Mukhin K.Yu., Dorofeeva M.Yu. et al. [Gelasticheskie приступы при туберозном склерозе]. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* 2014; 9 (2): 50–54. (In Russ.)
23. Khawaja A.M., DeWolfe J.L., Miller D.W., Szaflarski J.P. New-onset refractory status epilepticus (NORSE)—the potential role for immunotherapy. *Epilepsy Behav* 2015; 47: 17–23. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.04.054. PMID: 26010959.
24. Khawaja A.M., Wang G., Cutter G.R., Szaflarski J.P. Continuous electroencephalography (cEEG) monitoring and outcomes of critically ill patients. *Med Sci Monit* 2017; 23: 649–658. DOI: 10.12659/msm.900826. PMID: 28160596.
25. Waldau B., McLendon R.E., Fuchs H.E. et al. Few isolated neurons in hypothalamic hamartomas may cause gelastic seizures. *Pediatr Neurosurg* 2009; 45: 225–229. DOI: 10.1159/000224620. PMID: 19521137.
26. Singh S., Garge S. Agenesis of the corpus callosum. *J Pediatr Neurosci* 2010; 5: 83–85. DOI: 10.4103/1817-1745.66662. PMID: 21042520.
27. Berkovic S.F., Arzimanoglou A., Kuzniecky R. et al. Hypothalamic hamartoma and seizures: a treatable epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2003; 44: 969–973. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.59102.x. PMID: 12823582.
28. Mahachoklertwattana P., Kaplan S.L., Grumbach M.M. The luteinizing hormone-releasing hormone-secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: natural history. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 118–124. DOI: 10.1210/jcem.77.1.8325933. PMID: 8325933.
29. Striano S., Meo R., Bilo L. et al. Gelastic epilepsy: symptomatic and cryptogenic cases. *Epilepsia* 1999; 40: 294–302. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00707.x. PMID: 10080508.
30. Arita K., Kurisu K., Iida K. et al. Subsidence of seizure induced by stereotactic radiation in a patient with hypothalamic hamartoma. Case report. *J Neurosurg* 1998; 89: 645–648. DOI: 10.3171/jns.1998.89.4.0645. PMID: 9761061.
31. Likavec A.M., Dickerman R.D., Heiss J.D., Liow K. Retrospective analysis of surgical treatment outcomes for gelastic seizures: a review of the literature. *Seizure* 2000; 9: 204–207. DOI: 10.1053/seiz.1999.0352. PMID: 10775517.
32. Mathieu D., Kondziolka D., Niranjan A. et al. Gamma knife radiosurgery for refractory epilepsy caused by hypothalamic hamartomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006; 84: 82–87. DOI: 10.1159/000094036. PMID: 16790990.
33. Freeman J.L., Harvey A.S., Rosenfeld J.V. et al. Generalized epilepsy in hypothalamic hamartoma: evolution and postoperative resolution. *Neurology* 2003; 60: 762–767. DOI: 10.1212/01.wnl.0000049457.05670.7d. PMID: 12629230.
34. Arroyo S., Lesser R.P., Gordon B. et al. Mirth, laughter and gelastic seizures. *Brain* 1993; 116: 757–780. DOI: 10.1093/brain/116.4.757. PMID: 8353707.
35. Frattali C.M., Liow K., Craig G.H. et al. Cognitive deficits in children with gelastic seizures and hypothalamic hamartoma. *Neurology* 2001; 57: 43–46. DOI: 10.1212/wnl.57.1.43. PMID: 11445626.
36. Khawaja A.M., Pati S., Ng Y.T. Management of epilepsy due to hypothalamic hamartomas. *Pediatr Neurol* 2017; 75: 29–42. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.001. PMID: 28886982.
37. Mottolese C., Stan H., Bret P. et al. Hypothalamic hamartoma: the role of surgery in a series of eight patients. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 229–238. DOI: 10.1007/s003810000361. PMID: 11398942.

38. Rosenfeld J.V. The evolution of treatment for hypothalamic hamartoma: a personal odyssey. *Neurosurg Focus* 2011; 30: E1. DOI: 10.3171/2010.11.focus10244. PMID: 21374829.

39. Ng Y.T., Rekatte H.L., Prenger E.C. et al. Transcallosal resection of hypothalamic hamartoma for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1192–1202. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00516.x. PMID: 16886983.

40. Ng Y.T., Hastriter E.V., Wethe J. et al. Surgical resection of hypothalamic hamartomas for severe behavioral symptoms. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 75–78. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.10.027. PMID: 21130692.

41. Drees C., Chapman K., Prenger E. et al. Seizure outcome and complications following hypothalamic hamartoma treatment in adults: endoscopic, open, and Gamma Knife procedures. *J Neurosurg* 2012; 117: 255–261. DOI: 10.3171/2012.5.JNS112256. PMID: 22680243.

42. Ng Y.T., Rekatte H.L., Prenger E.C. et al. Endoscopic resection of hypothalamic hamartoma for refractory symptomatic epilepsy. *Neurology* 2008; 70: 1543–1548. DOI: 10.1212/01.wnl.0000310644.40767.aa. PMID: 18427070.

43. Dunoyer C., Ragheb J., Resnick T. et al. The use of stereotactic radiosurgery to treat intractable childhood partial epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 292–300. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.06501.x. PMID: 11906515.

44. Barajas M.A., Ramirez-Guzman M.G., Rodriguez-Vazquez C. et al. Gamma Knife surgery for hypothalamic hamartomas accompanied by medically intractable epilepsy and precocious puberty: experience in Mexico. *J Neurosurg* 2005; 102: 53–55. DOI: 10.3171/jns.2005.102.s\_supplement.0053. PMID: 15662781.

45. Shim K.W., Chang J.H., Park Y.G. et al. Treatment modality for intractable epilepsy in hypothalamic hamartomatous lesions. *Neurosurgery* 2008; 62: 847–856. DOI: 10.1227/01.neu.0000318170.82719.7c. PMID: 18496191.

46. Regis J., Bartolomei F., Hayashi M., Chauvel P. Gamma Knife surgery, a neuromodulation therapy in epilepsy surgery! *Acta Neurochir Suppl* 2002; 84: 37–47. DOI: 10.1007/978-3-7091-6117-3\_4. PMID: 12379003.

47. Regis J., Scavarda D., Tamura M. et al. Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 881–895. DOI: 10.1007/s00381-006-0139-y. PMID: 16807727.

48. Regis J., Scavarda D., Tamura M. et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Semin Pediatr Neurol* 2007; 14: 73–79. DOI: 10.1016/j.spen.2007.03.005. PMID: 17544950.

49. Rekatte H.L., Feiz-Erfan I., Ng Y.T. et al. Endoscopic surgery for hypothalamic hamartomas causing medically refractory gelastic epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 874–880. DOI: 10.1007/s00381-006-0125-4. PMID: 16770620.

50. Берснев В.П., Карашуров С.Е., Дарвиш А.И. и др. Электростимуляция как метод лечения эпилепсии. *Материалы 4-й международной конференции нейрохирургов и невропатологов*. Хабаровск; 2004: 354–361.

51. Romanelli P., Muacevic A., Striano S. Radiosurgery for hypothalamic hamartomas. *Neurosurg Focus* 2008; 24: E9. DOI: 10.3171/FOC/2008/24/5/E9. PMID: 18447748.

52. Михайлов В.А., Дружинин А.К., Шова Н.И., Корсакова Е.А. Эпилепсия с генетическими приступами и гамартома гипоталамуса (описание редкого клинического наблюдения). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2017; 9(3): 64–72. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.064-072.

## Информация об авторах

**Аreshкина Ирина Геннадьевна** — ассистент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования; врач невролог Университетской клиники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

**Дмитренко Диана Викторовна** — д.м.н., руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики Университетской клиники; зав. кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

**Дмитренко Алексей Иванович** — врач нейрохирург КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича», Красноярск, Россия

**Народова Екатерина Андреевна** — к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

38. Rosenfeld J.V. The evolution of treatment for hypothalamic hamartoma: a personal odyssey. *Neurosurg Focus* 2011; 30: E1. DOI: 10.3171/2010.11.focus10244. PMID: 21374829.

39. Ng Y.T., Rekatte H.L., Prenger E.C. et al. Transcallosal resection of hypothalamic hamartoma for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1192–1202. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00516.x. PMID: 16886983.

40. Ng Y.T., Hastriter E.V., Wethe J. et al. Surgical resection of hypothalamic hamartomas for severe behavioral symptoms. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 75–78. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.10.027. PMID: 21130692.

41. Drees C., Chapman K., Prenger E. et al. Seizure outcome and complications following hypothalamic hamartoma treatment in adults: endoscopic, open, and Gamma Knife procedures. *J Neurosurg* 2012; 117: 255–261. DOI: 10.3171/2012.5.JNS112256. PMID: 22680243.

42. Ng Y.T., Rekatte H.L., Prenger E.C. et al. Endoscopic resection of hypothalamic hamartoma for refractory symptomatic epilepsy. *Neurology* 2008; 70: 1543–1548. DOI: 10.1212/01.wnl.0000310644.40767.aa. PMID: 18427070.

43. Dunoyer C., Ragheb J., Resnick T. et al. The use of stereotactic radiosurgery to treat intractable childhood partial epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 292–300. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.06501.x. PMID: 11906515.

44. Barajas M.A., Ramirez-Guzman M.G., Rodriguez-Vazquez C. et al. Gamma Knife surgery for hypothalamic hamartomas accompanied by medically intractable epilepsy and precocious puberty: experience in Mexico. *J Neurosurg* 2005; 102: 53–55. DOI: 10.3171/jns.2005.102.s\_supplement.0053. PMID: 15662781.

45. Shim K.W., Chang J.H., Park Y.G. et al. Treatment modality for intractable epilepsy in hypothalamic hamartomatous lesions. *Neurosurgery* 2008; 62: 847–856. DOI: 10.1227/01.neu.0000318170.82719.7c. PMID: 18496191.

46. Regis J., Bartolomei F., Hayashi M., Chauvel P. Gamma Knife surgery, a neuromodulation therapy in epilepsy surgery! *Acta Neurochir Suppl* 2002; 84: 37–47. DOI: 10.1007/978-3-7091-6117-3\_4. PMID: 12379003.

47. Regis J., Scavarda D., Tamura M. et al. Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 881–895. DOI: 10.1007/s00381-006-0139-y. PMID: 16807727.

48. Regis J., Scavarda D., Tamura M. et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Semin Pediatr Neurol* 2007; 14: 73–79. DOI: 10.1016/j.spen.2007.03.005. PMID: 17544950.

49. Rekatte H.L., Feiz-Erfan I., Ng Y.T. et al. Endoscopic surgery for hypothalamic hamartomas causing medically refractory gelastic epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 874–880. DOI: 10.1007/s00381-006-0125-4. PMID: 16770620.

50. Bersnev V.P., Karashurov S.E., Darvish A.I. et al. [Electrical stimulation as a method of treatment of epilepsy]. *Materials of the 4th international conference of neurosurgeons and neuropathologists*. Khabarovsk; 2004: 354–361. (In Russ.)

51. Romanelli P., Muacevic A., Striano S. Radiosurgery for hypothalamic hamartomas. *Neurosurg Focus* 2008; 24: E9. DOI: 10.3171/FOC/2008/24/5/E9. PMID: 18447748.

52. Mikhaylov V.A., Druzhinin A.K., Shova N.I., Korsakova E.A. [Epilepsy with genetic attacks and hamartoma of the hypothalamus (description of a rare clinical observation)]. *Epilepsia i paroksizmal'nyye sostoyaniya* 2017; 9(3): 64–72. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.064-072. (In Russ.)

## Information about the authors

**Irina G. Areshkina** — assistant, Department of medical genetics and clinical neurophysiology, Institute of Postgraduate Education; neurologist, University Hospital, Prof. V.F. Voyno-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

**Diana V. Dmitrenko** — D. Sci. (Med.), Head, Neurological Center for Epileptology, Neurogenetics, University Hospital; Head, Department of medical genetics and clinical neurophysiology, Prof. V.F. Voyno-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

**Alexey I. Dmitrenko** — neurosurgeon, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S. Karpovich, Krasnoyarsk, Russia

**Ekaterina A. Narodova** — PhD (Med.), assistant, Department of nervous diseases with a course of postgraduate education, V.F. Voyno-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia