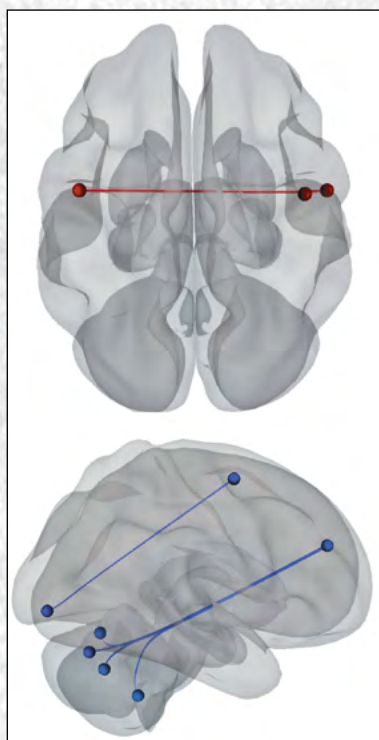


# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Том 15 №2



## **Оригинальные статьи**

---

### ***Клиническая неврология***

- NR2-антитела у пациентов с хронической ишемией мозга
- Аутосомно-рецессивные спастические параличи типов 7 и 76
- 10-летний опыт лечения шейной спондилогенной миелопатии
- Митохондриальная артериопатия как причина диссекции

### ***Экспериментальная неврология***

- Влияние уровня образования на функциональную организацию мозга
- Связь повреждений дофаминовой иннервации стриатума и поведения

## **Научный обзор**

---

- Ангиогенез опухолей головного мозга
- Фармакогеномика ламотриджина

## **Технологии**

---

- Персонализация леводопа-терапии при болезни Паркинсона

## **Клинический разбор**

---

- Стимуляция крылонёбного ганглия
- Спиноцеребеллярная атаксия 6-го типа

## НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:

- Пирадов Михаил Александрович - Председатель Нейрофорума-2021, академик РАН, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии»
- Иллариошкин Сергей Николаевич - Заместитель Председателя Нейрофорума-2021, член-корреспондент РАН, заместитель директора ФГБНУ «Научный центр неврологии»
- Танащян Маринэ Мовсесовна - Заместитель Председателя Нейрофорума-2021, член-корреспондент РАН, заместитель директора ФГБНУ «Научный центр неврологии»

## МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК. Москва, Ленинский просп., 32А



## ТЕМАТИКИ НЕЙРОФОРУМА-2021

- Нейронауки: вызовы современности
- Современные направления диагностики и лечения сосудистых заболеваний мозга
- Нейродегенеративные заболевания: инновации и перспективы
- Нервно-мышечные болезни: актуальные алгоритмы диагностики наследственных и приобретенных полиневропатий
- Достижения отечественной и зарубежной науки в лечении демиелинизирующих заболеваний нервной системы
- Эпилепсия: современные тренды, новая классификация
- Инновации в нейрореабилитации: роботы, виртуальная реальность, интерфейс мозг-компьютер, искусственный интеллект
- Последние достижения эндоскопической нейрохирургии при спинальной и краниальной патологии
- Междисциплинарные проблемы организации и оказания помощи пациентам с хроническими нарушениями сознания
- Новые медицинские технологии в неврологии (генная терапия, подходы к пресимптомной диагностике и др.)

## НЕЙРОФОРУМ-2021

- 2 дня образования
- Более 30 научных заседаний, круглых столов, симпозиумов по наиболее актуальным проблемам нейронаук
- Видеосессии с клиническими разборами
- Конкурс молодых ученых со стендовой секцией и выступлениями победителей
- Междисциплинарные круглые столы с обсуждением вопросов на стыке неврологии, эндокринологии, нейрохирургии, кардиологии, реаниматологии и других специальностей
- Выставка медицинских препаратов и оборудования
- Живое общение

## 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)

Танашиян 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)

Гулеская 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)

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

Мухина И.В. — д.б.н., проф., ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижегород, 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., ФГБНУ Научный центр неврологии (Москва, 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Манвелян О.М. — д.м.н., проф., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитаря 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)

Столяров И.Д. — д.м.н., проф., ФГБНУ «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)

Хаспеклов Л.Г. — д.б.н., 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 15 № 2 2021

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

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

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

Отдел развития и распространения: +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, [www.soveropress.ru](http://www.soveropress.ru)

Адрес редакции: Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7(499) 740-80-79, e-mail: [annaly-nevrologii@neurology.ru](mailto: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. 2 к статье В.Ф. Фокина и соавт. (с. 35).

## 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)

Luikyanov 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)

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

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

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

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

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

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

Suponeva N.A. – D. Sci. (Med.), 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prokopenko S.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Voino-Yasenskiy 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)

Stolyarov I.D. – Prof., D. Sci. (Med.), Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, 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 15 No. 2 2021  
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. 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 2 from the article V.F. Fokin et al. (p. 35).

## В номере:

### Оригинальные статьи

#### Клиническая неврология

Диагностические особенности уровня антител к NR2-пептиду у пациентов с хронической ишемией мозга 5  
*Вознюк И.А., Пономарев Г.В., Харитонова Т.В., Гоголева Е.А., Овдиенко О.А., Сергеева Т.В., Липатова Л.В., Сивакова Н.А., Дамбинова С.А., Скоромец А.А.*  
ГБУ СПб «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, Россия; СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия; ООО «АВА-ПЕТЕР», Клиника «Скандинавия», Санкт-Петербург, Россия; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия; *Emory Decatur Hospital, Decatur, США*

Аутосомно-рецессивные спастические параплегии типов 7 и 76 13  
*Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжкова О.П., Демина Н.А., Шаркова И.В., Поляков А.В.*  
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Шейная спондилогенная миелопатия: 10-летний опыт лечения 21  
*Гуща А.О., Древал М.Д., Юсупова А.Р., Арестов С.О., Петросян Д.В.*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования», Москва, Россия; ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Митохондриальная артериопатия — предполагаемая причина спонтанной диссекции внутренней сонной 29  
и позвоночной артерий  
*Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Чайковская Р.П., Добрынина Л.А., Гулевская Т.С., Губанова М.В., Воронкова А.С., Сухоруков В.С.*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

#### Экспериментальная неврология

Влияние уровня образования на функциональную организацию мозга больных хронической 35  
церебральной ишемией  
*Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танашия М.М.*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Взаимосвязь локализации повреждений дофаминовой иннервации стриатума и их поведенческих 42  
проявлений на 6-гидроксидофамин-индуцированной модели паркинсонизма у крыс  
*Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Ольшанский А.С., Гущина А.С., Ямщикова Н.Г.*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

#### Научный обзор

Некоторые аспекты ангиогенеза опухолей головного мозга 50  
*Франциянц Е.М., Росторгуев Э.Е., Шейко Е.А.*  
ФГБУ «НМИЦ онкологии», Ростов-на-Дону, Россия

Фармакогеномика ламотриджина (обзор литературы) 59  
*Ажигова А.М., Брутян А.Г., Власов П.Н.*  
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия; ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

#### Технологии

Принципы персонализированной медицины и современные фармацевтические технологии в оптимизации 73  
леводопа-терапии болезни Паркинсона  
*Абашмов Д.А., Федотова Е.Ю., Полещук В.В., Андреев М.Н., Трифонова О.П., Лохов П.Г., Иллариошкин С.Н.*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва, Россия

#### Клинический разбор

Стимуляция крылонёбного ганглия при рефрактерной кластерной головной боли: клинический случай 83  
и обзор литературы  
*Джафаров В.М., Дмитриев А.Б., Мойсак Г.И., Рзаев Д.А.*  
ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии», Новосибирск, Россия

Фенотипические особенности российской семьи со спиноцеребеллярной атаксией 6-го типа 89  
из Хабаровского края  
*Проскокова Т.Н., И.Д.В., Сердюк Н.Б., Абрамчычева Н.Ю.*  
ФГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет», Хабаровск, Россия; ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Table of Contents:

### Original articles

#### Clinical neurology

|  |   |
|--|---|
| The diagnostic value of NR2 antibodies level in patients with chronic cerebral ischemia  | 5 |
| <i>Voznyuk I.A., Ponomarev G.V., Kharitonova T.V., Gogoleva E.A., Ovdienko O.A., Sergeeva T.V., Lipatova L.V., Sivakova N.A., Dambinova S.A., Skoromets A.A. St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia; S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; War Veterans' Hospital, St. Petersburg, Russia; St. Elizabeth City Hospital, St. Petersburg, Russia; Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia; AVA-PETER Ltd, «Scandinavia» Clinic, St. Petersburg, Russia; V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia; Emory Decatur Hospital, Decatur, GA, USA</i> |   |

|   |    |
|---|----|
| Autosomal recessive spastic paraplegias types 7 and 76  | 13 |
| <i>Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P., Demina N.A., Sharkova I.V., Polyakov A.V. Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia</i> |    |

|  |    |
|--|----|
| Cervical spondylotic myelopathy: 10 years of treatment experience  | 21 |
| <i>Gushcha A.O., Dreval M.D., Yusupova A.R., Arestov S.O., Petrosyan D.V. Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia; M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia</i> |    |

|   |    |
|---|----|
| Mitochondrial arteriopathy, a suspected cause of spontaneous dissection of the internal carotid and vertebral arteries  | 29 |
| <i>Kalashnikova L.A., Sakharova A.V., Chaykovskaya R.P., Dobrynina L.A., Gulevskaya T.S., Gubanova M.V., Voronkova A.S., Sukhorukov V.S. Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i> |    |

#### Experimental neurology

|  |    |
|--|----|
| The effect of education level on functional brain organization in patients with chronic cerebral ischemia  | 35 |
| <i>Fokin V.F., Ponomareva N.V., Konovalov R.N., Krotchenkova M.V., Medvedev R.B., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i> |    |

|   |    |
|---|----|
| The relationship between the location of a lesion in the striatal dopaminergic innervation and its behavioral manifestation in a 6-hydroxydopamine-induced model of Parkinson's disease in rats | 42 |
| <i>Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Olshansky A.S., Gushchina A.S., Yamshikova N.G. Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i>   |    |

#### Reviews

|   |    |
|---|----|
| Certain aspects of brain tumor angiogenesis   | 50 |
| <i>Frantsiyants E.M., Rostorguev E.E., Sheiko E.A. Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia</i> |    |

|  |    |
|--|----|
| The pharmacogenomics of lamotrigine (a literature review)  | 59 |
| <i>Azhigova A.M., Broutian A.G., Vlasov P.N. Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i> |    |

#### Technologies

|  |    |
|--|----|
| Principles of personalized medicine and modern pharmaceutical technologies to optimize levodopa therapy of Parkinson's disease   | 73 |
| <i>Abaimov D.A., Fedotova E.Yu., Poleshchuk V.V., Andreev M.N., Trifonova O.P., Likhov P.G., Illarioshkin S.N. Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia</i> |    |

#### Clinical analysis

|   |    |
|---|----|
| Sphenopalatine ganglion stimulation in refractory cluster headache: clinical case and literature review           | 83 |
| <i>Dzhafarov V.M., Dmitriev A.B., Moysak G.I., Rzaev J.A. Federal Center of Neurosurgery, Novosibirsk, Russia</i> |    |

|  |    |
|--|----|
| Phenotypic features of a Russian family with spinocerebellar ataxia type 6 from Khabarovsk Krai  | 89 |
| <i>Proskokova T.N., I D.V., Serdyuk N.B., Abramycheva N.Yu. Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia; Research Center of Neurology, Moscow, Russia</i> |    |

# Диагностические особенности уровня антител к NR2-пептиду у пациентов с хронической ишемией мозга

И.А. Вознюк<sup>1,2</sup>, Г.В. Пономарев<sup>3</sup>, Т.В. Харитоновна<sup>1</sup>, Е.А. Гоголева<sup>1</sup>, О.А. Овдиенко<sup>4</sup>, Т.В. Сергеева<sup>5,6,7</sup>, Л.В. Липатова<sup>8</sup>,  
Н.А. Сивакова<sup>9</sup>, С.А. Дамбинова<sup>10</sup>, А.А. Скоромец<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУ СПб «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова»

Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>8</sup>ООО «АВА-ПЕТЕР», Клиника «Скандинавия», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>9</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»,  
Санкт-Петербург, Россия;

<sup>10</sup>Emory Decatur Hospital, Decatur, США

**Введение.** Артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ФР ССЗ) способствуют развитию церебральной гипоперфузии и нейротоксичности, что может приводить к повторным транзиторным ишемическим атакам и инфарктам мозга. Эти процессы сопровождаются попаданием в кровь NR2-пептида и выработкой к нему антител. Использование NR2-антител для выявления, оценки степени выраженности хронической ишемии мозга и риска инсульта способно повысить качество оказания помощи пациентам с ФР ССЗ.

**Цель исследования** — изучение уровня антител к NR2-пептиду у пациентов с различными ФР ССЗ и степенью выраженности хронической ишемии мозга. **Материалы и методы.** Обследовано 107 пациентов (средний возраст  $60,1 \pm 7,9$  года, 62 женщины и 45 мужчин). Проведена магнитно-резонансная томография 1,5 Т в режимах T1, T2, T2 FLAIR: определяли гиперинтенсивность белого вещества мозга по шкале Fazekas, оценивали размеры отдельных очагов гиперинтенсивности. Методом иммуноферментного анализа исследовали сывороточный уровень антител к NR2-пептиду.

**Результаты.** Исследование показало значимое повышение уровня антител к NR2-пептиду в сыворотке крови пациентов с признаками хронической ишемии мозга по сравнению с группой пациентов без сосудистого поражения мозга ( $p < 0,05$ ). Данная тенденция отмечалась как при компенсированной ишемии мозга ( $p = 0,005$ ), так и при декомпенсации процесса ( $p = 0,001$ ).

**Заключение.** Результаты исследования позволяют рассматривать повышенные значения антител к NR2-пептиду ( $>2$  нг/мл) в качестве критерия, ассоциированного с развитием и течением церебральной ишемии у пациентов с ФР ССЗ. Дальнейшее изучение NR2-пептида и антител к нему у пациентов с хронической ишемией мозга позволит оптимизировать показания к проведению магнитно-резонансного исследования и улучшить результаты его интерпретации.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга; факторы риска; NR2-пептид; антитела; биомаркеры

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 197022, 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:** Вознюк И.А., Пономарев Г.В., Харитоновна Т.В., Гоголева Е.А., Овдиенко О.А., Сергеева Т.В., Липатова Л.В., Сивакова Н.А., Дамбинова С.А., Скоромец А.А. Диагностические особенности уровня антител к NR2-пептиду у пациентов с хронической ишемией мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(2): 5–12.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.1

Поступила 14.12.2020 / Принята в печать 19.02.2021

# The diagnostic value of NR2 antibodies level in patients with chronic cerebral ischemia

Igor A. Voznyuk<sup>1,2</sup>, Grigory V. Ponomarev<sup>3</sup>, Tatyana V. Kharitonova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Gogoleva<sup>1</sup>, Oksana A. Ovdienko<sup>4</sup>, Tatyana V. Sergeeva<sup>5,6,7</sup>, Lyudmila V. Lipatova<sup>8</sup>, Natalia A. Sivakova<sup>9</sup>, Svetlana A. Dambinova<sup>10</sup>, Alexander A. Skoromets<sup>3</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>War Veterans' Hospital, St. Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>St. Elizabeth City Hospital, St. Petersburg, Russia;

<sup>6</sup>Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;

<sup>7</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

<sup>8</sup>AVA-PETER Ltd, «Scandinavia» Clinic, St. Petersburg, Russia;

<sup>9</sup>V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia;

<sup>10</sup>Emory Decatur Hospital, Decatur, GA, USA

**Introduction.** Hypertension, diabetes mellitus, atherosclerosis, and other risk factors for cardiovascular disease (CVD) contribute to the development of cerebral hypoperfusion and neurotoxicity, leading to recurrent transient ischemic attacks and cerebral infarctions. These processes are accompanied by the release of the NR2 peptide into the bloodstream and the production of antibodies to it. The use of NR2 antibodies to identify and assess the severity of chronic cerebral ischemia (CCI) and the risk of stroke can improve the quality of care for patients with risk factors for CVD.

**Aim of the study.** To examine the NR2 antibody levels in patients with different CVD risk factors and CCI of varying severity.

**Materials and methods.** In 107 patients (mean age  $60.1 \pm 7.9$  years, 62 women and 45 men), 1.5T magnetic resonance imaging in the T1, T2, and T2 FLAIR sequences was performed. White matter hyperintensity was assessed using the Fazekas scale, and the size of individual hyperintensity lesions was also estimated. Enzyme immunoassay was used to measure the serum level of NR2 antibodies.

**Results.** In patients with signs of CCI, serum NR2 antibody levels were significantly higher compared to the patients without cerebrovascular brain disease ( $p < 0.05$ ). That trend was observed both in compensated cerebral ischemia ( $p = 0.005$ ) and in decompensated cerebral ischemia ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** The study results indicate that elevated NR2 antibody levels ( $>2$  ng/ml) can be considered a marker associated with the development and progression of cerebral ischemia in patients with risk factors for CVD. Further study of the NR2 peptide and NR2 antibodies in patients with CCI will help optimize the indications for magnetic resonance imaging and improve the interpretation of its results.

**Keywords:** chronic cerebral ischemia; risk factors; NR2 peptide; antibodies; biomarkers

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**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, Leo Tolstoy str., bld. 6-8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: grigoryponomarev@yandex.ru. Ponomarev G.V.

**For citation:** Voznyuk I.A., Ponomarev G.V., Kharitonova T.V., Gogoleva E.A., Ovdienko O.A., Sergeeva T.V., Lipatova L.V., Sivakova N.A., Dambinova S.A., Skoromets A.A. [The diagnostic value of NR2 antibodies level in patients with chronic cerebral ischemia]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 5–12. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.1

Received 14.12.2020 / Accepted 19.02.2021

## Введение

Хроническая ишемия мозга (ХИМ), характеризующаяся прогрессирующим течением неврологических и когнитивных расстройств, является одним из проявлений сосудистой патологии головного мозга и часто предшествует развитию транзиторных ишемических атак (ТИА) и ишемического инсульта [1–6]. Степень тяжести ХИМ напрямую коррелирует с наличием и выраженностью факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ФРСЗ), таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, атеросклероз и патология сердца [7–10]. Данные заболевания и, в особенности, их совокупность являются ведущими факторами в развитии постоянного или эпизодического снижения церебральной

перфузии, что непосредственно приводит к повторным ТИА и состоявшимся инфарктам головного мозга [11–14].

Продолжающаяся гипоперфузия неуклонно сопровождается развитием гипоксии нервной ткани и каскада биохимических процессов, выраженность и распространенность которых определяет картину морфологических изменений (ограниченный инфаркт мозга, мультиинфарктное поражение в перивентрикулярных и субкортикальных зонах или диффузная атрофия с заместительной смешанной гидроцефалией) [15, 16].

Разработка чувствительных и специфических биохимических маркеров (биомаркеров) ишемии головного мозга



является актуальной задачей клинической неврологии, решение которой позволит оптимизировать раннюю диагностику и профилактику цереброваскулярной болезни (ЦВБ) [17–20]. Возможность оценить риск развития инсульта у пациентов с ФР ССЗ и ХИМ на основании комплексного обследования, включая показатели специфичных и чувствительных биомаркёров, является крайне важной с клинической и организационной точек зрения. Использование биомаркёров для выявления, оценки степени выраженности ХИМ и риска инсульта в ходе скрининга (диспансеризации) способно улучшить диагностику степени тяжести ХИМ и повысить эффективность первичной и вторичной профилактики инсульта [21, 22].

Концепция биомаркёров глутаматиндуцированной нейротоксичности в центральной нервной системе позволяет выявить точные соотношения между молекулярным повреждением нейронов и морфологическими процессами, лежащими в основе острых и хронических форм ЦВБ [23–25].

Ранее выполненные исследования уровня антител к NR2-пептиду (AT-NR2) — фрагменту глутаматных NMDA-рецепторов — позволяют предположить эффективность данного биомаркёра в диагностике ишемического поражения головного мозга и рассмотреть его предикторные свойства в отношении развития ишемического инсульта [26–29].

**Целью** настоящего исследования является изучение уровня AT-NR2 у пациентов с различными ФР ССЗ и степенью выраженности ХИМ.

## Материалы и методы

В настоящем проспективном открытом нерандомизированном исследовании было обследовано 107 пациентов, среди них 57,9% женщин (табл. 1), прошедших клиническое, лабораторное, нейровизуализационное и нейропсихологическое тестирование в крупных медицинских и научно-исследовательских центрах г. Санкт-Петербург (ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джanelидзе, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России, СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница») в период с декабря 2018 г. по январь 2020 г. У всех участников было подписано информированное согласие на проведение исследования, утверждённое Локальными этическими комитетами указанных медицинских центров.

**Таблица 1. Распределение пациентов в исследовании**

Table 1. Patient distribution in the study

| Группа<br>Group                             | Всего пациентов<br>Total patients | Из них мужчин<br>Men | Из них женщин<br>Women | Средний возраст, лет<br>Average age, years |
|---|-----------------------------------|----------------------|------------------------|--|
| Всего<br>Total                              | 107                               | 45                   | 62                     | 60,1 ± 7,9                                 |
| Компенсированная ХИМ<br>Compensated CCI     | 41                                | 20                   | 21                     | 60,5 ± 3,5                                 |
| Декомпенсированная ХИМ<br>Decompensated CCI | 34                                | 12                   | 22                     | 63,2 ± 2,0                                 |
| Группа сравнения<br>Comparison group        | 32                                | 14                   | 18                     | 56,0 ± 1,5                                 |

Основную группу исследования составили пациенты, удовлетворявшие следующим критериям:

1. Подписанное информированное согласие.
2. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 44 до 70 лет включительно.
3. Наличие в анамнезе как минимум двух ФР ССЗ: артериальная гипертензия (АД > 140/90 мм рт. ст.), фибрилляция предсердий вне зависимости от формы, дислипидемия (общий холестерин > 5,2 ммоль/л, ЛПНП > 2,5 ммоль/л, коэффициент атерогенности > 3), сахарный диабет вне зависимости от типа, курение ≥ 10 сигарет в день.
4. Установленный клинический диагноз «Хроническая ишемия мозга/дисциркуляторная энцефалопатия» на основании жалоб, данных неврологического осмотра, нейропсихологического тестирования и МРТ головного мозга.

Пациенты, соответствующие хотя бы одному из нижеперечисленных критериев, не были включены в данное исследование:

1. Наличие в анамнезе перенесённого ишемического и геморрагического инсульта, ТИА, черепно-мозговой травмы, опухоли головного мозга или других заболеваний ЦНС.
2. Подозрение на неишемический характер процесса по данным МРТ.
3. Приём вазоактивных и нейропротекторных препаратов в течение одного месяца до включения в исследование (винпоцетин, актовегин, кортексин, пентоксифиллин, ницерголин, циннаризин и др.).
4. Тяжёлая деменция (менее 10 баллов по шкале Mini-Mental State Examination [MMSE]).
5. Любые противопоказания к проведению МРТ головного мозга.
6. Психические заболевания, наркомания в анамнезе.
7. Тяжёлая соматическая патология: почечная, дыхательная недостаточность, декомпенсированная кардиальная патология и др.

Пациенты, указывавшие на нарастающий характер неврологических жалоб в течение последних 3 мес, были отнесены к подгруппе «декомпенсированная ХИМ» ( $n = 34$ ).

Пациенты со стабильным течением заболевания в течение последних 3 месяцев, не удовлетворявшие критериям декомпенсированной ХИМ, были отнесены к подгруппе «компенсированная ХИМ» ( $n = 41$ ).

В соответствии с критериями диагностики хронического ишемического поражения мозга, в частности — нейровизи-

зуализационными, у 32 пациентов с ФР ССЗ по данным анамнеза, результатам неврологического осмотра, нейропсихологического тестирования и МР-обследования головного мозга диагноз «ХИМ» установлен не был. Такие пациенты были включены в «группу сравнения» и соответствовали всем критериям включения для основной группы, кроме последнего (установленный клинический диагноз «хроническая ишемия мозга/дисциркуляторная энцефалопатия»).

**Клиническое обследование.** Всем участникам исследования проводили полноценное неврологическое обследование, включавшее оценку функций черепных нервов, двигательной, чувствительной и координаторной сфер, функции тазовых органов.

**Нейропсихологическое тестирование** включало краткое обследование психического статуса (шкала MMSE) и батарею тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery [FAB]).

При дуплексном сканировании магистральных артерий шеи и головы осуществляли поиск дислипидемических изменений стенок сосудов.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга** проводилась пациентам с диагнозом «ХИМ» специалистом, не имевшим сведений о клинической картине заболевания пациента, результатах лабораторных и иных обследований. Исследование выполнялось на аппаратах напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Т в режимах T1, T2, T2 FLAIR.

По результатам МР-обследования отмечалось наличие феномена гиперинтенсивности белого вещества мозга, выраженность которого оценивали по шкале Fazekas. Также оценивали размеры отдельных гиперинтенсивных очагов поражения белого вещества.

**Лабораторные исследования.** У всех пациентов оценивали липидный спектр крови (общий холестерин, липопротеины высокой, низкой и очень низкой плотности, коэффициент атерогенности), а также уровень гликированного гемоглобина.

Исследование уровня АТ-NR2 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора «NR2АТ-ИФА» (ООО «ДРД») согласно инструкции производителя. Образцы сывороток до проведения анализа хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$  не более 6 мес. Верхней границей нормальных значений считали концентрацию АТ-NR2 2 нг/мл [23].

**Статистический анализ** проводили с использованием программы «SAS 9.4». Демографические данные, данные анамнеза и другие исходные характеристики представлены с помощью показателей описательной статистики по подгруппам. Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me) и максимального значения.

Сравнительный анализ уровня биомаркера в сыворотке крови исследуемых подгрупп проводился с помощью с помощью post-hoc теста для критерия Краскелла–Уоллиса. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

АГ и дислипидемия выявлены у большинства пациентов с клинически и радиологически установленной ХИМ, а также у пациентов группы сравнения (табл. 2). Срок давности сопутствующих заболеваний составил не менее 3 лет, большинство пациентов получало адекватную медикаментозную коррекцию (анти тромботические, гипотензивные, гиполипидемические, гипогликемические лекарственные средства).

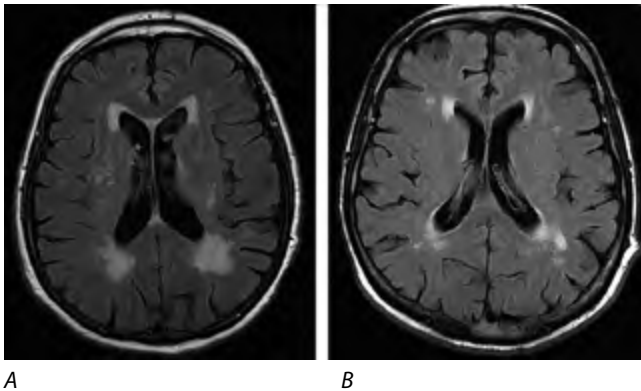
В ходе нейропсихологического исследования пациентов с ХИМ (шкалы MMSE и FAB) лишь у 15 пациентов были диагностированы умеренные нарушения когнитивных функций, у 1 — выраженные нарушения.

На рис. 1 приведены результаты МР-обследования пациентов с ХИМ. У обоих пациентов выявлялись гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга. При этом более выраженная гиперинтенсивность белого вещества, расширенные периваскулярные пространства, субкортикальные малые очаги ишемии, отмечались у пациентов с декомпенсированной ХИМ.

**Таблица 2. Частота встречаемости основных ФР ССЗ у пациентов с ХИМ и в группе сравнения**

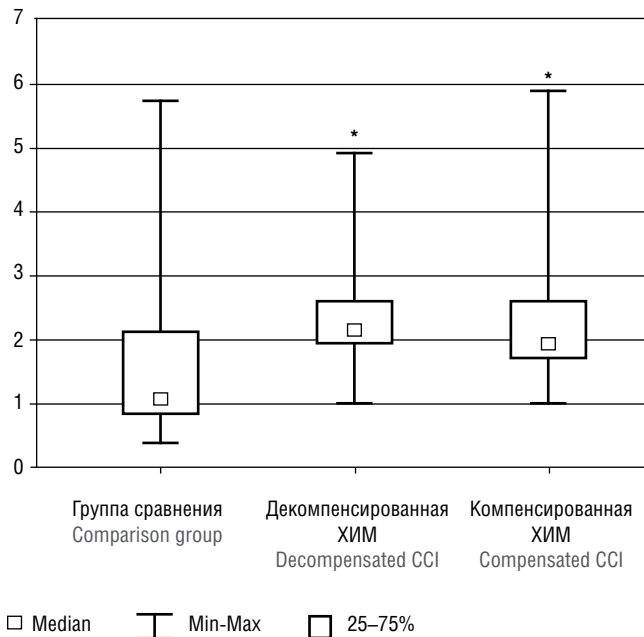
Table 2. Types of concomitant disease

| Сопутствующие заболевания<br>Concomitant diseases | Компенсированная ХИМ (n = 41)<br>Compensated CCI (n = 41) |      | Декомпенсированная ХИМ (n = 34)<br>Decompensated CCI (n = 34) |      | Группа сравнения (n = 32)<br>Comparison group (n = 32) |      |
|---|---|------|---|------|--|------|
|   | абс.<br>abs.  | %    | абс.<br>abs.  | %    | абс.<br>abs.   | %    |
|   |   |      |   |      |  |      |
| АГ<br>Hypertension                                | 39  | 95,1 | 29  | 85,3 | 29   | 90,6 |
| Дислипидемия<br>Dyslipidaemia                     | 29  | 70,7 | 25  | 73,5 | 24   | 75   |
| Сахарный диабет<br>Diabetes mellitus              | 11  | 26,8 | 10  | 29,4 | 11   | 34,4 |
| Фибрилляция предсердий<br>Atrial fibrillation     | 4   | 9,7  | 2   | 5,9  | 3  | 9,4  |
| Курение<br>Smoking                                | 17  | 41,4 | 12  | 35,3 | 13   | 40,6 |



**Рис. 1. Клинические примеры МРТ головного мозга пациентов с ХИМ.**  
A — 1,5 Т МРТ головного мозга в T2 FLAIR-режиме пациентки 70 лет, множественные очаговые изменения сигнала, перивентрикулярные зоны гиперинтенсивности белого вещества, смешанная гидроцефалия (уровень АТ-NR2 — 4,05 нг/мл);  
B — 1,5 Т МРТ головного мозга в T2 FLAIR-режиме пациента 65 лет, множественные мелкие, частично сливные очаги повышенного сигнала, мелкие кисты (уровень АТ-NR2 — 3,22 нг/мл).

**Fig. 1. Clinical examples of brain MRI in patients with CCI.**  
A — 1.5 T brain MRI in T2 FLAIR sequence in a 70-year-old female patient, multiple focal signal changes, periventricular white matter hyperintensities, mixed hydrocephalus (NR2 antibodies level was 4.05 ng/ml);  
B — 1.5 T brain MRI in T2 FLAIR sequence in a 65-year-old male patient, multiple small, partially merged hyperintense lesions and small cysts (NR2 antibodies level was 3.22 ng/ml).



**Рис. 2. Концентрация АТ-NR2 в сыворотке крови (нг/мл). Критерий Краскелла–Уоллиса.**  
\* $p < 0,05$  относительно группы сравнения.

**Fig. 2. Serum NR2 antibodies concentration (ng/ml). Kruskal–Wallis criterion.**  
\* $p < 0.05$  relative to the comparison group.

Исследование уровня АТ-NR2 показало значимое повышение данного маркера в сыворотке крови пациентов с признаками ХИМ по сравнению с группой пациентов без сосудистого поражения головного мозга ( $p < 0,05$ ).

Подобная тенденция была характерна как для лиц с компенсированной ишемией мозга (среднее значение АТ-NR2 2,38 нг/мл, максимальное значение — 5,9 нг/мл;  $p = 0,005$ ), так и при декомпенсации процесса (среднее значение АТ-NR2 2,31 нг/мл, максимальное значение — 4,9 нг/мл,  $p = 0,001$ ). Значимой разницы между двумя подгруппами ХИМ обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). Среднее и максимальное значение сывороточных АТ-NR2 у пациентов группы сравнения составило 1,7 и 5,7 нг/мл соответственно (рис. 2).

## Обсуждение

Результаты настоящего исследования, полученные путём анализа клинических, инструментальных и лабораторных данных, позволяют рассматривать повышенные значения АТ-NR2 ( $> 2$  нг/мл) в качестве критерия, ассоциированного с развитием и течением церебральной ишемии у пациентов с ФР ССЗ.

Полученные результаты подтверждают данные литературы о развитии глутаматной нейротоксичности при церебральной ишемии и её биомаркерах.

Опубликованный L.S. Dolmans и соавт. (2019) метаанализ 78 исследований различных биомаркеров церебральной ишемии продемонстрировал, что фрагмент NMDA-рецепторов глутамата NR2A/B являлся единственным лабораторным показателем, который имел высокое отрицательное и положительное прогностическое значение у пациентов с подозрением на инсульт [30].

Показатели титра АТ-NR2 у пациентов с АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска соответствуют описанному предыдущими исследователями механизму глутаматной нейротоксичности [24]. Данный механизм, лежащий в основе церебральной ишемии, приводит к разрушению NMDA-рецепторов головного мозга, а также кровеносных сосудов и попаданию пептида NR2 через гематоэнцефалический барьер в кровоток. В ответ на появление в крови NR2-пептида начинают вырабатываться аутоАт класса IgG [24]. При прогрессирующем снижении объёма церебральной перфузии содержание АТ-NR2 в крови увеличивается, в связи с этим они могут быть использованы как предикторы надвигающейся «ишемической катастрофы» [29].

Полученные нами данные также подтверждают результаты исследования S. González-García и соавт. (2017), сообщавших о возможности использования показателя АТ-NR2 в качестве предиктора острой церебральной ишемии у пациентов с АГ и другими ФР ССЗ [22]. В данное исследование было включено 47 амбулаторных пациентов с АГ. Среди обследованных у 88,4% отмечалась гипертоническая ретинопатия, у 76,9% — ожирение, у 42,6% — сахарный диабет, у 21,9% — дислипидемия. У пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями наблюдались более высокие уровни АТ-NR2, при этом среди них можно было выделить две подгруппы: пациенты с уровнем АТ-NR2  $< 2$  нг/мл и пациенты со значением АТ-NR2  $> 2$  нг/мл. Сравнительный анализ этих двух подгрупп показал более высокую частоту сахарного диабета у пациентов с уровнем АТ-NR2  $> 2$  нг/мл (81,8%), чем у пациентов с уровнем АТ-NR2  $< 2$  нг/мл (57%), тогда как частота встречаемости остальных хронических заболеваний не отличалась [22].

Отличием наших результатов было сравнительно меньшее количество АТ-NR2 у пациентов с сахарным диабетом, что, вероятнее, обусловлено небольшим количеством пациентов с данной патологией в выборке ( $n = 32$ ).

Особенно важным, по нашему мнению, является вопрос взаимосвязи между морфологическими изменениями головного мозга и концентрацией биомаркёров. МР-гипердиагностика ХИМ — реальность, с которой сталкивается большинство практикующих неврологов. Дальнейшее изучение уровня NR2-пептида и АТ-NR2 в условиях церебральной гипоперфузии при наличии лёгких, умеренных и грубых повреждений вещества мозга позволит оптимизировать показания к проведению МР-исследования и улучшить результаты его интерпретации лечащим врачом.

## Список источников

1. 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.
2. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. *Хронические сосудистые заболевания головного мозга*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
3. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачей назначений. *Терапевтический справочник*. 2015; 2: 1–25.
4. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2012; 3: 40–46.
5. Tanashyan M.M., Shabalina A.A., Lagoda O.V. et al. Multimodal approach to treatment of neurological complications of chronic brain ischemia. *Ter Arkh*. 2018; 90(12): 61–67. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000010. PMID: 30701835.
6. Sladojevic N., Stamatovic S.M., Johnson A.M. et al. Claudin-1-dependent destabilization of the blood-brain barrier in chronic stroke. *J Neurosci*. 2019; 39(4): 743–757. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1432-18.2018. PMID: 30504279.
7. Akpinar M.B., Sahin V., Sahin N. et al. Previous chronic cerebral infarction is predictive for new cerebral ischemia after carotid endarterectomy. *J Cardiothorac Surg*. 2015; 10:141. DOI: 10.1186/s13019-015-0367-x. PMID: 26525737
8. Shi Y., Thrippleton M.J., Marshall I. et al. Intracranial pulsatility in patients with cerebral small vessel disease: a systematic review. *Clin Sci (Lond)*. 2018; 132(1):157–171. DOI: 10.1042/CS20171280. PMID: 29229867.
9. Добрынина Л.А., Шамтиева К.В., Кремнева Е.И. и др. Суточный профиль артериального давления и микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией и артериальной гипертензией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13(1): 36–46. DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.5.
10. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019; 18(7): 684–696. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1. PMID: 31097385.
11. Warlow C., Sudlow C., Dennis M. et al. Stroke. *The Lancet*. 2003; 362(9391): 1211–1224. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14544-8. PMID: 14568745.
12. Venkat P., Chopp M., Chen J. Blood-brain barrier disruption, vascular impairment, and ischemia/reperfusion damage in diabetic stroke. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(6): e005819. DOI: 10.1161/JAHA.117.005819. PMID: 28572280.
13. Seiler A., Kammerer S., Gühl A. et al. Revascularization of high-grade carotid stenosis restores global cerebral energy metabolism. *Stroke*. 2019; 50(7): 1742–1750. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023559. PMID: 31164069.
14. Zhang S., Zhang W., Zhou G. Extended risk factors for stroke prevention. *J Natl Med Assoc*. 2019; 111(4): 447–456. DOI: 10.1016/j.jnma.2019.02.004. PMID: 30878142.
15. Washida K., Hattori Y., Ihara M. Animal models of chronic cerebral hypoperfusion: from mouse to primate. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(24): 6176. DOI: 10.3390/ijms20246176. PMID: 31817864.
16. Liu Q., Radwanski R., Babadjouni R. et al. Experimental chronic cerebral hypoperfusion results in decreased pericyte coverage and increased blood-brain barrier permeability in the corpus callosum. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019; 39(2): 240–250. DOI: 10.1177/0271678X17743670. PMID: 29192539.
17. 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(1): 28–47. DOI: 10.4103/2394-8108.178546. PMID: 30276272.
18. Esenwa C.C., Elkind M.S. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12(10): 594–604. DOI: 10.1038/nrneuro.2016.125. PMID: 27615422.

Среди ограничений данного исследования следует упомянуть небольшое количество наблюдений, однократное проведение МР-исследования головного мозга и отсутствие референтных лабораторных методик.

Таким образом, динамическое госпитальное и амбулаторное изучение уровня глутаматных биомаркёров в крови представляется актуальным направлением нейробиопредикции, которое позволит формировать группы повышенного риска среди пациентов, имеющих ФРССЗ.

Результаты настоящего исследования нуждаются в дальнейшем изучении с целью уточнения роли сердечно-сосудистой патологии в развитии глутаматной нейротоксичности и возможного применения глутаматных биомаркёров в практике ведения пациентов с ХИМ.

## References

1. 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.)
2. Kadykov A.S., Manvelov L.S., Shahparonova N.V. [Chronic vascular diseases of the brain]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (In Russ.)
3. Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Domashenko M.A. [Dyscirculatory encephalopathy. A guide to medical appointment]. *Terapevticheskiy spravochnik*. 2015; 2: 1–25. (In Russ.)
4. Levin O.S. Distirkulyatorny encephalopathy: anachronism or clinical reality? *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii* 2012; 3: 40–46. (In Russ.)
5. Tanashyan M.M., Shabalina A.A., Lagoda O.V. et al. Multimodal approach to treatment of neurological complications of chronic brain ischemia. *Ter Arkh*. 2018; 90(12): 61–67. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000010. PMID: 30701835.
6. Sladojevic N., Stamatovic S.M., Johnson A.M. et al. Claudin-1-dependent destabilization of the blood-brain barrier in chronic stroke. *J Neurosci*. 2019; 39(4): 743–757. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1432-18.2018. PMID: 30504279.
7. Akpinar M.B., Sahin V., Sahin N. et al. Previous chronic cerebral infarction is predictive for new cerebral ischemia after carotid endarterectomy. *J Cardiothorac Surg*. 2015; 10:141. DOI: 10.1186/s13019-015-0367-x. PMID: 26525737
8. Shi Y., Thrippleton M.J., Marshall I. et al. Intracranial pulsatility in patients with cerebral small vessel disease: a systematic review. *Clin Sci (Lond)*. 2018; 132(1):157–171. DOI: 10.1042/CS20171280. PMID: 29229867.
9. Dobrynnina L.A., Shamtieva K.V., Kremneva E.I., et al. Daily profile of arterial pressure and brain microstructural changes in patients with hypertension-related cerebral small vessel disease. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019; 13(1): 36–46. DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.5. (In Russ.)
10. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019; 18(7): 684–696. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1. PMID: 31097385.
11. Warlow C., Sudlow C., Dennis M. et al. Stroke. *The Lancet*. 2003; 362(9391): 1211–1224. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14544-8. PMID: 14568745.
12. Venkat P., Chopp M., Chen J. Blood-brain barrier disruption, vascular impairment, and ischemia/reperfusion damage in diabetic stroke. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(6): e005819. DOI: 10.1161/JAHA.117.005819. PMID: 28572280.
13. Seiler A., Kammerer S., Gühl A. et al. Revascularization of high-grade carotid stenosis restores global cerebral energy metabolism. *Stroke*. 2019; 50(7): 1742–1750. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023559. PMID: 31164069.
14. Zhang S., Zhang W., Zhou G. Extended risk factors for stroke prevention. *J Natl Med Assoc*. 2019; 111(4): 447–456. DOI: 10.1016/j.jnma.2019.02.004. PMID: 30878142.
15. Washida K., Hattori Y., Ihara M. Animal models of chronic cerebral hypoperfusion: from mouse to primate. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(24): 6176. DOI: 10.3390/ijms20246176. PMID: 31817864.
16. Liu Q., Radwanski R., Babadjouni R. et al. Experimental chronic cerebral hypoperfusion results in decreased pericyte coverage and increased blood-brain barrier permeability in the corpus callosum. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019; 39(2): 240–250. DOI: 10.1177/0271678X17743670. PMID: 29192539.
17. 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(1): 28–47. DOI: 10.4103/2394-8108.178546. PMID: 30276272.
18. Esenwa C.C., Elkind M.S. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12(10): 594–604. DOI: 10.1038/nrneuro.2016.125. PMID: 27615422.

19. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C. et al. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal. *Neurochem Int.* 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005. PMID: 28088349.
20. Kato H., Isohashi K., Shimosegawa E. et al. Increase in extraction of I-123 iomazenil in patients with chronic cerebral ischemia. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0190720. DOI: 10.1371/journal.pone.0190720. PMID: 29324813.
21. Дамбинова С.А., Алиев К.Т., Бондаренко Е.В. и др. Биомаркеры ишемии головного мозга как новый метод доказательства эффективности нейроцитопротекторов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117(5): 62–67. DOI: 10.17116/jnevro20171175162-67.
22. 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.
23. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Skoromets A.A. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. *Stroke.* 2002; 33(5): 1181–1182. DOI: 10.1161/01.str.0000014922.83673.86. PMID: 11988587.
24. 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.
25. Дамбинова С.А., Скоромец А.А., Скоромец А.П. *Биомаркеры церебральной ишемии (разработка, исследование и практика).* СПб.: ИПК КОСТА; 2013. 336 с.
26. 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(10): 1752–1762. DOI: 10.1373/49.10.1752. PMID: 14500616.
27. 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(6): 1432–1436. DOI: 10.1161/01.STR.0000221295.14547.c8. PMID: 16627793.
28. Weissman J.D., Khunteev G.A., Heath R. et al. 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(1–2): 97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2010.09.023. PMID: 20934192.
29. 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(7): e42362. DOI: 10.1371/journal.pone.0042362. PMID: 22848761.
30. 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(5–6): 207–216. DOI: 10.1159/000502449. PMID: 31473737.
19. Ng G.J.L., Quek A.M.L., Cheung C. et al. Stroke biomarkers in clinical practice: a critical appraisal. *Neurochem Int.* 2017; 107: 11–22. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.01.005. PMID: 28088349.
20. Kato H., Isohashi K., Shimosegawa E. et al. Increase in extraction of I-123 iomazenil in patients with chronic cerebral ischemia. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0190720. DOI: 10.1371/journal.pone.0190720. PMID: 29324813.
21. 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. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova.* 2017; 117(5): 62–67. DOI: 10.17116/jnevro20171175162-67. (In Russ.)
22. 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.
23. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Skoromets A.A. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. *Stroke.* 2002; 33(5): 1181–1182. DOI: 10.1161/01.str.0000014922.83673.86. PMID: 11988587.
24. 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.
25. Dambinova S.A., Skoromets A.A., Skoromets A.P. [Biomarkers of cerebral ischemia (development, research, and practical applications)]. St. Petersburg: ИПК КОСТА, 2013. 336 p. (In Russ.)
26. 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(10): 1752–1762. DOI: 10.1373/49.10.1752. PMID: 14500616.
27. 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(6): 1432–1436. DOI: 10.1161/01.STR.0000221295.14547.c8. PMID: 16627793.
28. Weissman J.D., Khunteev G.A., Heath R. et al. 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(1–2): 97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2010.09.023. PMID: 20934192.
29. 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(7): e42362. DOI: 10.1371/journal.pone.0042362. PMID: 22848761.
30. 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(5–6): 207–216. DOI: 10.1159/000502449. PMID: 31473737.

**Информация об авторах**

*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 СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия; проф. каф. нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

*Пономарев Григорий Вячеславович* — к.м.н., ассистент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6219-8855>

*Харитонова Татьяна Витальевна* — к.м.н., с.н.с. ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4021-9421>

*Гоголева Екатерина Александровна* — к.м.н., зав. неврологическим отд. для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения № 2 ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8184-6283>

*Овдиенко Оксана Александровна* — к.м.н., зав. 16 неврологическим отделением СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1557-327X>

*Сергеева Татьяна Васильевна* — к.м.н., зам. главного врача по неврологии, рук. Регионального сосудистого центра СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия; ассистент каф. нейрохирургии и неврологии ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия; доц. каф. медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2949-6268>

*Липатова Людмила Валентиновна* — д.м.н., зав. неврологическим отд. ООО «АВА-ПЕТЕР», Клиника «Скандинавия», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9988-3525>

*Сивакова Наталья Александровна* — к.м.н., с.н.с. ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9930-0892>

*Дамбинова Светлана Александровна* — д.б.н., проф., зав. лаб. биомаркеров мозга Emory Decatur Hospital, Decatur, США, <https://orcid.org/0000-0003-4411-5726>

*Скоромец Александр Анисимович* — д.м.н., проф., академик РАН, зав. каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Information about the authors**

*Igor A. Vozniuk* — D. Sci. (Med.), Prof., Chief neurologist of St. Petersburg, Deputy Director, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia; Prof., Department of neurology named after M.I. Astvazaturov, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

*Grigory V. Ponomarev* — Cand. Sci. (Med.), assistant, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6219-8855>

*Tatyana V. Kharitonova* — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4021-9421>

*Ekaterina A. Gogoleva* — Cand. Sci. (Med.), Head, Neurological department for patients with stroke No. 2, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8184-6283>

*Oksana A. Ovdienko* — Cand. Sci. (Med.), Head, 16th Neurological department, War Veterans' Hospital, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1557-327X>

*Tatyana V. Sergeeva* — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for neurology, Head, Regional Vascular Center, St. Elizabeth City Hospital, St. Petersburg, Russia; assistant, Department of neurosurgery and neurology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; associate professor, Department of medical rehabilitation and sports medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2949-6268>

*Lyudmila V. Lipatova* — D. Sci. (Med.), Head, Neurological department, AVA-PETER Ltd., «Scandinavia» Clinic, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9988-3525>

*Natalia A. Sivakova* — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9930-0892>

*Svetlana A. Dambinova* — D. Sci. (Biol.), Prof., Head, Laboratory of brain biomarkers, Emory Decatur Hospital, Decatur, USA, <https://orcid.org/0000-0003-4411-5726>

*Alexander A. Skoromets* — D. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Head, Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

# Аутосомно-рецессивные спастические параплегии типов 7 и 76

Г.Е. Руденская, В.А. Кадникова, О.П. Рыжкова, Н.А. Демина, И.В. Шаркова, А.В. Поляков

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени Н.П. Бочкова», Москва, Россия

**Введение.** В МГНЦ с 2017 г. ведётся первое в России клиничко-молекулярное исследование гетерогенной группы наследственных спастических параплегий (НСП) на основе методов высокопроизводительного экзомного секвенирования MPS (от англ. «massive parallel sequencing» — массовое параллельное секвенирование). Наша группа молекулярно диагностированных случаев НСП включает 122 семьи с 22 генетическими формами. Статья продолжает серию публикаций о результатах этого исследования.

**Цель исследования:** в группе выявленных НСП определить долю двух аутосомно-рецессивных форм: SPG7 и SPG76 и проанализировать их клиничко-молекулярно-генетические характеристики.

**Материалы и методы.** Обследованы три неинбредные русские семьи: две с SPG7 (несемейный и семейный случаи), одна с SPG76 (несемейный случай). Молекулярно-генетические методы: технология MPS в виде таргетной панели «спастические параплегии»; секвенирование по Сэнгеру; мультиплексная лигаза-зависимая амплификация (MLPA).

**Результаты.** SPG7, выявленная в 2 семьях, составила 1,6% всей группы НСП и 8,7% подгруппы аутосомно-рецессивных форм (меньше, чем в ряде исследований). В обеих семьях компунд-гетерозиготные генотипы включали самую частую мутацию гена SPG7 с.1529C>T (p.Ala510Val); аллельной мутацией в одном случае была делеция 4 экзонов, не описанная ранее, в другом — известная мутация с.228T>C (p.Ile743Thr). При сходном возрасте начала (конец 3-го—4-е десятилетия) симптоматика различалась: в несемейном случае имел место практически «неосложнённый» спастический парапарез, у больных братьев преобладала атаксия; в обеих семьях при МРТ найдена атрофия мозжечка. Случай SPG76 является редким, особенно в неинбредной семье, и первым в Восточной Европе; в мире описаны 28 семей с данной формой параплегии, в основном инбредных. В гене CAPN1 найдены две новые мутации в компунд-гетерозиготном состоянии: с.398\_399insAGTGGTCCGCCGCC (p.Arg133Glnfs\*39) и с.1535G>A (p.Arg512His). Клиническая картина 30-летнего больного была типичной: начало в 20 лет, спастический парапарез и атаксия без изменений МРТ.

**Заключение.** Спектр аутосомно-рецессивных НСП у российских больных включает как распространённые, так и очень редкие формы, причём выявляемые в неинбредных семьях. Из 5 найденных мутаций генов SPG7 и CAPN1 три ранее не описаны. Наблюдения иллюстрируют тесную взаимосвязь спастических параплегий и атаксий, а также подтверждают важнейшую роль в диагностике НСП технологий MPS и MLPA.

**Ключевые слова:** наследственные спастические параплегии; SPG7; SPG76; мутации; массовое параллельное секвенирование (MPS); фенотипы; атаксия

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика 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., Демина Н.А., Шаркова И.В., Поляков А.В. Аутосомно-рецессивные спастические параплегии типов 7 и 76. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(2): 13–20.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.2

Поступила 03.08.2020 / Принята в печать 19.02.2021

## Autosomal recessive spastic paraplegias types 7 and 76

Galina E. Rudenskaya, Varvara A. Kadnikova, Oksana P. Ryzhkova, Nina A. Dyomina, Inna V. Sharkova, Alexander V. Polyakov

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

**Introduction.** Since 2017, the Research Centre for Medical Genetics has been conducting the first clinical and molecular study in Russia of a heterogeneous spastic paraplegia group based on the MPS high throughput sequencing method. Our group of molecularly diagnosed SPGs (types with known genes) includes 122 families with 22 SPG types. This article continues the publication series on the study results.

**The study aimed** to determine the proportion and analyze the clinical, molecular, and genetic characteristics of two autosomal recessive forms, SPG7 and SPG76, in a group of identified SPGs.

**Materials and methods.** We assessed three non-inbred Russian families: two with SPG7 (a non-familial and a familial case) and one with SPG76 (a non-familial case). Molecular genetic methods included massive parallel sequencing (MPS) panel for spastic paraplegia, Sanger sequencing, and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA).

**Results.** SPG7 was detected in 2 families and accounted for 1.6% of the entire SPG group and 8.7% of the autosomal recessive subgroup (less than in several other studies). The compound heterozygous genotypes in both families included the most frequent mutation in the SPG7 gene, c.1529C>T (p.Ala510Val); the allelic mutation in one case was a 4-exon deletion not previously described, while the other was a known mutation, c.228T>C (p.Ile743Thr). Despite a similar age at onset (end of the 3<sup>rd</sup>–4<sup>th</sup> decade), the symptoms were different: ‘uncomplicated’ spastic paraplegia in the non-familial case, while in the affected brothers prevailed ataxia; in both families, brain MRI showed cerebellar atrophy. The SPG76 case is a rare one, especially in a non-inbred family, and the first in Eastern Europe.

*A total of 28 families, mostly inbred, have been described worldwide. Two new mutations were found in the CAPN1 gene in the compound heterozygous state: c.398\_399insAGTGGTTCGCCGCC (p. Arg133Glnfs\*39) and c.1535G>A (p.Arg512His). Clinical features of the 30-year-old patient were typical, with onset at 20 years of age, spastic paraplegia and ataxia, and without brain MRI abnormalities.*

**Conclusion.** *The range of autosomal recessive SPGs in Russian patients includes both common and very rare forms occurring in non-inbred families. Of the 5 mutations found in the SPG7 and CAPN1 genes, 3 have not been previously described. Our observations demonstrate the close relationship between spastic paraplegia and ataxia and the significance of MPS and MLPA technologies in the diagnostics of SPG.*

**Keywords:** *hereditary spastic paraplegia; SPG7; SPG76; mutations; massive parallel sequencing (MPS); phenotypes; ataxia*

**Source of funding.** The work was conducted as part of the state task of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the N.P. Bochkov 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., Demina N.A., Sharkova I.V., Polyakov A.V. [Autosomal recessive spastic paraplegias types 7 and 76]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 13–20. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.2

Received 03.08.2020 / Accepted 19.02.2021

## Введение

Наследственные спастические параплегии (НСП) с известными генами и локусами обозначаются как SPG (Spastic Paraplegia Gene) с нумерацией по хронологии выделения и насчитывают около 80 клинико-генетических форм. Ауто-сомно-доминантные НСП в целом гораздо более часты, чем ауто-сомно-рецессивные, но ауто-сомно-рецессивных форм почти в 3 раза больше, наряду с относительно частыми среди них много очень редких и уникальных. Большинство примыкающих к НСП спастических атаксий также имеют ауто-сомно-рецессивное наследование. В современной диагностике НСП, как и других гетерогенных болезней, ведущую роль играет массовое параллельное секвенирование (MPS: massive parallel sequencing): панельное (направленное на гены определённых групп болезней), клиническое экзомное, полноэкзомное (WES: whole exome sequencing), полногеномное. Новые формы НСП тоже в основном выявляются методами MPS [1, 2].

С 2017 г. в МГНЦ проводятся клинико-молекулярные исследования НСП на основе разработанной в лаборатории ДНК-диагностики таргетной MPS-панели «спастические параплегии», включающей 62 гена НСП и спастических атаксий; несколько случаев диагностированы методом WES. В настоящее время группа молекулярно-диагностированных случаев включает 122 не связанные между собой семьи с 21 генетической формой НСП: ауто-сомно-доминантные — 99 семей/9 форм, ауто-сомно-рецессивные — 23 семьи/12 форм. Ряд наблюдений опубликован [3–9]. Статья, продолжающая серию публикаций, посвящена двум ауто-сомно-рецессивным формам: распространённой SPG7 и очень редкой SPG76. Различаясь по частоте, они имеют клиническое сходство.

## Материалы и методы

Материал: 3 русские семьи — две с SPG7 (несемейный случай и семейный с 2 больными сибсами) и семья с SPG76 (несемейный случай). Используются молекулярно-генетические методы: MPS-панель «спастические параплегии»; мультиплексная лигаза-зависимая амплификация — MLPA (поиск крупных перестроек генов, не выявляемых методами MPS, кроме полноэкзомного секвенирования); секвенирование по Сэнгеру (верификация данных MPS). Методы исследования и интерпретации данных MPS описаны нами ранее [3, 10, 11].

Результаты

## Результаты

**SPG7 (OMIM 602783)**, обусловленная мутациями в одноимённом гене, диагностирована в 2 семьях, составив 1,7% всей группы НСП и 8,7% подгруппы ауто-сомно-рецессивных форм.

**Клиническое наблюдение 7-1.** Женщина, 43 лет, из Самары больна с 34 лет, НСП диагностировали почти сразу. Родители и сын здоровы. Жалобы на скованность ног, замедленность, неустойчивость ходьбы с падениями, онемение голеней S>D, расстройства мочеиспускания (с 42 лет), лёгкую «смазанность» речи (с 40 лет). Болезнь прогрессирует, особенно в течение последнего года: начала пользоваться тростью, дома ходит «по стенке». Инвалид II группы, работает (на компьютере). Магнитно-резонансная томография (МРТ): негрубая атрофия мозжечка. Электронейромиография (ЭНМГ) в норме. В неврологическом статусе: умеренная деформация стоп по типу фридрейховских; рефлексы с рук оживлены; коленные рефлексы повышены, поликинетичны, рефлекс Бабинского, брюшные рефлексы снижены, спастическая походка с опорой, негрубо снижена вибрационная чувствительность; поллакиурия, эпизодически недержание мочи; атаксия не выявлена; минимальная дизартрия; интеллект сохранен. При использовании панельного MPS в экзоне 11 гена SPG7 найдена частая мутация c.1529C>T (p.Ala510Val) в гетерозиготном состоянии. Методом MLPA обнаружена аллельная мутация: не описанная ранее делеция экзонов 13–16 гена SPG7. Секвенирование по Сэнгеру не проведено, но диагноз не вызвал сомнений.

**Клиническое наблюдение 7-2.** В семье из Новгорода больны братья 40 и 33 лет, родители и дети здоровы. Первым в МГНЦ обследован старший брат (пробанд) с подозрением на спиноцеребеллярную атаксию. Считает себя больным с 37 лет, когда заметил напряжение мышц ног, особенно на холоде, трудность начала ходьбы после покоя (феномен «расхаживания»). Появились неустойчивость, трудность бега, прыжков, спуска по лестнице из-за страха



падения. МРТ: умеренная атрофия мозжечка; ЭНМГ: норма. В неврологическом статусе: мелкоразмашистый нистагм в крайних отведениях глаз; форма стоп обычная, мышечный тонус в ногах повышен по пирамидному типу, рефлекс с ног повышены, с расширением зон, рефлекс Бабинского; тремор кистей при статическом напряжении, интенционный тремор при пальце-носовой пробе, неустойчивость в усложнённой пробе Ромберга; асинергия Бабинского, походка спастико-атактическая, без опоры; тазовых расстройств нет. Речь, интеллект сохранены. Анализом ДНК исключили ряд спиноцеребеллярных атаксий. НСП не заподозрили, диагноз не был установлен. Младший брат обратился через год. Болен с 28 лет, клиническая картина сходна с имеющейся у брата, но более выражена, около 2 лет падает при ходьбе без опоры. На этот раз была предположена НСП. При панельном MPS-исследовании найдены две гетерозиготные мутации в гене *SPG7*: указанная выше (у пациентки 7-1) мутация с.1529C>T (p.Ala510Val) в экзоне 11 и описанная ранее мутация с.228T>C (p.Le743Thr) в экзоне 17. При секвенировании по Сэнгеру обе мутации выявлены у пробанда, у родителей найдены мутации в гетерозиготном состоянии: первая у матери, вторая у отца. По сведениям, полученным от пробанда через 2 года: спастичность уменьшилась при лечении баклофеном, но при этом выросла неустойчивость, поэтому пациент планирует отказаться от препарата; ходит без опоры, не падает, бывает тремор рук, тазовые функции в норме; картина повторной МРТ та же. У брата ходьба ухудшилась — ходит с опорой.

Таким образом, в наблюдении 7-1 преобладает спастическая параплегия (хотя есть атрофия мозжечка при МРТ), тогда как в наблюдении 7-2 оба брата имеют фенотип спастической атаксии с преобладанием нарушений координации (особенно у старшего). В обеих семьях одной из аллельных мутаций является частая мутация *SPG7* с.1529C>T (p.Ala510Val). Аллельной мутацией в наблюдении 7-1 оказалась крупная делеция, обнаружение которой потребовало ДНК-анализ методом MLPA.

Для обеих семей была важен благоприятный генетический прогноз для детей.

**SPG76** (OMIM 616907), связанная с мутациями гена *CAPN1* в локусе 11q3.1, представлена в нашей группе одним несемейным случаем.

**Клиническое наблюдение.** Мужчина, 30 лет, из Нижегородской области. Родители и брат здоровы; не женат. Болен с 20 лет, когда появились трудности ходьбы: напряжение ног, неустойчивость, невозможность бега. Болезнь прогрессирует, присоединилось напряжение рук, трудно нести тяжести, спускаться по лестнице. МРТ головного и спинного мозга без значимых изменений. В неврологическом статусе: форма стоп обычная, мышечный тонус в руках и ногах повышен по пирамидному типу, гиперрефлексия с расширением рефлекторных зон, патологические стопные и кистевые знаки, клонус стоп; неустойчивость в пробе Ромберга, легкая дисметрия и интенционный тремор при координаторных пробах, с трудом стоит на носках и пятках, походка спастико-атактическая с преобладанием спастичности, без опоры; дистальная гиперестезия; тазовые функции не нарушены; легкая дизартрия; интеллект сохранен; имеет инвалидность, но работает. При панельном MPS найдены две новые гетерозиготные мута-

ции в гене *CAPN1*: с.398\_399insAGTGGTCCGCGCGGCC (p.Arg133Glnfs\*39) в экзоне 4 и с.1535G>A (p.Arg512His) в экзоне 13. При семейной верификации по Сэнгеру подтверждены обе мутации у больного, гетерозиготное носительство мутации в экзоне 4 выявлено у отца, мутации в экзоне 13 — у матери и брата. Клиническая картина соответствует диагнозу SPG76.

## Обсуждение

Вклад SPG7 в нашу группу меньше, чем во многих других аналогичных исследованиях. В среднем она считается второй по частоте аутосомно-рецессивной формой после SPG11. В Канаде на долю SPG7 пришлось 8% молекулярно верифицированных случаев [12], в Венгрии и Тоскане она заняла 2-е место после SPG4 в общей структуре НСП и первое среди аутосомно-рецессивных форм [13, 14]. В группе 519 немецких семей с НСП SPG7 составила 4,8%, став самой частой аутосомно-рецессивной формой НСП [15], в голландской выборке из почти 800 больных — 7,5% [16], в испанской выборке из 285 больных — 4% всех случаев и 9% семейных аутосомно-рецессивных случаев [17]. Среди «осложнённых» аутосомно-рецессивных форм SPG7 составила 5% (2-е место после SP11) [18].

Ген *SPG7* кодирует белок парапегин — митохондриальную металлопротеазу, что позволяет отнести SPG7 к митохондриальным болезням с ядерным наследованием. Зарегистрировано более 100 мутаций, значимый вклад вносят крупные делеции (пример — наше наблюдение 7-1), описаны также крупные дупликации. Самой частой является миссенс-мутация с.1529C>T (p.Ala510Val) — одна из аллельных мутаций в наших наблюдениях. В 1998 г. она была описана как патогенный полиморфный вариант, поскольку в британских исследованиях встретилась с высокой частотой в контроле, но позже была доказана её патогенность и высокая частота [17, 19–27]. В Великобритании это самая частая мутация из вызывающих нейродегенерацию взрослых, при её наличии возможны низкая пенетрантность и нетяжёлое течение болезни [20], а в гомозиготном состоянии она сочетается с более поздним началом и меньшей тяжестью, чем в компаунд-гетерозиготе с другими мутациями [27, 28]; наши случаи с компаунд-гетерозиготностью по с.1529C>T являются среднетяжёлыми.

В последние годы с развитием MPS появляется все больше наблюдений SPG7 с преобладающей атаксией (фенотип спастической атаксии) и даже «чистой» атаксией [16, 18, 20–24, 27, 30–38]. При традиционных методах ДНК-анализа эти случаи имели мало шансов быть выявленными: ген *SPG7* не входил в алгоритм ДНК-диагностики атаксий. Так, оказалось, что мутации *SPG7* обуславливают значительную часть случаев спастической атаксии в Квебеке [23]. Сходные данные были получены в английском исследовании [22]. Атаксия, хотя не «чистая», была первым и ведущим симптомом у больных, так что предшествующая диагностика шла по линии атаксий (как у старшего больного в наблюдении 7-2). Отчасти этим можно объяснить «нехватку» SPG7 в нашей группе: фенотип спастической или «чистой» атаксии при SPG7 ещё мало известен, такие случаи могли не распознать как НСП, и больных не направили на соответствующее панельное MPS.

Таким образом, мутации *SPG7* в большей степени связаны с мозжечковыми атаксиями, чем с НСП, поэтому ряд ав-

торов считают обозначение гена как *SPG7* лишь историческим [1, 36]. Однако фенотип «неосложнённой» НСП занимает своё место.

Атрофия мозжечка при МРТ (преимущественно червя) — очень частый признак, но выражена в основном умеренно [27], как у двух наших больных. Иногда находят атрофию коры. В отличие от ряда других *SPG*, поражение мозолистого тела и белого вещества нетипичны и описаны лишь в единичных случаях [27, 30, 40].

Конечно, два наших наблюдения не отражают весь клинический спектр *SPG7*. Не столь частый, но характерный симптом — прогрессирующая наружная офтальмоплегия РЕО, типичная для многих митохондриальных болезней [18, 19, 21, 23, 24, 31, 33].

Митохондриальную природу *SPG7* отражают и данные мышечной биопсии: множественные делеции митохондриальной ДНК, недостаточность комплексов дыхательной цепи I, III и IV [21]. Описаны миопатия (тоже иллюстрирующая принадлежность *SPG7* к митохондриальной патологии), амиотрофия, нейропатия, дисфагия, вертикальный офтальмопарез, спастическая кривошея [16, 17, 21, 25]. Довольно частым является сопутствующий паркинсонизм (например, у 21% в группе 35 больных [26]), редкий симптом — атрофия зрительных нервов [16, 18, 19]. Интеллект чаще не страдает, но нередки негрубые нарушения определённых мнестических функций, механизмы которых выявляются комплексом инструментальных и функциональных исследований [41]; описаны и более явные когнитивные нарушения вплоть до выраженной деменции, значительные личностные изменения [25, 40].

Есть единичные описания аутосомно-доминантного наследования *SPG7* [17, 18], однако они не вполне убедительны: аутосомно-рецессивное наследование может маскироваться глубинными интронными мутациями, выявляемыми только полногеномным секвенированием [42].

*SPG7* не имеет аллельных фенотипов, но есть данные, что гетерозиготное носительство мутаций *SPG7* предрасполагает к развитию бокового амиотрофического склероза, причём имеющего клинические особенности [43].

В отличие от *SPG7*, *SPG76* — одна из самых редких и малоизвестных форм НСП. Её история началась с атаксии. На основании экспериментальной модели спиноцереbellарной атаксии у собак было высказано предположение, что мутации *CAPN1* могут вызывать атаксию у человека [44]. Одним из первых наблюдений стала инбредная семья из Бангладеш: у двух больных двоюродных сестёр была найдена гомозиготная мутация с.337+1G>A, в клинической картине имели место прогрессирующие атаксия, спастический парез, дисфагия, легкая когнитивная недостаточность, при МРТ — негрубая атрофия мозжечка [45]. Сходные наблюдения *SPG76* были сделаны в тунисской, итальянской, франко-испанской, марокканских и других семьях [45, 46]. В общей сложности описаны 28 не связанных между собой семей разного этнического происхождения [46–58]. Наше наблюдение *SPG76* является редким, в Восточной Европе это первое описание.

Зарегистрировано около 30 мутаций *CAPN1*: преобладают миссенс-мутации (как одна из мутаций нашего больного)

и нонсенс-мутации, известны мутации со сдвигом рамки считывания (аллельная мутация в нашем наблюдении), мутации сайта сплайсинга, небольшие делеции; крупные перестройки гена не зарегистрированы. Частых мутаций нет, но некоторые описаны неоднократно, например, мутация с.1176G>A (p.Trp392\*) найдена в турецкой семье [51] и нескольких бразильских [59, 60].

Типично начало на 3-м десятилетии (у нашего больного — в 20 лет), с вариабельностью от врождённого [47] до конца 4-го десятилетия [52], описана манифестация в подростковом возрасте [49, 51], в середине 4-го десятилетия [54, 58], но эти случаи немногочисленны. Внутрисемейно возраст начала обычно существенно не различается за редкими исключениями: 20 и 35 лет у sibсов в бразильской семье [58]. Ведущий симптом по определению — спастический парез, часто с деформацией стоп (около 1/3 случаев). Более чем в половине случаев (чаще, чем при ряде *SPG*) пирамидное поражение распространяется на руки (как у нашего больного), хотя значимый верхний парез наблюдается редко [49]. Нарушения тазовых функций описаны [45, 46, 52, 59], но нечасты, даже при длительном течении.

Фенотип *SPG76* может быть «неосложнённым» или «осложнённым» (чаще). Основной сопутствующий симптом при «осложнённой» *SPG76* — атаксия (около 70%), частый признак — лёгкая или умеренная дизартрия. Редкие симптомы — нейропатия, глазодвигательные нарушения, в частности медленные саккады [45, 50, 57, 60], негрубая экстрапирамидная симптоматика [45, 60]. Двигательные расстройства чаще прогрессируют относительно медленно, но на 5-м десятилетии большинство больных ходят с опорой или утрачивают ходьбу; в части случаев инвалидизация наступает раньше. В одной итальянской семье описано практически врождённое начало у пациента мужского пола, состояние которого к 16 годам стабилизировалось. При МПС выявили 3 ранее не описанные гетерозиготные мутации *CAPN1*: с.221G>A (p.Gly74Asp), с.911C>T (p.Thr304Met) и с.1418G>T (p.Arg473Leu); при верификации по Сэнгеру гетерозиготная мутация с.911C>T найдена у матери, две другие в *cis*-положении — у здорового отца. Авторы предполагают патогенетическую роль всех 3 мутаций [47]. Таким образом, *SPG76* надо учитывать и при ранней «неосложнённой» НСП, даже лёгкой (хотя в данном случае не исключено более позднее прогрессирование).

МРТ может быть нормальной [45, 47, 51–54, 60], в некоторых случаях даже при наличии атаксии (как у нашего больного), либо выявляет ту или иную степень атрофии мозжечка [49, 50, 56, 57], иногда также белого вещества [45], в единичных случаях — корковую атрофию [59]. У кореянки с «осложнённым» фенотипом, заболевшей в 19 лет и уже с 30 лет передвигавшейся в кресле, МРТ обнаружила понтоцереbellарную атрофию [57].

Учитывая разнообразие фенотипов, некоторые авторы предлагают обозначить болезнь как *CAPN1*-связанную нейродегенерацию [50, 53].

## Заключение

Как видно по приведённым данным, *SPG7* и *SPG76*, кардинально различающиеся по частоте и в меньшей

степени по возрасту начала (несколько более ранний при SPG76), имеют ряд общих признаков, основным из которых является частая сопутствующая атаксия. SPG76 — ещё одна форма, демонстрирующая отсутствие чёткой грани между атаксиями и спастическими параплегиями. Всего же спектр «атаксия—спастичность» насчитывает около 70 генетических форм, в основном аутосомно-рецессивных [1, 34, 36, 38, 49]. Самый яркий пример этого континуума — спастическая атаксия, в частности, форма Шарлевуа—Сагенэ (ARSACS), подтверждённая нами в 2 семьях [7]. Атаксия разной степени наблюдалась в нашей группе при ряде форм: SPG5 [5], SPG15, SPG11, SPG4 [4].

## Список источников

- Galatolo D., Tessa A., Filla A., Santorelli F.M. Clinical application of next generation sequencing in hereditary spinocerebellar ataxia: increasing the diagnostic yield and broadening the ataxia-spasticity spectrum. A retrospective analysis. *Neurogenetics*. 2018; 19(1): 1–8. DOI: 10.1007/s10048-017-0532-6. PMID: 28209898.
- Boutry M., Morais S., Stevanin G. Update on the genetics of spastic paraplegias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019; 19(4): 18. DOI: 10.1007/s11910-019-0930-2. PMID: 30820684
- Kadnikova V., Rudenskaya G., Stepanova A. et al. Mutational spectrum of *SPAST* (SPG4) and *ATL1* (SPG3A) genes in Russian patients with hereditary spastic paraplegia. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 14412. DOI: 10.1038/s41598-019-50911-9. PMID: 31594988.
- Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Сидорова О.П. и др. Наследственная спастическая параплегия 4-го типа (SPG4) у российских больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 11: 11–20. DOI: 10.17116/jnevro201911911111. PMID: 31851166.
- Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Чухрова А.Л. и др. Редкие аутосомно-рецессивные спастические параплегии. *Медицинская генетика*. 2019; 11: 26–35. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.11.26-3-35.
- 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(5): e61–e62. DOI: 10.1111/ene.13880. PMID: 30980493.
- Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжкова 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.
- Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Биц К. и др. Клинико-молекулярно-генетические характеристики наследственной спастической параплегии 3-го типа (SPG3). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 16(1): 44–54. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.5.
- Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P. et al. KIF1A-related autosomal dominant spastic paraplegias (SPG30) in Russian families. *BMC Neurology*. 2020; 20(1): 290. DOI: 10.1186/s12883-020-01872-4. PMID: 32746806.
- Шагина О.А., Тверская С.М., Кадникова В.А., Поляков А.В. ДНК-диагностика периодической болезни. *Медицинская генетика*. 2006; 10: 29–32.
- Рыжкова О.П., Кардымов 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(8): 3–23.
- Chrestian N., Dupré N., Gan-Or Z. et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet*. 2016; 3(1): DOI: 10.1212/NXG.0000000000000122. PMID: 27957547.
- Balicza P., Grosz Z., Gonzalez M.A. et al. Genetic background of the hereditary spastic paraplegia phenotypes in Hungary an analysis of 58 probands. *J Neurol Sci*. 2016; 364: 116–121. DOI: 10.1016/j.jns.2016.03.018. PMID: 27084228.
- Orsucci D., Petrucci L., Ienco E.C. et al. Hereditary spastic paraparesis in adults. A clinical and genetic perspective from Tuscany. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014; 120: 14–19. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.02.002. PMID: 24731568.
- Schüle R., Wiethoff S., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinico-genetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol*. 2016; 79(4): 646–658. DOI: 10.1002/ana.24611. PMID: 26856398.
- van Gassen K.L., van der Heijden C.D., de Bot S.T. et al. Genotype-phenotype correlations in spastic paraplegia type 7: a study in a large Dutch cohort. *Brain*. 2012; 135(Pt 10): 2994–3004. DOI: 10.1093/brain/aww224. PMID: 22964162.
- Sánchez-Ferrero E., Coto E., Beetz C. et al. SPG7 mutational screening in spastic paraplegia patients supports a dominant effect for some mutations and a pathogenic role for p.A510V. *Clin Genet*. 2013; 83(3): 257–262. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01896.x. PMID: 22571692.

Примеров «осложнённых» НСП с атаксией и, напротив, атаксией с пирамидными симптомами (иногда начальными признаками болезни) множество. Сочетание пирамидного и мозжечкового синдромов характерно для ряда нейрометаболических болезней, в том числе с аутосомно-рецессивным наследованием: лейкоэнцефалопатии с вовлечением ствола, спинного мозга и повышенным уровнем лактата в ЦНС, церебросухожильного ксантоматоза и др. [61]. Методы MPS дают уникальные возможности диагностики редких, частично сходных между собой болезней, но надо помнить об ограничениях методов и нередких трудностях трактовки данных [11].

## References

- Galatolo D., Tessa A., Filla A., Santorelli F.M. Clinical application of next generation sequencing in hereditary spinocerebellar ataxia: increasing the diagnostic yield and broadening the ataxia-spasticity spectrum. A retrospective analysis. *Neurogenetics*. 2018; 19(1): 1–8. DOI: 10.1007/s10048-017-0532-6. PMID: 28209898.
- Boutry M., Morais S., Stevanin G. Update on the genetics of spastic paraplegias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019; 19(4): 18. DOI: 10.1007/s11910-019-0930-2. PMID: 30820684
- Kadnikova V., Rudenskaya G., Stepanova A. et al. Mutational spectrum of *SPAST* (SPG4) and *ATL1* (SPG3A) genes in Russian patients with hereditary spastic paraplegia. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 14412. DOI: 10.1038/s41598-019-50911-9. PMID: 31594988.
- Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Sidorova O.P. et al. Hereditary spastic paraplegia type 4 in Russian patients. *Zhurn. Nevrologii i Psikhiiatrii im S.S. Korsakova*. 2019; 11: 11–20. DOI: 10.17116/jnevro201911911111. PMID: 31851166. (In Russ.)
- Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Chukhrova A.L. et al. Rare autosomal recessive spastic paraplegias. *Meditsinskaya genetika*. 2019; 11: 26–35. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.11.26-3-35. (In Russ.)
- 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(5): e61–e62. DOI: 10.1111/ene.13880. PMID: 30980493.
- Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P. Spastic ataxia of Charlevoix—Saguenay (ARSACS): first Russian case and review. *Zh Nevrolol Psikhiiatr im S.S. Korsakova*. 2020; 120(2): 85–91. DOI: 10.17116/jnevro202012002185. PMID: 32307416. (In Russ.)
- Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Beetz C. et al. Clinical, molecular, and genetic characteristics of the hereditary spastic paraplegia type 3 (SPG3). *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noy nevrologii* 2020; 1: 44–54. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.5. (In Russ.)
- Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P. et al. KIF1A-related autosomal dominant spastic paraplegias (SPG30) in Russian families. *BMC Neurology*. 2020; 20(1): 290. DOI: 10.1186/s12883-020-01872-4. PMID: 32746806.
- Schagina O.A., Tverskaya S.M., Kadnikova V.A., Polyakov A.V. DNA diagnostics of periodic disease. *Meditsinskaya genetika*. 2006; 10: 29–32. (In Russ.)
- 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(8): 3–23. (In Russ.)
- Chrestian N., Dupré N., Gan-Or Z. et al. Clinical and genetic study of hereditary spastic paraplegia in Canada. *Neurol Genet*. 2016; 3(1): DOI: 10.1212/NXG.0000000000000122. PMID: 27957547.
- Balicza P., Grosz Z., Gonzalez M.A. et al. Genetic background of the hereditary spastic paraplegia phenotypes in Hungary an analysis of 58 probands. *J Neurol Sci*. 2016; 364: 116–121. DOI: 10.1016/j.jns.2016.03.018. PMID: 27084228.
- Orsucci D., Petrucci L., Ienco E.C. et al. Hereditary spastic paraparesis in adults. A clinical and genetic perspective from Tuscany. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014; 120: 14–19. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.02.002. PMID: 24731568.
- Schüle R., Wiethoff S., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinico-genetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol*. 2016; 79(4): 646–658. DOI: 10.1002/ana.24611. PMID: 26856398.
- van Gassen K.L., van der Heijden C.D., de Bot S.T. et al. Genotype-phenotype correlations in spastic paraplegia type 7: a study in a large Dutch cohort. *Brain*. 2012; 135(Pt 10): 2994–3004. DOI: 10.1093/brain/aww224. PMID: 22964162.
- Sánchez-Ferrero E., Coto E., Beetz C. et al. SPG7 mutational screening in spastic paraplegia patients supports a dominant effect for some mutations and a pathogenic role for p.A510V. *Clin Genet*. 2013; 83(3): 257–262. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01896.x. PMID: 22571692.

18. Kara E., Tucci A., Manzoni C. et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2016; 139(Pt 7): 1904–1918. DOI: 10.1093/brain/aww111. PMID: 27227339.
19. Klebe S., Depienne C., Gerber S. et al. Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy. *Brain*. 2012; 135(Pt 10): 2980–2993. DOI: 10.1093/brain/aww240. PMID: 23065789.
20. Roxburgh R.H., Marquis-Nicholson R., Ashton F. et al. The p.Ala510Val mutation in the *SPG7* (paraplegin) gene is the most common mutation causing adult onset neurogenetic disease in patients of British ancestry. *J Neurol*. 2013; 260(5): 1286–1294. DOI: 10.1007/s00415-012-6792-z. PMID: 23269439.
21. Wedding I.M., Koht J., Tran G.T. et al. Spastic paraplegia type 7 is associated with multiple mitochondrial DNA deletions. *PLoS One*. 2014; 9(1): e86340. DOI: 10.1371/journal.pone.0086340. PMID: 2446603.
22. Pfeffer G., Pyle A., Griffin H. et al. *SPG7* mutations are a common cause of undiagnosed ataxia. *Neurology*. 2015; 84(11): 1174–1176. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001369. PMID: 25681447.
23. Choquet K., Tetreault M., Yang S. et al. *SPG7* mutations explain a significant proportion of French Canadian spastic ataxia cases. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(7): 1016–1021. DOI: 10.1038/ejhg.2015.240. PMID: 26626314.
24. Rydning S.L., Wedding I.M., Koht J. et al. A founder mutation p.H701P identified as a major cause of SPG7 in Norway. *Eur J Neurol*. 2016; 23(4): 763–771. DOI: 10.1111/ene.12937. PMID: 26756429.
25. Zhang L., McFarland K.N., Subramony S.H. et al. *SPG7* and impaired emotional communication. *Cerebellum*. 2017; 16(2): 595–598. DOI: 10.1007/s12311-016-0818-5. PMID: 27557734.
26. De la Casa-Fages B., Fernández-Eulate G., Gamez J. et al. Parkinsonism and spastic paraplegia type 7: expanding the spectrum of mitochondrial parkinsonism. *Mov Disord*. 2019; 34(10): 1547–1561. DOI: 10.1002/mds.27812. PMID: 31433872.
27. Hewamadduma H.A., Hoggard N., O'Malley R. et al. Novel genotype-phenotype and MRI correlations in a large cohort of patients with *SPG7* mutations. *Neurol Genet*. 2018; 4(6): e279. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000279. PMID: 30533525.
28. Mancini C., Giorgio E., Rubegni A. et al. Prevalence and phenotype of the c.1529C>T *SPG7* variant in adult-onset cerebellar ataxia in Italy. *Eur J Neurol*. 2019; 26(1): 80–86. DOI: 10.1111/ene.13768. PMID: 30098094.
29. Casari G., Marconi R., Adam M.P. et al. Spastic paraplegia 7. *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1107>. PMID: 20301286.
30. Yoon G., Baskin B., Tarnopolsky M. et al. Autosomal recessive hereditary spastic paraplegia — clinical and genetic characteristics of a well-defined cohort. *Neurogenetics*. 2013; 14: 181–188. DOI: 10.1007/s10048-013-0366-9. PMID: 23733235.
31. Pfeffer G., Gorman G.S., Griffin H. et al. Mutations in the *SPG7* gene cause chronic progressive external ophthalmoplegia through disordered mitochondrial DNA maintenance. *Brain*. 2014; 137(Pt 5): 1323–1336. DOI: 10.1093/brain/awu060. PMID: 24727571.
32. Yahikozawa H., Yoshida K., Sato S. et al. Predominant cerebellar phenotype in spastic paraplegia 7 (SPG7). *Hum Genome Var*. 2015; 2: 15012. DOI: 10.1038/hgv.2015.12. PMID: 27081526.
33. Thal D.R., Züchner S., Gierer S. et al. Abnormal paraplegin expression in swollen neurites,  $\tau$ - and  $\alpha$ -synuclein pathology in a case of hereditary spastic paraplegia SPG7 with an Ala510Val mutation. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(10): 25050–25066. DOI: 10.3390/ijms161025050. PMID: 26506339.
34. van de Warrenburg B.P., Schouten M.I., de Bot S.T. et al. Clinical exome sequencing for cerebellar ataxia and spastic paraplegia uncovers novel gene-disease associations and unanticipated rare disorders. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(10): 1460–1466. DOI: 10.1038/ejhg.2016.42. PMID: 27165006.
35. Bhattacharjee S., Beauchamp N., Murray B.E., Lynch T. Case series of autosomal recessive hereditary spastic paraparesis with novel mutation in SPG7 gene. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017; 22(4): 303–307. DOI: 10.17712/nsj.2017.4.20170253. PMID: 29057857.
36. Synofzik M., Schüle R. Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: shared phenotypes, genes, and pathways. *Mov Disord*. 2017; 32(3): 332–345. DOI: 10.1002/mds.26944. PMID: 28195350.
37. Coarelli G., Schüle R., van de Warrenburg B. et al. Loss of paraplegin drives spasticity rather than ataxia in a cohort of 241 patients with *SPG7* *Neurology* 2019; 92(23): e2679–e2690. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007606. PMID: 31068484.
38. Нужный Е.П. Клинико-генетическая характеристика аутосомно-рецессивных атаксий у пациентов взрослого возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2019.
39. Martinuzzi A., Montanaro D., Vavla M. et al. Clinical and paraclinical indicators of motor system impairment in hereditary spastic paraplegia: a pilot study. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0153283. DOI: 10.1371/journal.pone.0153283. PMID: 27077743.
40. Mahoney C.J., Dharmadasa T., Huynh W. et al. A novel phenotype of hereditary spastic paraplegia type 7 associated with a compound heterozygous mutation in paraplegin. *Muscle Nerve*. 2020; 62(1): E44–E45. DOI: 10.1002/mus.26882. PMID: 32270516.
41. Lupo M., Olivito G., Clausi S. et al. Cerebello-cortical alterations linked to cognitive and social problems in patients with spastic paraplegia type 7: a preliminary study. *Front Neurol*. 2020; 11: 82. DOI: 10.3389/fneur.2020.00082. eCollection 2020. PMID: 32161564.
18. Kara E., Tucci A., Manzoni C. et al. Genetic and phenotypic characterization of complex hereditary spastic paraplegia. *Brain*. 2016; 139(Pt 7): 1904–1918. DOI: 10.1093/brain/aww111. PMID: 27227339.
19. Klebe S., Depienne C., Gerber S. et al. Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy. *Brain*. 2012; 135(Pt 10): 2980–2993. DOI: 10.1093/brain/aww240. PMID: 23065789.
20. Roxburgh R.H., Marquis-Nicholson R., Ashton F. et al. The p.Ala510Val mutation in the *SPG7* (paraplegin) gene is the most common mutation causing adult onset neurogenetic disease in patients of British ancestry. *J Neurol*. 2013; 260(5): 1286–1294. DOI: 10.1007/s00415-012-6792-z. PMID: 23269439.
21. Wedding I.M., Koht J., Tran G.T. et al. Spastic paraplegia type 7 is associated with multiple mitochondrial DNA deletions. *PLoS One*. 2014; 9(1): e86340. DOI: 10.1371/journal.pone.0086340. PMID: 2446603.
22. Pfeffer G., Pyle A., Griffin H. et al. *SPG7* mutations are a common cause of undiagnosed ataxia. *Neurology*. 2015; 84(11): 1174–1176. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001369. PMID: 25681447.
23. Choquet K., Tetreault M., Yang S. et al. *SPG7* mutations explain a significant proportion of French Canadian spastic ataxia cases. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(7): 1016–1021. DOI: 10.1038/ejhg.2015.240. PMID: 26626314.
24. Rydning S.L., Wedding I.M., Koht J. et al. A founder mutation p.H701P identified as a major cause of SPG7 in Norway. *Eur J Neurol*. 2016; 23(4): 763–771. DOI: 10.1111/ene.12937. PMID: 26756429.
25. Zhang L., McFarland K.N., Subramony S.H. et al. *SPG7* and impaired emotional communication. *Cerebellum*. 2017; 16(2): 595–598. DOI: 10.1007/s12311-016-0818-5. PMID: 27557734.
26. De la Casa-Fages B., Fernández-Eulate G., Gamez J. et al. Parkinsonism and spastic paraplegia type 7: expanding the spectrum of mitochondrial parkinsonism. *Mov Disord*. 2019; 34(10): 1547–1561. DOI: 10.1002/mds.27812. PMID: 31433872.
27. Hewamadduma H.A., Hoggard N., O'Malley R. et al. Novel genotype-phenotype and MRI correlations in a large cohort of patients with *SPG7* mutations. *Neurol Genet*. 2018; 4(6): e279. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000279. PMID: 30533525.
28. Mancini C., Giorgio E., Rubegni A. et al. Prevalence and phenotype of the c.1529C>T *SPG7* variant in adult-onset cerebellar ataxia in Italy. *Eur J Neurol*. 2019; 26(1): 80–86. DOI: 10.1111/ene.13768. PMID: 30098094.
29. Casari G., Marconi R., Adam M.P. et al. Spastic paraplegia 7. *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1107>. PMID: 20301286.
30. Yoon G., Baskin B., Tarnopolsky M. et al. Autosomal recessive hereditary spastic paraplegia — clinical and genetic characteristics of a well-defined cohort. *Neurogenetics*. 2013; 14: 181–188. DOI: 10.1007/s10048-013-0366-9. PMID: 23733235.
31. Pfeffer G., Gorman G.S., Griffin H. et al. Mutations in the *SPG7* gene cause chronic progressive external ophthalmoplegia through disordered mitochondrial DNA maintenance. *Brain*. 2014; 137(Pt 5): 1323–1336. DOI: 10.1093/brain/awu060. PMID: 24727571.
32. Yahikozawa H., Yoshida K., Sato S. et al. Predominant cerebellar phenotype in spastic paraplegia 7 (SPG7). *Hum Genome Var*. 2015; 2: 15012. DOI: 10.1038/hgv.2015.12. PMID: 27081526.
33. Thal D.R., Züchner S., Gierer S. et al. Abnormal paraplegin expression in swollen neurites,  $\tau$ - and  $\alpha$ -synuclein pathology in a case of hereditary spastic paraplegia SPG7 with an Ala510Val mutation. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(10): 25050–25066. DOI: 10.3390/ijms161025050. PMID: 26506339.
34. van de Warrenburg B.P., Schouten M.I., de Bot S.T. et al. Clinical exome sequencing for cerebellar ataxia and spastic paraplegia uncovers novel gene-disease associations and unanticipated rare disorders. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(10): 1460–1466. DOI: 10.1038/ejhg.2016.42. PMID: 27165006.
35. Bhattacharjee S., Beauchamp N., Murray B.E., Lynch T. Case series of autosomal recessive hereditary spastic paraparesis with novel mutation in SPG7 gene. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017; 22(4): 303–307. DOI: 10.17712/nsj.2017.4.20170253. PMID: 29057857.
36. Synofzik M., Schüle R. Overcoming the divide between ataxias and spastic paraplegias: shared phenotypes, genes, and pathways. *Mov Disord*. 2017; 32(3): 332–345. DOI: 10.1002/mds.26944. PMID: 28195350.
37. Coarelli G., Schüle R., van de Warrenburg B. et al. Loss of paraplegin drives spasticity rather than ataxia in a cohort of 241 patients with *SPG7* *Neurology* 2019; 92(23): e2679–e2690. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007606. PMID: 31068484.
38. Nuzhny E.P. [Clinical and genetic characteristics of autosomal recessive ataxias in adult patients: PhD Thesis]. Moscow, 2019. (In Russ).
39. Martinuzzi A., Montanaro D., Vavla M. et al. Clinical and paraclinical indicators of motor system impairment in hereditary spastic paraplegia: a pilot study. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0153283. DOI: 10.1371/journal.pone.0153283. PMID: 27077743.
40. Mahoney C.J., Dharmadasa T., Huynh W. et al. A novel phenotype of hereditary spastic paraplegia type 7 associated with a compound heterozygous mutation in paraplegin. *Muscle Nerve*. 2020; 62(1): E44–E45. DOI: 10.1002/mus.26882. PMID: 32270516.
41. Lupo M., Olivito G., Clausi S. et al. Cerebello-cortical alterations linked to cognitive and social problems in patients with spastic paraplegia type 7: a preliminary study. *Front Neurol*. 2020; 11: 82. DOI: 10.3389/fneur.2020.00082. eCollection 2020. PMID: 32161564.

42. Verdura E., Schlüter A., Fernández-Eulate G. et al. A deep intronic splice variant advises reexamination of presumably dominant SPG7 cases. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020; 7(1): 105–111. DOI: 10.1002/acn3.50967. PMID: 31854126.
43. Osmanovic A., Widjaja M., Förster A. et al. SPG7 mutations in amyotrophic lateral sclerosis: a genetic link to hereditary spastic paraplegia. *J Neurol.* 2020; 267(9): 2732–2743. DOI: 10.1007/s00415-020-09861-w. PMID: 32447552.
44. Forman O.P., De Risio L., Mellersh C.S. Missense mutation in CAPN1 is associated with spinocerebellar ataxia in the Parson Russell Terrier dog breed. *PLoS One.* 2013; 8: e64627. DOI: 10.1371/journal.pone.0064627. PMID: 23741357.
45. Wang Y., Hersheshon J., Lopez D. et al. Defects in the CAPN1 gene result in alterations in cerebellar development and cerebellar ataxia in mice and humans. *Cell Rep.* 2016; 16(1): 79–91. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.05.044. PMID: 27320912.
46. Gan-Or Z., Bouslam N., Birouk N. et al. Mutations in CAPN1 cause autosomal-recessive hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet.* 2016; 98(5): 1038–1046. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.04.002. PMID: 27153400.
47. Travaglini L., Bellacchio E., Aiello C. et al. Expanding the clinical phenotype of CAPN1-associated mutations: a new case with congenital-onset pure spastic paraplegia. *J Neurol Sci.* 2017; 378: 210–212. DOI: 10.1016/j.jns.2017.05.014. PMID: 28566166.
48. Cotti Piccinelli S., Bassi M., Citterio A. et al. A novel CAPN1 mutation causes a pure hereditary spastic paraplegia in an Italian family. *Front Neurol* 2019; 10: 580. DOI: 10.3389/fneur.2019.00580. PMID: 31231303.
49. Lambe J., Monaghan B., Munteanu T., Redmond J. CAPN1 mutations broadening the hereditary spastic paraplegia/spinocerebellar ataxia phenotype. *Pract Neurol.* 2018; 18(5): 369–372. DOI: 10.1136/practneurol-2017-001842. PMID: 29678961.
50. Tadic V., Klein C., Hinrichs F. et al. CAPN1 mutations are associated with a syndrome of combined spasticity and ataxia. *J Neurol.* 2017; 264(5): 1008–1010. DOI: 10.1007/s00415-017-8464-5. PMID: 28321562.
51. Kocoglu C., Gundogdu A., Kocaman G. et al. Homozygous CAPN1 mutations causing a spastic-ataxia phenotype in 2 families. *Neurol Genet.* 2018; 4(1): e218. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000218. PMID: 29379883.
52. Shetty A., Ashtiani S., Gan-Or Z. et al. CAPN1 mutations: expanding the CAPN1-related phenotype: from hereditary spastic paraparesis to spastic ataxia. *Eur J Med Genet.* 2019; 62(12): 103605. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.12.010. PMID: 30572172.
53. Bidgoli M., Javanparast L., Rohani M. et al. CAPN1 and hereditary spastic paraplegia: a novel variant in an Iranian family and overview of the genotype-phenotype correlation. *Int J Neurosci.* 2020 May 13; 1–13. DOI: 10.1080/00207454.2020.1763344. PMID: 32352326.
54. Peng F., Sun Y.M., Quan C. et al. Two novel homozygous mutations of CAPN1 in Chinese patients with hereditary spastic paraplegia and literatures review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14(1): 83. DOI: 10.1186/s13023-019-1053-1. PMID: 31023339.
55. Chen Y., Cen Z., Zheng X. et al. A novel homozygous CAPN1 pathogenic variant in a Chinese patient with pure hereditary spastic paraplegia. 2019; 15(2): 271–272. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.2.271. PMID: 30938113.
56. Xia Z.C., Liu Z.H., Zhou X.X. et al. Mutation analysis of CAPN1 in Chinese populations with spastic paraplegia and related neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci.* 2020; 411: 116691. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116691. PMID: 31982778.
57. Kim A., Kumar K., Davis R. et al. Increased diagnostic yield of spastic paraplegia with or without cerebellar ataxia through whole-genome sequencing. *Cerebellum.* 2019; 8(4):781–790. DOI: 10.1007/s12311-019-01038-0. PMID: 31104286.
58. Melo U.S., Freua F., Lynch D.S. et al. Clinical aspects of hereditary spastic paraplegia 76 and novel CAPN1 mutations. *Clin Genet.* 2018; 94(5): 482–483. DOI: 10.1111/cge.13428. PMID: 30198554.
59. Souza P., Badia B., Farias I. et al. An extremely rare hereditary spastic paraplegia with a new expanding complicated phenotype. *Rev Neurol (Paris).* 2019; 175(9): 572–574. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.01.397. PMID: 31147273.
60. Garcia-Berlanga J.E., Moscovich M., Palacios J.I. et al. CAPN1 variants as cause of hereditary spastic paraplegia type 76. *Case Rep Neurol Med* 2019; 7615605. DOI: 10.1155/2019/7615605. PMID: 31355030.
61. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. М: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 383 с.
42. Verdura E., Schlüter A., Fernández-Eulate G. et al. A deep intronic splice variant advises reexamination of presumably dominant SPG7 cases. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020; 7(1): 105–111. DOI: 10.1002/acn3.50967. PMID: 31854126.
43. Osmanovic A., Widjaja M., Förster A. et al. SPG7 mutations in amyotrophic lateral sclerosis: a genetic link to hereditary spastic paraplegia. *J Neurol.* 2020; 267(9): 2732–2743. DOI: 10.1007/s00415-020-09861-w. PMID: 32447552.
44. Forman O.P., De Risio L., Mellersh C.S. Missense mutation in CAPN1 is associated with spinocerebellar ataxia in the Parson Russell Terrier dog breed. *PLoS One.* 2013; 8: e64627. DOI: 10.1371/journal.pone.0064627. PMID: 23741357.
45. Wang Y., Hersheshon J., Lopez D. et al. Defects in the CAPN1 gene result in alterations in cerebellar development and cerebellar ataxia in mice and humans. *Cell Rep.* 2016; 16(1): 79–91. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.05.044. PMID: 27320912.
46. Gan-Or Z., Bouslam N., Birouk N. et al. Mutations in CAPN1 cause autosomal-recessive hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet.* 2016; 98(5): 1038–1046. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.04.002. PMID: 27153400.
47. Travaglini L., Bellacchio E., Aiello C. et al. Expanding the clinical phenotype of CAPN1-associated mutations: a new case with congenital-onset pure spastic paraplegia. *J Neurol Sci.* 2017; 378: 210–212. DOI: 10.1016/j.jns.2017.05.014. PMID: 28566166.
48. Cotti Piccinelli S., Bassi M., Citterio A. et al. A novel CAPN1 mutation causes a pure hereditary spastic paraplegia in an Italian family. *Front Neurol* 2019; 10: 580. DOI: 10.3389/fneur.2019.00580. PMID: 31231303.
49. Lambe J., Monaghan B., Munteanu T., Redmond J. CAPN1 mutations broadening the hereditary spastic paraplegia/spinocerebellar ataxia phenotype. *Pract Neurol.* 2018; 18(5): 369–372. DOI: 10.1136/practneurol-2017-001842. PMID: 29678961.
50. Tadic V., Klein C., Hinrichs F. et al. CAPN1 mutations are associated with a syndrome of combined spasticity and ataxia. *J Neurol.* 2017; 264(5): 1008–1010. DOI: 10.1007/s00415-017-8464-5. PMID: 28321562.
51. Kocoglu C., Gundogdu A., Kocaman G. et al. Homozygous CAPN1 mutations causing a spastic-ataxia phenotype in 2 families. *Neurol Genet.* 2018; 4(1): e218. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000218. PMID: 29379883.
52. Shetty A., Ashtiani S., Gan-Or Z. et al. CAPN1 mutations: expanding the CAPN1-related phenotype: from hereditary spastic paraparesis to spastic ataxia. *Eur J Med Genet.* 2019; 62(12): 103605. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.12.010. PMID: 30572172.
53. Bidgoli M., Javanparast L., Rohani M. et al. CAPN1 and hereditary spastic paraplegia: a novel variant in an Iranian family and overview of the genotype-phenotype correlation. *Int J Neurosci.* 2020 May 13; 1–13. DOI: 10.1080/00207454.2020.1763344. PMID: 32352326.
54. Peng F., Sun Y.M., Quan C. et al. Two novel homozygous mutations of CAPN1 in Chinese patients with hereditary spastic paraplegia and literatures review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14(1): 83. DOI: 10.1186/s13023-019-1053-1. PMID: 31023339.
55. Chen Y., Cen Z., Zheng X. et al. A novel homozygous CAPN1 pathogenic variant in a Chinese patient with pure hereditary spastic paraplegia. 2019; 15(2): 271–272. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.2.271. PMID: 30938113.
56. Xia Z.C., Liu Z.H., Zhou X.X. et al. Mutation analysis of CAPN1 in Chinese populations with spastic paraplegia and related neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci.* 2020; 411: 116691. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116691. PMID: 31982778.
57. Kim A., Kumar K., Davis R. et al. Increased diagnostic yield of spastic paraplegia with or without cerebellar ataxia through whole-genome sequencing. *Cerebellum.* 2019; 8(4):781–790. DOI: 10.1007/s12311-019-01038-0. PMID: 31104286.
58. Melo U.S., Freua F., Lynch D.S. et al. Clinical aspects of hereditary spastic paraplegia 76 and novel CAPN1 mutations. *Clin Genet.* 2018; 94(5): 482–483. DOI: 10.1111/cge.13428. PMID: 30198554.
59. Souza P., Badia B., Farias I. et al. An extremely rare hereditary spastic paraplegia with a new expanding complicated phenotype. *Rev Neurol (Paris).* 2019; 175(9): 572–574. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.01.397. PMID: 31147273.
60. Garcia-Berlanga J.E., Moscovich M., Palacios J.I. et al. CAPN1 variants as cause of hereditary spastic paraplegia type 76. *Case Rep Neurol Med* 2019; 7615605. DOI: 10.1155/2019/7615605. PMID: 31355030.
61. Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu. [Hereditary neurometabolic diseases of young and adult age]. Moscow, Geotar-Media: 2018. 383 p. (in Russ).

**Информация об авторах**

*Руденская Галина Евгеньевна* — д.м.н., г.н.с. научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8244-9367>

*Кадникова Варвара Андреевна* — н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1245-4881>

*Рыжкова Оксана Петровна* — к.м.н., в.н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>

*Демина Нина Александровна* — врач консультативного отделения ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0724-9004>

*Шаркова Инна Валентиновна* — к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5819-4835>

*Поляков Александр Владимирович* — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Information about the authors**

*Galina E. Rudenskaya* — D. Sci. (Med.), principal researcher, Scientific counseling department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8244-9367>

*Varvara A. Kadnikova* — researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1245-4881>

*Oksana P. Ryzhkova* — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>

*Nina A. Dyomina* — genetist, Counseling department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0724-9004>

*Inna V. Sharkova* — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Scientific counseling department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5819-4835>

*Alexander V. Polyakov* — D. Sci. (Biol.), Prof., Corresponding Member of RAS, Head, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

# Шейная спондилогенная миелопатия: 10-летний опыт лечения

А.О. Гуша<sup>1,2</sup>, М.Д. Древал<sup>2,3</sup>, А.Р. Юсупова<sup>1</sup>, С.О. Арестов<sup>1</sup>, Д.В. Петросян<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

**Введение.** Шейная спондилогенная миелопатия (ШСМ) служит проявлением протяжённых стенозов шейного отдела позвоночника и характеризуется грубыми неврологическими нарушениями. Учитывая высокую инвалидизацию и неэффективность консервативного лечения ШСМ, предпочтительно проводить хирургическое вмешательство, направленное на декомпрессию позвоночного канала. В настоящее время конкурируют две тактики хирургического лечения — ламинопластика и корпорэктомия.

**Цель исследования** — анализ ранних (1-е сутки после операции) и отдалённых (через 12, 60 и 120 мес после операции) клинических, рентгенологических и нейровизуализационных результатов хирургического лечения ШСМ.

**Материалы и методы.** Прооперированы 226 пациентов (91 женщина и 135 мужчин, средний возраст 48,1 года) с дегенеративным стенозом шейного отдела позвоночника, сопровождающимся миелопатическим синдромом. Клинически оценивали выраженность болевого синдрома (баллы по ВАШ), проприоцептивную чувствительность (шкала M. Doita), возможность самообслуживания (шкала Nurick), восстановление после операции (шкала JOA). Рентгенологически оценивали стабильность шейного отдела позвоночника. По данным нейровизуализации делали вывод об уменьшении выраженности стеноза и очагов миелопатии.

**Результаты.** Оценены ранние и отдалённые клинические, рентгенологические и нейровизуализационные результаты. В отдалённом периоде (12, 60 и 120 мес после операции) шейный болевой синдром составил 0–3 балла по ВАШ, исходно — 6–8 баллов. При оценке результатов по шкале JOA показано, что эффективность лечения миелопатии напрямую зависит от анамнеза и сроков выполнения оперативного вмешательства. По шкале Nurick имеется тенденция существенного улучшения неврологического статуса у пациентов со средней стадией заболевания, при более выраженных стадиях неврологический статус пациентов остаётся стабильным или улучшается, но для этого требуется более продолжительное время. Отмечено улучшение глубокой чувствительности по шкале M. Doita у пациентов на всех стадиях заболевания.

**Заключение.** Оба метода хирургического лечения (ламинопластика и корпорэктомия) приводят к хорошим исходам при лечении ШСМ. Эффективность хирургического лечения ШСМ напрямую зависит от длительности анамнеза и сроков проведения декомпрессивного вмешательства. Восстановление лучше протекает при лёгких, средних и среднетяжёлых клинических проявлениях ШСМ и при своевременном обращении к хирургу.

**Ключевые слова:** шейная спондилогенная миелопатия; стеноз шейного отдела позвоночника; ламинопластика; корпорэктомия

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО МОНИКИ. E-mail: drevalmax@mail.ru. Древал М.Д.

**Для цитирования:** Гуша А.О., Древал М.Д., Юсупова А.Р., Арестов С.О., Петросян Д.В. Шейная спондилогенная миелопатия: 10-летний опыт лечения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(2): 21–28.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.3

Поступила 11.01.2021 / Принята в печать 19.02.2021

## Cervical spondylotic myelopathy: 10 years of treatment experience

Artyom O. Gushcha<sup>1,2</sup>, Maxim D. Dreval<sup>2,3</sup>, Adilya R. Yusupova<sup>1</sup>, Sergey O. Arestov<sup>1</sup>, David V. Petrosyan<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

**Introduction.** Cervical spondylotic myelopathy (CSM) results from prolonged cervical stenosis and is characterized by severe neurological disturbances. Given the high degree of disability and the ineffectiveness of conservative treatment for CSM, spinal decompression surgery is preferable. Two surgical treatment approaches are currently in competition — laminoplasty and corpectomy.

**The study aimed** to analyze the early (1 day after surgery) and long-term (12, 60, and 120 months after surgery) clinical, radiological, and neuroimaging results of CSM surgery.

**Materials and methods.** Two hundred and twenty-six patients (91 women and 135 men, average age 48.1 years) with degenerative cervical spinal stenosis accompanied by myelopathy underwent surgery. Pain severity (VAS score), proprioception (M. Doita's scale), ability to perform self-care (Nurick scale), and recovery after surgery (JOA scale) were clinically evaluated. The stability of the cervical spine was evaluated radiologically. Stenosis severity and myelopathy lesions were assessed based on the neuroimaging data.

**Results.** Early and long-term clinical, radiological, and neuroimaging results were evaluated. Neck pain was 0–3 points on the VAS in the long-term (12, 60, and 120 months after surgery), decreasing from the initial 6–8 points. The JOA scale results showed that the efficacy of myelopathy treatment directly depended on disease history and the timing of surgical intervention. According to the Nurick scale, there was a tendency towards significant improvement in neurological status in patients with moderate disease. In contrast, the neurological status improved or remained stable in patients with the more pronounced disease, but this required more time. Improvement in proprioception as measured by the M. Doita scale was observed in patients at all stages of the disease.

**Conclusion.** Both surgical methods (laminoplasty and corpectomy) lead to good outcomes in CSM treatment. The effectiveness of surgical treatment for CSM directly depends on the disease duration and timing of the decompression surgery. Recovery is better when clinical symptoms of CSM are mild, moderate, and moderately severe and with a timely presentation to a surgeon.

**Keywords:** cervical spondylotic myelopathy; cervical spine stenosis; laminoplasty; corpectomy

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

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

**For correspondence:** 129110, Moscow, Schepkina str., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. E-mail: drevalmax@mail.ru. Dreval M.D.

**For citation:** Gushcha A.O., Dreval M.D., Yusupova A.R., Arestov S.O., Petrosyan D.V. [Cervical spondylotic myelopathy: 10 years of treatment experience]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 21–28. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.3

Received 11.01.2021 / Accepted 19.02.2021

## Введение

Несмотря на большую частоту встречаемости дегенеративно-дистрофических процессов в шейном отделе позвоночника, до сих пор остаётся открытым вопрос выбора тактики лечения таких пациентов. Существенно больше вопросов встаёт при необходимости лечения протяжённого шейного стеноза, осложнённого шейной спондилогенной миелопатией (ШСМ).

Симптоматика ШСМ включает в себя сочетание спастического нижнего парапареза, вялого пареза в верхних конечностях и проводниковых чувствительных нарушений [1, 2]. При прогрессировании стеноза в шейном отделе позвоночника возникают вторичные ишемические изменения нервных структур вследствие уменьшения диаметра позвоночного канала из-за дегенерации межпозвоночных дисков и формирования остеофитов. В каждом конкретном случае клинические и физиологические проявления миелопатического синдрома зависят от нарушений кровоснабжения в бассейне соответствующей компримированной спинальной артерии.

Большинство людей старше 55 лет имеют рентгенологические признаки стеноза позвоночного канала на шейном уровне и треть из них — клинико-неврологические проявления [3, 4]. В индустриально развитых городах Европы частота спондилогенной миелопатии достигает 1,9%, в США — 1% [5–7].

Необходимо отметить несколько проблем, являющихся типичными для больных ШСМ:

1. Поздняя диагностика заболевания: к моменту первичного приема нейрохирурга клиническая картина у больных может проявляться грубым неврологическим дефицитом. Причин этому может быть несколько: сложившийся стереотип «обязательной парализации» после такого рода хирургии и, как следствие, боязнь оперативного вмешательства, низкая информированность больного об основном заболевании.

2. Спондилогенная миелопатия в большинстве случаев свойственна больным старшей возрастной группы, что нередко может являться относительным противопоказанием к выполнению оперативного вмешательства по причине коморбидных патологий, соматического статуса, сложности проведения анестезиологического пособия; также хирургическое лечение больных данной группы может быть неэффективным или нецелесообразным.
3. Отсутствие квалифицированного нейрохирурга. Данный вид вмешательств при условии выполнения хирургами без специфической подготовки и обучения отрицательно сказывается на больном.

Учитывая высокую инвалидизацию и неэффективность консервативного лечения ШСМ, в настоящее время предлагаются различные варианты хирургического лечения данного заболевания: дискэктомия, корпорэктомия и ламинопластика. Корпорэктомия и дискэктомия выполняются из передних доступов, ламинопластика — из заднего. Несмотря на большую популярность, особенно среди травматологов-ортопедов и нейрохирургов, передние хирургические доступы имеют ряд недостатков, таких как опасность повреждения возвратного гортанного нерва, пищевода, формирование псевдоартроза, болезни смежных уровней. При выборе метода хирургического вмешательства по поводу многоуровневого шейного стеноза руководствуются следующими требованиями: достижение максимальной декомпрессии спинного мозга и корешков с сохранением или восстановлением опороспособности позвоночного столба, минимизация послеоперационных осложнений и снижение сроков госпитализации [8–13].

Вышеперечисленные требования могут быть соблюдены при выполнении передней декомпрессивной корпорэктомии или задней ламинопластики. По данным ряда авторов, при комбинации миелопатии и радикулопатии (73% по данным E. Clarke, 90% по данным J. Wiberg) [14, 15] предпочтительным методом является операция передним доступом. По данным исследования, проведён-



ного в 2011–2015 гг., где сравнивались результаты корпорэктомии и ламинопластики, было сообщено о высокой эффективности ламинопластики даже при комбинации миелопатии и радикулопатии. Следует заметить, что ламинопластика при корешковой дисфункции выполнялась с одномоментной фораминотомией [16].

**Целью** данного исследования был анализ клинических, рентгенологических и нейровизуализационных результатов хирургического лечения ШСМ в течение 10 лет (в 2009–2019 гг.) в выборке из 226 пациентов.

## Материалы и методы

В клиническое исследование хирургического лечения ШСМ включено 226 пациентов (91 женщина и 135 мужчин, средний возраст  $48,1 \pm 15,6$  года). Все больные после получения от них информированного согласия были прооперированы одной группой хирургов в период с 2009 по 2019 г. Виды выполняемых декомпрессивных вмешательств: дискэктомия, корпорэктомия и ламинопластика.

Корпорэктомия была выполнена 74 пациентам (36 женщин и 38 мужчин), средний возраст  $42,3 \pm 15,8$  года, дискэктомия — 101 пациенту (41 женщина и 60 мужчин), средний возраст  $40,7 \pm 14,1$  года; ламинопластика — 51 пациенту (14 женщин и 37 мужчин), средний возраст  $61,2 \pm 9,6$  года.

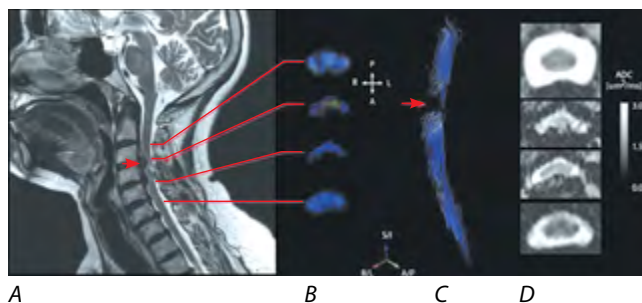
Показания для выполнения декомпрессивных операций и условия включения в исследование:

- клиническая картина ШСМ, имеющая причинно-следственную связь с данными, полученными при нейровизуализации, и результатами нейрофизиологических исследований;
- сохранение лордоза или его незначительное выпрямление — показание к операции задним доступом;
- кифотическая деформация шейного отдела позвоночника — показание к передней декомпрессии;
- патологическая неврологическая симптоматика, соответствующая компрессионному воздействию;
- центральная компрессия спинного мозга с формированием миелопатического очага.

Критерии исключения:

- отсутствие клинической симптоматики, соответствующей компрессионной миелопатии;
- больные с двигательными расстройствами (болезнь Паркинсона, различные виды дистоний);
- больные, имеющие в анамнезе психическое заболевание;
- коморбидные заболевания, являющиеся противопоказанием к проведению оперативного вмешательства в условиях общей анестезии;
- наличие сегментарной нестабильности по классификации White & Panjabi — противопоказание для ламинопластики [17].

Диагноз устанавливали на основе клинико-неврологического осмотра, данных рентгенографии, компьютерной томографии («Siemens Definition AS 128»), МРТ («Siemens MAGNETOM Avanto» 1,5 Тл), МР-трактографии и нейрофизиологических методов исследования: определение соматосенсорных вызванных потенциалов («Нейрософт») и транскраниальная магнитная стимуляция («MagPro R30»; рис. 1). После операции проводили клинико-неврологический осмотр, рентгенографию, МРТ-исследование [18].



**Рис. 1.** МР-трактография пациента со стенозом на уровне С3–С5 и очагом миелопатии на уровне С3–С4. А — МРТ в режиме Т2; В — FA (цветная карта); С — трактография; D — ADC карта.

**Fig. 1** MRI tractography in a patient with C3–C5 stenosis and a myelopathic lesion at the C3–C4 level. A — MRI in T2 mode; B — FA (colour map); C — tractography; D — ADC map

Из шкал и опросников использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) для оценки аксиальной боли в до- и послеоперационном периодах, шкалу оценки проприоцептивной чувствительности М. Doita, модифицированную шкалу Японской ортопедической ассоциации (шкала JOA), шкалу оценки миелопатии по Nurick [19, 20]; проводили визуальную оценку и оценку стабильности шейного отдела позвоночника по данным функциональной спондилографии (по методу White & Panjabi). Сбор катанеза осуществляли через 12, 60 и 120 мес.

Обработку данных проводили в программе «IBM SPSS Statistics». Характер распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое значение,  $SD$  — стандартное отклонение. Значимость различий между количественными величинами (средними значениями по вышеуказанным шкалам) оценивали с помощью Т-критерия Вилкоксона. Достоверными считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$  для шкал ВАШ, JOA и Nurick и  $p < 0,01$  — для шкалы М. Doita.

## Результаты

Всех пациентов разделили на три группы соответственно типу выполняемой хирургической операции (группа дискэктомии, корпорэктомии и ламинопластики).

Результаты по ВАШ для трех групп пациентов были следующими: до операции пациенты испытывали сильную (4–6 баллов по ВАШ) и сильнейшую (6–8 баллов по ВАШ) боль, в раннем послеоперационном периоде отмечалось некоторое улучшение (2–4 балла), в отдалённом — значительное улучшение. В связи с формированием более ригидной фиксации структур позвоночника при корпорэктомии, чем при ламинопластике, аксиальные боли в шейном отделе позвоночника в раннем послеоперационном периоде были несколько менее выражены после корпорэктомии (табл. 1). Остаточная боль в шее после ламинопластики может быть связана с интраоперационным повреждением задней группы мышц шеи при выполнении доступа и обширной костной резекции.

В табл. 2 приведены результаты восстановления пациентов с ШСМ по шкале JOA в зависимости от сроков анамнеза.

Таблица 1. Оценка болевого синдрома по ВАШ до и после операции (баллы;  $M \pm m$ )Table 1. Pain assessment on the VAS before and after surgery (points;  $M \pm m$ )

| Срок обследования<br>Study duration | Корпорэктомия<br>Corpectomy | Дискэктомия<br>Discectomy   | Ламинопластика<br>Laminoplasty |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| До операции<br>Before surgery       | 6,0 ± 0,5<br><i>n</i> = 74  | 6,0 ± 1,9<br><i>n</i> = 101 | 7,0 ± 1,9<br><i>n</i> = 51     |
| После операции<br>After surgery     |                             |                             |                                |
| на 1-е сутки<br>on day 1            | 3,0 ± 0,7<br><i>n</i> = 74  | 3,0 ± 0,8<br><i>n</i> = 101 | 4,0 ± 2,9<br><i>n</i> = 51     |
| через 12 мес<br>after 12 months     | 2,0 ± 1,1*<br><i>n</i> = 57 | 2,0 ± 1,1*<br><i>n</i> = 77 | 3,0 ± 0,9*<br><i>n</i> = 45    |
| через 60 мес<br>after 60 months     | 2,0 ± 0,4<br><i>n</i> = 44  | 2,0 ± 0,1<br><i>n</i> = 71  | 2,0 ± 1,3<br><i>n</i> = 38     |
| через 120 мес<br>after 120 months   | 1,0 ± 0,9<br><i>n</i> = 38  | 1,0 ± 0,9<br><i>n</i> = 65  | 2,0 ± 0,3<br><i>n</i> = 34     |

Примечание. \* $p < 0,05$  по сравнению с данными до операции.

Note. \* $p < 0.05$  compared to the pre-surgery data.

Таблица 2. Результаты восстановления пациентов с ШСМ по шкале JOA в зависимости от сроков анамнеза (баллы;  $M \pm m$ )Table 2. Recovery results in patients with CSM on the JOA scale, depending on disease duration (points;  $M \pm m$ )

| Срок обследования<br>Study duration                | Корпорэктомия<br>Corpectomy | Дискэктомия<br>Discectomy | Ламинопластика<br>Laminoplasty |
|--|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| До операции<br>Before surgery                      |                             |                           |                                |
| анамнез > 2 лет<br>duration > 2 years              | 10 ± 2,4                    | 8,1 ± 2,1                 | 8,27 ± 1,4                     |
| анамнез < 1 года<br>duration < 1 year              | 12,4 ± 1,5                  | 12,2 ± 1,6                | 11,3 ± 1,2                     |
| После операции<br>After surgery                    |                             |                           |                                |
| анамнез > 2 лет<br>duration > 2 years              | 14,7 ± 0,6                  | 14,8 ± 1,3                | 11,18 ± 2,4                    |
| анамнез < 1 года<br>duration < 1 year              | 15,4 ± 1,5                  | 15,8 ± 2                  | 13,8 ± 1,5                     |
| Коэффициент восстановления<br>Recovery coefficient |                             |                           |                                |
| анамнез > 2 лет<br>duration > 2 years              | 44,7 ± 16,4                 | 75,3 ± 13,7               | 28,2 ± 11,3                    |
| анамнез < 1 года<br>duration < 1 year              | 58,8 ± 18,1*                | 75 ± 17,6*                | 46,2 ± 19,2*                   |

Примечание. \* $p < 0,05$  по сравнению с данными при анамнезе более 2 лет.

Note. \* $p < 0.05$  compared to data when disease duration is >2 years.

По шкале JOA 15–17 баллов соответствуют лёгким проявлениям ШСМ, 10–14 баллов — средним, а менее 10 баллов — тяжёлым. Нами было отмечено, что индекс восстановления JOA напрямую зависит от длительности заболевания и сроков выполнения хирургического лечения.

Результаты лечения пациентов с ШСМ по шкале самообслуживания Nurick приведены в табл. 3 — представлены количество и процентное соотношение больных с каждой стадией по Nurick в трёх группах. По мере увеличения времени наблюдения и восстановления пациенты переходили

из одной стадии в другую (что объясняет увеличение количества больных с 1–2 стадией заболевания по мере увеличения срока сбора анамнеза). Общее число больных, доступных для сбора анамнеза, уменьшалось за время наблюдения.

В табл. 4 приведена оценка глубокой чувствительности в до- и послеоперационном периодах по шкале M.Doita. Если срок наблюдения за пациентом составлял более 6 мес, то существенной динамики по данной шкале у таких пациентов не выявлялось. Нами было сделано предполо-

Таблица 3. Результаты лечения пациентов с ШСМ по шкале Nurick, *n* (%)

Table 3. Treatment results in patients with CSM on the Nurick scale, *n* (%)

| Срок обследования<br>Study duration | Стадия<br>Stage | Корпорэктомия<br>Corpectomy | Дискэктомия<br>Discectomy | Ламинопластика<br>Laminoplasty |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| До операции<br>Before surgery       | 1               | 10 (13,5)                   | 32 (31,7)                 | 2 (3,9)                        |
|                                     | 2               | 31 (41,9)                   | 38 (37,6)                 | 10 (19,6)                      |
|                                     | 3               | 19 (25,7)                   | 19 (18,8)                 | 21 (41,1)                      |
|                                     | 4               | 10 (13,5)                   | 7 (6,9)                   | 13 (25,5)                      |
|                                     | 5               | 4 (5,4)                     | 5 (5)                     | 5 (9,8)                        |
|                                     | Всего<br>Total  |                             | 74                        | 101                            |
| После операции<br>After surgery     |                 |                             |                           |                                |
| через 12 мес<br>after 12 months     | 1               | 13 (22,8)                   | 28 (36)                   | 5 (11,1)                       |
|                                     | 2               | 27 (47,1)                   | 33 (42)                   | 15 (33)                        |
|                                     | 3               | 10 (17,5)                   | 10 (13)                   | 16 (35,1)                      |
|                                     | 4               | 5 (8,7)                     | 5 (8,7)                   | 5 (11)                         |
|                                     | 5               | 2 (3,5)                     | 2 (3,5)                   | 4 (8,8)                        |
|                                     | Всего<br>Total  |                             | 57                        | 77                             |
| через 60 мес<br>after 60 months     | 1               | 18 (41)                     | 29 (40,8)                 | 9 (23,7)                       |
|                                     | 2               | 13 (29,6)                   | 31 (43,7)                 | 15 (39,5)                      |
|                                     | 3               | 7 (15,9)                    | 6 (8,5)                   | 6 (15,8)                       |
|                                     | 4               | 4 (9)                       | 3 (4,2)                   | 4 (10,5)                       |
|                                     | 5               | 2 (4,5)                     | 2 (2,8)                   | 4 (10,5)                       |
|                                     | Всего<br>Total  |                             | 44                        | 71                             |
| через 120 мес<br>after 120 months   | 1               | 16 (42,1)                   | 28 (43,1)                 | 9 (26,5)                       |
|                                     | 2               | 14 (36,8)                   | 27 (41,5)                 | 11 (32,4)                      |
|                                     | 3               | 2 (5,3)                     | 5 (7,7)                   | 6 (17,6)                       |
|                                     | 4               | 5 (13,2)                    | 3 (4,6)                   | 5 (14,7)                       |
|                                     | 5               | 1 (2,6)                     | 2 (3,1)                   | 3 (8,8)                        |
|                                     | Всего<br>Total  |                             | 38                        | 65                             |

Таблица 4. Оценка глубокой чувствительности по шкале M. Doita до и после операции, *n* (%)

Table 4. Оценка глубокой чувствительности по шкале M. Doita до и после операции, *n* (%)

| Срок обследования<br>Study duration   | Стадия<br>Stage | Корпорэктомия<br>Corpectomy | Дискэктомия<br>Discectomy | Ламинопластика<br>Laminoplasty |
|---|-----------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| До операции (общий % в группах = 40)<br>Before surgery (total group % = 40)                             | 1               | 7 (63,6%)                   | 23 (48%)                  | 9 (50%)                        |
|   | 2               | 2 (18%)                     | 13 (28%)                  | 5 (27%)                        |
|   | 3               | 2 (18%)                     | 11 (23%)                  | 4 (22,2%)                      |
|   | Всего<br>Total  | 11                          | 47                        | 18                             |
| Через 12 мес после операции<br>(общий % в группах = 15)<br>12 months after surgery (total group % = 15) | 1               | 8 (72,8%)                   | 20 (50%)                  | 11 (68,7%)                     |
|   | 2               | 2 (18,1%)                   | 11 (27,5%)                | 4 (25%)                        |
|   | 3               | 1 (9,5%)                    | 9 (22,5%)                 | 1 (6,5%)*                      |
|   | Всего<br>Total  | 11                          | 40                        | 16                             |

Примечание. \**p* < 0,01 по сравнению с данными до операции.  
Note. \**p* < 0,05 compared to the pre-surgery data.



Рис. 2. Пациент Н. со стенозом на уровне С3–С6 и очагом миелопатии на уровне С4–С5.  
 А — МРТ до ламинопластики; В — МРТ после ламинопластики; С — КТ аксиальный срез позвонка С4.

Fig. 2. Patient N. with stenosis at the C3–C6 level and myelopathy at the C4–C5 level.  
 A — MRI before laminoplasty; B — MRI after laminoplasty; C — CT axial section of the C4 vertebra.

Таблица 5. Частота осложнений после корпорэктомии, дискэктомии и ламинопластики, *n* (%)

Table 5. Complication rate after corpectomy, discectomy, and laminoplasty, *n* (%)

| Осложнения<br>Complications  | Корпорэктомия<br>Corpectomy<br>( <i>n</i> = 74) | Дискэктомия<br>Discectomy<br>( <i>n</i> = 101) | Ламинопластика<br>Laminoplasty<br>( <i>n</i> = 51) | Исход<br>Outcome  |
|--|---|--|--|---|
| Транзиторный парез С5<br>C5 transient paresis  | 0 (0)   | 0 (0)  | 6 (11,7)   | Полный регресс к выписке<br>Complete recovery by hospital discharge   |
| Ревизионное вмешательство<br>Surgical revision   | 2 (3)<br>3 (4)                                  | 3 (3)<br>5 (5)                                 | 1 (2)<br>2 (4)                                     | Послеоперационная гематома,<br>недостаточность декомпрессии<br>Postoperative hematoma,<br>decompression failure |
| Псевдоартроз<br>Pseudoarthrosis  | 4 (5,5)   | 4 (3,9)  | 0 (0)  | Наблюдение<br>Observation   |
| Кифотическая деформация<br>Kyphosis  | 5 (7)   | 6 (6)  | 5 (9,8)  | Лечебная физкультура,<br>реабилитационное лечение<br>Physiotherapy, rehabilitation                              |
| Грубое выпадение суставно-<br>мышечного чувства<br>Gross loss of muscle and joint<br>sense           | 2 (3)   | 0 (0)  | 1 (2)  | Активная послеоперационная реабилитация,<br>без изменений<br>Active postoperative rehabilitation, no changes    |
| Болезнь смежного уровня<br>Adjacent segment disease  | 7 (9)   | 5 (5)  | 3 (6)  | Наблюдение, реабилитационное лечение<br>Observation, rehabilitation   |
| Локальный болевой синдром<br>в шее (3–5 баллов по ВАШ)<br>Local neck pain<br>(3–5 points on the VAS) | 20 (27)   | 31 (30)  | 37 (72)  | Наблюдение, реабилитационное лечение<br>Observation, rehabilitation   |
| Дисфония<br>Dysphonia  | 9 (12)  | 12 (11)  | –  | Лечение, улучшение<br>Treatment, improvement  |
| Повреждение твёрдой мозговой<br>оболочки<br>Damage to the dura mater                                 | 9 (12)  | 5 (5)  | 2 (4)  | Интраоперационная пластика,<br>наружный дренаж<br>Intraoperative plastic surgery,<br>external drainage          |

жение, что срок восстановления глубокой чувствительности составляет примерно 6 мес, и оценивать неврологический дефицит следует именно в течение первого полугодия, а в более поздние сроки существенных изменений не наблюдается.

На рис. 2 представлены МРТ и КТ пациента до и после выполнения задней декомпрессии (ламинопластики). Статус пациента по ВАШ до операции составил 2 балла, при выписке — 4 балла, через 12 мес — 3 балла, по JOA — 10, 12, 15 баллов соответственно, по Nurick — 3 стадия до операции и при выписке, через 12 мес — 2 стадия, по шкале оценки глубокой чувствительности M. Doita — 2 стадия до операции, при выписке, через 12 мес — 1 стадия.

Основные осложнения, полученные у пациентов после выполнения декомпрессивных операций по поводу ШСМ, приведены в табл. 5.

## Заключение

Таким образом, данное исследование демонстрирует эффективность разных декомпрессивных хирургических вмешательств, направленных на лечение дегенеративных стенозов шейного отдела позвоночника, сопровождающихся клинической картиной ШСМ. Корпорэктомия, дискэктомия и ламинопластика позволяют добиться значительного регресса патологической симптоматики. Максимальная эффективность хирургического лечения достигается при уме-

ренной тяжести течения заболевания. Пациентам с грубой миелопатической симптоматикой необходимо выполнять оперативное вмешательство для предотвращения дальнейшего развития заболевания, однако эффективность лечения уменьшается по мере прогрессирования стадии ШСМ.

Восстановление пациентов с ШСМ происходит в течение первого года (6–12 мес) после выполнения хирургической декомпрессии, вне зависимости от выбранного доступа, который определяется, исходя из клинической картины, данных МРТ-исследований.

МР-трактография — относительно новый метод диагностики, который помогает, в совокупности с нейрофизиологическими исследованиями, оценить состояние моторных трактов и перспективы восстановления в послеоперационном периоде. МР-трактография выполняется при тяжёлых стадиях ШСМ и является вспомогательным методом. Ведутся исследования предикторов послеоперационного исхода пациентов с ШСМ, основанные на определении нейропластичности моторной коры методом транскраниальной магнитной стимуляции.

Реабилитационное лечение ускоряет и закрепляет процесс восстановления и показано всем пациентам с ШСМ, особенно при средних и тяжёлых стадиях. Реабилитационные мероприятия включают назначение консервативной терапии неврологом, двигательную реабилитацию в специализированных центрах.

## Список источников

1. Хирургия дегенеративных поражений позвоночника: национальное руководство / под ред. А.О. Гуши, Н.А. Коновалова, А.А. Гриня. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 480 с.
2. Гуша А.О., Корепина О.С., Древал М.Д., Киреева Н.С. Случай хирургического лечения многоуровневой шейной миелопатии на фоне дегенеративной компрессии. *Нервные болезни*. 2013; 3: 39–43.
3. Matz P.G., Anderson P.A., Holly L.T. et al. The natural history of cervical spondylotic myelopathy. *J Neurosurg Spine*. 2009; 11(2): 104–111. DOI: 10.3171/2009.1.SPINE08716. PMID: 19769489.
4. Tracy J.A., Bartleson B.J. Cervical spondylotic myelopathy. *Neurologist*. 2010; 16(3): 176–187. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3181da3a29. PMID: 20445427.
5. Kovalova I., Kerkovsky M., Kadanka Z. et al. Prevalence and imaging characteristics of non-myelopathic and myelopathic spondylotic cervical cord compression. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016; 41(24): 1908–1916. doi:10.1097/BRS.0000000000001842. PMID: 27509189
6. Nouri A., Tetreault L., Singh A. et al. Degenerative cervical myelopathy: epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015; 40: E675–E693. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000913. PMID: 25839387.
7. Boogaarts H.D., Bartels R.H.M.A. Prevalence of cervical spondylotic myelopathy. *Eur Spine J*. 2015; 24(Suppl 2): 139–141. DOI: 10.1007/s00586-013-2781-x. PMID: 23616201.
8. Гуша А.О., Древал М.Д., Арестов С.О. и др. Ламинопластика и корпорэктомия в лечении спондилогенной шейной миелопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(4): 36–44. DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.4.
9. Heller J.G., Edwards C.C., Murakami H. et al. Laminoplasty versus laminectomy and fusion for multilevel cervical myelopathy: an independent matched cohort analysis. *Spine*. 2001; 26(12): 1330–1336. DOI: 10.1097/00007632-200106150-00013. PMID: 11426147.
10. Hirabayashi K., Satomi K. Operative procedure and results of expansive open-door laminoplasty. *Spine*. 1988; 13(7): 870–876. DOI: 10.1097/00007632-198807000-00032. PMID: 3143157.
11. Kadoya S., Nakamura T., Kwar R. A microsurgical anterior osteophyctomy for cervical spondylotic myelopathy. *Spine*. 1984; 9(5): 437–443. DOI: 10.1097/00007632-198407000-00001. PMID: 6495007.
12. Антипо Л.Э. Стеноз позвоночного канала. Воронеж, 2001. 271 с.
13. Шевелев И.Н., Гуша А.О. Дегенеративно-дистрофические заболевания шейного отдела позвоночника: Руководство. М., 2008: 65–87.

## References

1. [Degenerative spine surgery: national guidelines] Eds. A.O. Gushcha, N.A. Kononov, A.A. Grin'. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 480 p. (In Russ.)
2. Gushcha A.O., Korepina O.S., Dreval M.D., Kireeva N.S. A case study of multilevel cervical myelopathy caused by degenerative compression. *Nervnye bolezni*. 2013; 3: 39–43. (In Russ.)
3. Matz P.G., Anderson P.A., Holly L.T. et al. The natural history of cervical spondylotic myelopathy. *J Neurosurg Spine*. 2009; 11(2): 104–111. DOI: 10.3171/2009.1.SPINE08716. PMID: 19769489.
4. Tracy J.A., Bartleson B.J. Cervical spondylotic myelopathy. *Neurologist*. 2010; 16(3): 176–187. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3181da3a29. PMID: 20445427.
5. Kovalova I., Kerkovsky M., Kadanka Z. et al. Prevalence and imaging characteristics of non-myelopathic and myelopathic spondylotic cervical cord compression. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016; 41(24): 1908–1916. doi:10.1097/BRS.0000000000001842. PMID: 27509189
6. Nouri A., Tetreault L., Singh A. et al. Degenerative cervical myelopathy: epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015; 40: E675–E693. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000913. PMID: 25839387.
7. Boogaarts H.D., Bartels R.H.M.A. Prevalence of cervical spondylotic myelopathy. *Eur Spine J*. 2015; 24(Suppl 2): 139–141. DOI: 10.1007/s00586-013-2781-x. PMID: 23616201.
8. Gushcha A.O., Dreval M.D., Arestov S.O. et al. Laminoplasty and corpectomy in cervical spondylotic myelopathy treatment. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2017; 11(4): 36–44. DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.4. (In Russ.)
9. Heller J.G., Edwards C.C., Murakami H. et al. Laminoplasty versus laminectomy and fusion for multilevel cervical myelopathy: an independent matched cohort analysis. *Spine*. 2001; 26(12): 1330–1336. DOI: 10.1097/00007632-200106150-00013. PMID: 11426147.
10. Hirabayashi K., Satomi K. Operative procedure and results of expansive open-door laminoplasty. *Spine*. 1988; 13(7): 870–876. DOI: 10.1097/00007632-198807000-00032. PMID: 3143157.
11. Kadoya S., Nakamura T., Kwar R. A microsurgical anterior osteophyctomy for cervical spondylotic myelopathy. *Spine*. 1984; 9(5): 437–443. DOI: 10.1097/00007632-198407000-00001. PMID: 6495007.
12. Antipko L.E. [Spinal stenosis]. Voronezh, 2001. 271 p. (In Russ.)
13. Shevelev I.N., Gushcha A.O. [Degenerative cervical spine disorders: guidelines]. Moscow, 2008: 65–87. (In Russ.)

14. Clarke E., Robinson P.K. Cervical myelopathy: a complication of cervical spondylosis. *Brain*. 1956; 79(3): 483–510. DOI: 10.1093/brain/79.3.483. PMID: 13364095.
15. Wiberg J. Effects of surgery on cervical spondylotic myelopathy. *Acta Neurochir (Wien)*. 1986; 81(3–4): 113–117. DOI: 10.1007/BF01401231. PMID: 3529837.
16. Древал М.Д., Гуша А.О. Хирургическое лечение шейной спондилогенной миелопатии методом ламинопластики: обзор литературы. *Хирургия позвоночника*. 2015; 12(2): 44–50.
17. Гуша А.О., Древал М.Д., Полторако Е.Н., Арестов С.О. Декомпрессивные вмешательства в лечении компрессионной шейной миелопатии. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2017; 16(4): 781–791.
18. Гуша А.О., Древал М.Д., Петросян Д.В. и др. Шейная артропластика: 5-летнее наблюдение. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13(1): 26–30. DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.3.
19. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М., 2004. 432 с.
20. Doita M., Sakai H., Harada T. et al. The influence of proprioceptive impairment on hand function in patients with cervical myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006; 31(14):1580–1584. DOI: 10.1097/01. brs.0000222034.78210.43. PMID: 16778692.

### Информация об авторах

Гуша Артем Олегович — д.м.н., проф. РАН, зав. нейрохирургическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-3451-5750>  
 Древал Максим Дмитриевич — к.м.н., доц. каф. нейрохирургии ФГБОУ РМАНПО, Москва, Россия; врач-нейрохирург, с.н.с. ГБУЗ МО МОНКИ, Москва, Россия  
 Юсупова Адиля Ринатовна — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия  
 Арестов Сергей Олегович — к.м.н., с.н.с. нейрохирургического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4809-4117>  
 Петросян Давид Вазгенович — аспирант, врач-нейрохирург нейрохирургического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

14. Clarke E., Robinson P.K. Cervical myelopathy: a complication of cervical spondylosis. *Brain*. 1956; 79(3): 483–510. DOI: 10.1093/brain/79.3.483. PMID: 13364095.
15. Wiberg J. Effects of surgery on cervical spondylotic myelopathy. *Acta Neurochir (Wien)*. 1986; 81(3–4): 113–117. DOI: 10.1007/BF01401231. PMID: 3529837.
16. Dreval' M.D., Gushcha A.O. Laminoplasty in surgical treatment of cervical spondylogenic myelopathy: review. *Hirurgiya pozvonochnika*. 2015; 12(2): 44–50. (In Russ.)
17. Gushcha A.O., Dreval' M.D., Poltorako E.N., Arestov S.O. Decompressive surgery treatment of cervical spondylotic myelopathy. *Systematic analysis and management of biomedical systems*. 2017; 16(4): 781–791. (In Russ.)
18. Gushcha A.O., Dreval' M.D., Petrosyan D.V. et al. Cervical arthroplasty: 5-year observation. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019; 13(1): 26–30. DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.3. (In Russ.)
19. Belova A.N. [Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery]. Moscow, 2004. 432 p. (In Russ.)
20. Doita M., Sakai H., Harada T. et al. The influence of proprioceptive impairment on hand function in patients with cervical myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006; 31(14):1580–1584. DOI: 10.1097/01. brs.0000222034.78210.43. PMID: 16778692.

### Information about the authors

Artyom O. Gushcha — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of neurosurgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-3451-5750>  
 Maxim D. Dreval — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurosurgery, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia; neurosurgeon, senior researcher, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia  
 Adilya R. Yusupova — neurosurgeon, Department of neurosurgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia  
 Sergey O. Arestov — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Department of neurosurgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4809-4117>  
 David V. Petrosyan — postgraduate student, neurosurgeon, Department of neurosurgery, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

# Митохондриальная артериопатия — предполагаемая причина спонтанной диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий

Л.А. Калашникова, А.В. Сахарова, Р.П. Чайковская, Л.А. Добрынина, Т.С. Гулевская, М.В. Губанова, А.С. Воронкова, В.С. Сухоруков

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*Диссекция внутренней сонной и позвоночной артерий (ВСА/ПА) является одной из основных причин ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Причина слабости артериальной стенки, приводящей к её диссекции, остаётся нераскрытой. Морфологическое исследование ВСА/ПА и клинические данные указывают на наличие у больных признаков дисплазии соединительной ткани, которая не связана с её известными наследственными заболеваниями.*

*В настоящей работе авторы обобщают результаты собственных исследований (гистологическое и гистохимическое исследование мышечных биоптатов, электронно-микроскопическое исследование артерий кожи) и наблюдений (инсультоподобный эпизод, мутация A3243G в митохондриальном геноме у больного с повторными диссекциями ВСА/ПА; повышенный пик лактата при МР-спектроскопии у больного, перенёвшего диссекцию ВСА, а через несколько лет — лобарные кровоизлияния). На их основе предложена гипотеза митохондриальной артериопатии как причины дисплазии артериальной стенки, приводящей к диссекции. Представлены данные о митохондриальных нарушениях у больных с диссекцией ВСА/ПА.*

**Ключевые слова:** диссекция внутренней сонной артерии; диссекция позвоночной артерии; митохондриальные нарушения

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников 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: kalashnikovaNCN@yandex.ru. Калашникова Л.А.

**Для цитирования:** Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Чайковская Р.П., Добрынина Л.А., Гулевская Т.С., Губанова М.В., Воронкова А.С., Сухоруков В.С. Митохондриальная артериопатия — предполагаемая причина спонтанной диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(2): 29–34.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.4

Поступила 12.11.2020 / Принята в печать 19.02.2021

## Mitochondrial arteriopathy, a suspected cause of spontaneous dissection of the internal carotid and vertebral arteries

Ludmila A. Kalashnikova, Alla V. Sakharova, Roksana P. Chaikovskaya, Larisa A. Dobrynina, Tat'yana S. Gulevskaya,  
Mariia V. Gubanova, Anastasiya S. Voronkova, Vladimir S. Sukhorukov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*Dissection of the internal carotid artery and vertebral artery (ICA/VA) is one of the leading causes of ischaemic stroke in young people. The reason for the arterial wall weakness leading to its dissection remains unclear. Morphological study of the ICA/VA, and clinical data, indicate the presence of connective tissue dysplasia in patients, which is not associated with any known hereditary diseases.*

*In this article, the authors summarize the results of their studies (histological and histochemical examination of muscle biopsies, electron microscopy of skin arteries) and observations (stroke-like episode, A3243G mutation in the mitochondrial genome in a patient with repeat ICA/VA dissections; increased peak lactate during MR spectroscopy in a patient who suffered an ICA dissection, then lobar hemorrhages a few years later). Based on these, the authors propose mitochondrial arteriopathy as the cause of arterial wall dysplasia leading to dissection. This article provides data on the presence of mitochondrial disorders in patients with ICA/VA dissection.*

**Keywords:** internal carotid artery dissection; vertebral artery dissection; mitochondrial disorders

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**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: kalashnikovaNCN@yandex.ru. Kalashnikova L.A.

**For citation:** Kalashnikova L.A., Sakharova A.V., Chaykovskaya R.P., Dobrynina L.A., Gulevskaya T.S., Gubanova M.V., Voronkova A.S., Sukhorukov V.S. [Mitochondrial arteriopathy, a suspected cause of spontaneous dissection of the internal carotid and vertebral arteries]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 29–34. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.4

Received 12.11.2020 / Accepted 19.02.2021

## Введение

Диссекция (расслоение) артерий шеи (внутренней сонной — ВСА и позвоночной — ПА) представляет собой проникновение крови через разрыв интимы в стенку артерии, что приводит к формированию интрамуральной гематомы, стенозирующей или окклюзирующей просвет артерии, реже — к развитию двойного просвета или расслаивающей аневризмы [1].

До конца XX в. диссекция ВСА/ПА считалась редкой патологией, поскольку основным методом её верификации было патоморфологическое исследование, которое вследствие низкой частоты летальных исходов при ишемическом инсульте, обусловленном диссекцией, проводилось редко, создавая ошибочное представление о раритетности данной патологии. После широкого внедрения в клинику методов нейровизуализации, позволяющих верифицировать интрамуральную гематому, стало очевидным, что диссекция ВСА/ПА служит основной причиной ишемического инсульта в молодом возрасте, а также проявляется изолированной шейной и головной болью, причина которой часто не распознаётся или диагностируется с большим опозданием. Редким проявлением диссекции служат повреждение краниальных нервов, синдром Горнера, спинальный инсульт и синдром Арлекино [1–4].

Несмотря на значительные успехи в изучении клинических и нейровизуализационных проявлений диссекции ВСА/ПА, до настоящего времени остаётся открытым и малоизученным вопрос о причине её развития.

## Материалы и методы

Целенаправленное изучение диссекции артерий, снабжающих кровью головной мозг, в нашей стране впервые было начато в Научном центре неврологии в конце 1990-х гг., почти одновременно с зарубежными исследованиями. С 2013 г. исследования проводятся совместно с международной группой CADISP (Cervical Artery Dissections and Ischemic Stroke Patients), созданной для изучения различных аспектов диссекции артерий, кровоснабжающих головной мозг, в первую очередь клинических и генетических. К настоящему времени нами обследованы около 300 больных (средний возраст  $37,7 \pm 8,1$  года, женщины составляют 57%) с диссекцией ВСА/ПА, верифицированной с помощью нейровизуализации (МРТ артерий шей, МР- и КТ-ангиография, в отдельных случаях — инвазивная контрастная ангиография). В 5 случаях проведено морфологическое исследование расслоённых артерий (4 случая с летальным исходом, 1 случай — фрагмент ВСА, удалённый при реконструктивной операции, осложнившейся диссекцией ВСА). Гистологическое, гистохимическое и электронно-микроскопическое исследование кожных и мышечных биоптатов проведены у 20 больных. Клинические признаки и биомаркёры дисплазии соединительной ткани (металло-

протеиназы-2 и -9, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1, гидроксипролин, сульфатированные гликозаминогликаны) были исследованы у 82 больных. Определение мажорной мутации *A3243G* в митохондриальной ДНК проведено у 16 пациентов. Полногеномный поиск ассоциаций был выполнен у 50 больных в рамках сотрудничества с CADISP, включавшего исследование 1393 больных из стран Западной Европы.

В настоящей работе мы коротко обобщаем результаты проведённых нами исследований, направленных на изучение причин развития диссекции ВСА и ПА, которые легли в основу предложенной нами гипотезы митохондриальной артериопатии.

## Морфологические изменения артериальной стенки

Морфологические описания изменения стенки ВСА/ПА, имеющиеся в литературе, единичны, что, как уже отмечалось, связано с редкостью летальных исходов при инсульте, обусловленном диссекцией ВСА/ПА [5–8]. При гистологическом исследовании экстра- и интракраниальных артерий, проведённом нами в 4 случаях фатального ишемического инсульта вследствие диссекции ВСА, и исследовании фрагмента ВСА, полученного при её реконструктивной операции, осложнившейся диссекцией, обнаружены диспластические изменения в стенке артерий. Они были представлены фиброзом и неравномерным утолщением интимы, участками истончения, расслоения и полного отсутствия внутренней эластической мембраны, нарушением её извитости и очаговым обызвествлением; неравномерной толщиной средней оболочки с её очаговым фиброзом, уменьшением количества эластических волокон и неправильной ориентировкой миоцитов на многих участках. В целом, по нашему мнению, комплекс обнаруженных изменений был характерен для фибромышечной дисплазии [9–12].

## Диссекция ВСА/ПА и патология соединительной ткани

Предположение о патологии соединительной ткани как причине слабости (дисплазии) артериальной стенки впервые было высказано Т. Brandt и соавт. на основе электронно-микроскопического исследования кожи и артерий [13, 14]. На это указывает и наличие у больных с диссекцией ВСА/ПА клинических признаков дисплазии соединительной ткани [15, 16]. Дисплазия соединительной ткани у больных с диссекцией ВСА/ПА подтверждается исследованием биомаркёров ее повреждения (металлопротеиназы-9, сульфатированных гликозаминогликанов и орозомукоида), уровень которых коррелирует с числом расслоённых артерий [17]. Дефект соединительной ткани у больных с диссекцией ВСА/ПА не обусловлен известными наследственными заболеваниями, такими как синдром Эларса–Данло и синдром Марфана, частота которых среди больных с диссекцией очень низкая (1–4%), и не связан с мутациями в генах коллагена и эластина [18–22]. Полно-



геномное исследование ассоциаций, проведённое в рамках многоцентрового международного обследования, показало, что однонуклеотидный полиморфизм rs9349379G в гене *PHACTR1*, который вовлечён в ангиогенез, снижает риск развития заболевания [23], тогда как генетический вариант rs9349379A повышает риск развития фибромышечной дисплазии, а также диссекции артерий шеи и мигрени [24, 25]. Несмотря на обнаруженный полиморфизм гена *PHACTR1*, причина слабости сосудистой стенки, приводящая к диссекции, не установлена.

Наличие у больных с диссекцией ВСА/ПА гистологических признаков дисплазии артериальной стенки, а также клинических признаков слабости соединительной ткани при отсутствии мутаций в генах коллагена и эластина позволили нам впервые предположить, что в основе дисплазии артериальной стенки может лежать митохондриальная патология, приводящая к энергетической недостаточности клеток и, как следствие, нарушению их функции. Это предположение инициировало гистологическое, гистохимическое и электронно-микроскопическое исследование мышечных и кожных биоптатов у больных с диссекцией магистральных и интракраниальных артерий с целью подтверждения или отклонения предложенной концепции.

### **Митохондриальная патология и повреждение артериальной стенки при диссекции ВСА/ПА**

Поражение артерий крупного размера вследствие митохондриальной патологии является новым и неизученным аспектом сосудистых заболеваний головного мозга, в отличие от хорошо известного поражения небольших церебральных артерий и артериол, которое рассматривается как одна из причин инсультоподобных нарушений при митохондриальной энцефалопатии (MELAS) [26–28].

Гистологическое исследование мышечных биоптатов с помощью модифицированного метода Гомори и гистохимическое исследование на сукцинатдегидрогеназу, НАД-Н-тетразолийредуктазу (НАД-Н-ТР) и цитохромоксидазу обнаружило рваные красные волокна и снижение реакции на цитохромоксидазу [29], что является патогномичными для митохондриальной патологии [30–33]. Было предположено, что митохондриальные нарушения, признаки которых были найдены в мышечных биоптатах больных с диссекцией экстра- и интракраниальных артерий, имеются и в стенке артерий, служа причиной их диспластических изменений. На этом основании для обозначения артериопатии у больных с диссекцией нами был предложен термин «митохондриальная артериопатия» [30].

Подтверждение митохондриальных нарушений у больных с диссекцией артерий, кровоснабжающих головной мозг, было получено при электронно-микроскопическом исследовании кожи [34]. Оно выявило изменения клеток всех слоёв стенок микрососудов и изменения межклеточного матрикса. В эндотелии, гладкомышечных клетках и фибробластах выявлено повреждение митохондрий в виде их вакуолизации, разрушения и полного исчезновения крист, формирование ламеллярных крист, накопление микрокальцификатов, которые также определялись в межклеточном пространстве.

Подтверждением концепции о митохондриальных нарушениях как причине диспластических изменений стенки

ВСА/ПА явилось обнаружение мутации *A3243G*, характерной для митохондриальной энцефаломиопатии с лактатацидозом (MELAS) у одного нашего больного. Генетическое исследование проводилось в связи с развитием инсультоподобного эпизода, характерного для MELAS, через несколько лет после повторных диссекций ВСА и ПА [35]. Наличие митохондриальной патологии у этого больного было подтверждено гистологическим, гистохимическим и электронно-микроскопическим исследованиями мышечного и кожного биоптатов [35, 36].

Ранее в литературе были опубликованы лишь 2 сообщения о поражении крупных артерий или аорты при MELAS. Так, S.H. Tay и соавт. (2006) описали разрыв грудного отдела аорты у больной 15 лет с MELAS и мутацией *A3243G* в митохондриальной ДНК [37]. При гистологическом исследовании аорты авторы обнаружили разрывы слоёв миоцитов и эластических волокон в медиа, при иммуногистохимическом — типичное для митохондриальной патологии снижение окрашивания на цитохромоксидазу I в миоцитах и эндотелии аорты и её собственных сосудах (*vasa vasorum*), а с помощью полимеразной цепной реакции выявили высокое (85%) содержание мутантной ДНК в аорте по сравнению с таковой в клетках крови (41%) [37]. Авторы впервые предположили связь поражения аорты с высокой нагрузкой мутантной митохондриальной ДНК в её стенке. В 2011 г. R.C.S. Ryther и соавт. описали больную 46 лет с MELAS и мутацией *A3243G*, у которой развились диссекция обеих ВСА, ишемический инсульт и инсультоподобный эпизод [38]. Авторы предположили, что причиной слабости артериальной стенки, приведшей к диссекции, могли быть митохондриальные нарушения — митохондриальная ангиопатия.

В 2016 г. M. Mancuso и соавт. описали 2 женщин с диссекцией ВСА, у которых диагноз MELAS, подтверждённый обнаружением мутации *A3243G* в митохондриальной ДНК, был поставлен после развития диссекции [39]. На этом основании авторы предположили, что нарушение функции митохондрий в артериальной стенке крупных артерий, кровоснабжающих головной мозг, может быть причиной её слабости и развития диссекции. Уместно подчеркнуть, что сочетание диссекции ВСА/ПА и MELAS, подтверждающее роль митохондриальных нарушений в развитии слабости артериальной стенки, встречается очень редко, и что наша гипотеза митохондриальной артериопатии как причины диссекции, опубликованная в 2010 г., была сформулирована на основе клинического анализа, гистологического, гистохимического и электронно-микроскопического исследования биоптатов мышц и кожи, полученных от больных с диссекцией ВСА/ПА [29].

Ещё одним клиническим подтверждением нашей гипотезы митохондриальной артериопатии как причины диссекции ВСА/ПА явилось развитие внутримозговых кровоизлияний, не связанных с артериальной гипертензией, у 3 наших больных, перенёвших диссекцию ВСА. Одному из них проводилась МР-спектроскопия, выявившая повышенный пик лактата, характерный для митохондриальной патологии, что и позволило предположить, что причиной кровоизлияния послужила митохондриальная микроангиопатия [40].

Важным и заслуживающим внимание фактом является то, что спектр цереброваскулярной патологии при митохондриальных заболеваниях не ограничивается диссекцией

ВСА/ПА. В литературе описаны преходящий стеноз внутримозговых артерий [41], обратимый церебральный вазоконстрикторный синдром [42], стеноз или окклюзия ВСА с их последующим регрессом [43, 44], а также синдром маямая [45] у больных с MELAS и мутациями митохондриальной ДНК. Патфизиологические механизмы этих патологических состояний не раскрыты, а морфологические основы не изучены, что ещё раз подчёркивает актуальность изучения роли митохондриальных нарушений в их развитии.

### Перспективы изучения роли митохондриальных нарушений при диссекции ВСА/ПА

Несмотря на имеющиеся данные о митохондриальных нарушениях у больных с диссекцией ВСА/ПА, полученные, в первую очередь, при исследовании биоптатов кожи и мышц, необходимы новые методические подходы к изучению данной проблемы, которые позволили бы неинвазивно исследовать состояние митохондриального обмена у большого числа пациентов с диссекцией ВСА/ПА. Это тем более актуально, поскольку небольшое или умеренное повышение в периферической крови уровня лактата — маркера митохондриальных нарушений — отмечено нами только у трети больных с диссекцией ВСА/ПА, а исследование мажорной мутации *A3244G* в митохондриальном геноме редко даёт положительные результаты [35].

Таким новым методическим подходом, имеющим важное диагностическое и патофизиологическое значение при

диссекции артерий, кровоснабжающих головной мозг, может служить анализ экспрессии генов, относящихся к митохондриальным геномным сетям. Транскрипционная активность генов является промежуточным звеном между генетической информацией и её фенотипической реализацией. Анализ экспрессии генов позволяет оценить работу генетического аппарата, а также предсказать проявления нарушений на клеточном, тканевом и даже организменном уровнях [46]. Многообещающие возможности в этой области предоставляет анализатор «Nanostrip», позволяющий быстро (за несколько часов) определять экспрессию от 20 до 800 генов в любом типе биоматериала [47].

Данный технологический подход, позволяющий получить информативный для биомедицинских исследований объём данных, может быть альтернативой дорогостоящим транскриптомным исследованиям [48]. Исследование генов, отвечающих за синтез и сборку комплексов дыхательной цепи, цикла трикарбоновых кислот, транспорт и депонирование кальция, апоптотические механизмы, позволят производить малоинвазивную (на периферической венозной крови) или неинвазивную (буккальный эпителий, слюна) оценку функции митохондрий на молекулярном уровне. Создание небольших исследовательских панелей на основе анализа данных литературы, посвящённых роли митохондриальной патологии в развитии дисплазии соединительной ткани, в значительной степени поможет в оценке гипотезы митохондриальных нарушений как причины слабости соединительной ткани у больных с диссекцией ВСА/ПА.

### Список источников

1. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления. М., 2013. 208 с.
2. Калашникова Л.А., Древал М.В., Кротенкова М.В. Современные возможности визуализации спонтанной диссекции экстракраниальных отделов внутренних сонных и позвоночных артерий. *Медицинская визуализация*. 2012; (3): 59–69.
3. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Древал М.В. и др. Шейная и головная боль как единственное проявление диссекции внутренней сонной и позвоночной артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова*. 2015; (3): 9–16. DOI: 10.17116/jnevro2015115319-16.
4. Débette S. Pathophysiology and risk factors for cervical artery dissection: what have we learned from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol*. 2014; (1): 20–28. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000056. PMID: 24300790.
5. Шишкина Л.В., Смирнов А.В., Мякота А.Е. Острая расслаивающая аневризма сосудов головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 1986; (3): 54–57.
6. Wolman L. Cerebral dissecting aneurysms. *Brain*. 1959; 82: 276–291.
7. Sharif A.A., Remley K.B., Clark H.B. Middle cerebral artery dissection: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1995; 45(10): 1929–1931. DOI: 10.1212/wnl.45.10.1929. PMID: 7477997.
8. Chang V., Rewcastle N.B., Harwood-Nash D.C.F., Norman M.G. Bilateral dissecting aneurysms of the intracranial internal carotid arteries in an 8-year-old boy. *Neurology*. 1975; 25(6): 573–579. DOI: 10.1212/wnl.25.6.573. PMID: 1168877.
9. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте, обусловленный стенозирующим расслоением (диссекцией) интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей (клинико-морфологическое наблюдение). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009; 3(1): 18–24.
10. Калашникова Л.А., Чайковская Р.П., Добрынина Л.А. и др. Диссекция внутренней сонной артерии как причина тяжелого ишемического инсульта с летальным исходом (клинико-патоморфологическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 2(Инсульт): 19–25. DOI: 10.17116/jnevro201511512219-25.
11. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. и др. Поражение каудальной группы черепных нервов при диссекции (расслоении) внутренней сонной артерии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008; 2(1): 22–27.

### References

1. Kalashnikova L.A., Dobryrina L.A. [Dissection of cerebral arteries: ischemic stroke and other clinical manifestations]. Moscow, 2013. 208 p. (In Russ.)
2. Kalashnikova L.A., Dreval M.V., Krotenkova M.V. [Modern possibilities of visualization of spontaneous dissection of extracranial sections of the internal carotid and vertebral arteries]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2012; (3): 59–69. (In Russ.)
3. Kalashnikova L.A., Dobryrina L.A., Dreval M.V. et al. [Neck pain and headache as the only manifestation of cervical artery dissection]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015; 115(3): 9–16. DOI: 10.17116/jnevro2015115319-16. PMID: 26120975. (In Russ.)
4. Débette S. Pathophysiology and risk factors for cervical artery dissection: what have we learned from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol*. 2014; (1): 20–28. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000056. PMID: 24300790.
5. Shishkina L.V., Smirnov A.V., Myakota A.E. [Acute dissecting cerebral vascular aneurysm]. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 1986; (3): 54–57. (In Russ.)
6. Wolman L. Cerebral dissecting aneurysms. *Brain*. 1959; 82: 276–291.
7. Sharif A.A., Remley K.B., Clark H.B. Middle cerebral artery dissection: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1995; 45(10): 1929–1931. DOI: 10.1212/wnl.45.10.1929. PMID: 7477997.
8. Chang V., Rewcastle N.B., Harwood-Nash D.C.F., Norman M.G. Bilateral dissecting aneurysms of the intracranial internal carotid arteries in an 8-year-old boy. *Neurology*. 1975; 25(6): 573–579. DOI: 10.1212/wnl.25.6.573. PMID: 1168877.
9. Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Anufriev P.L., Gnedovskaya E.V., Konovalov R.N., Piradov M.A. [Ischemic stroke in young age due to dissection of intracranial carotid artery and its branches (clinical and morphological study)]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2009; 3(1): 18–24. (In Russ.)
10. Kalashnikova L.A., Chaykovskaya R.P., Dobryrina L.A. et al. [Internal carotid artery dissection as a cause of severe ischemic stroke with lethal outcome]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015; 115(12 Pt 2): 19–25. DOI: 10.17116/jnevro201511512219-25. PMID: 26978635. (In Russ.)
11. Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Anufriev P.L. et al. [Lower cranial nerve palsies in the internal carotid artery dissection]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2008; 2(1): 22–27. (In Russ.)
12. Kalashnikova L.A., Chaykovskaya R.P., Gulevskaya T.S. et al. [Intimal rupture of the displastic middle cerebral artery wall complicated by thrombosis

12. Калашникова Л.А., Чайковская Р.П., Гулевская Т.С. и др. Разрыв интимы при дисплазии стенки средней мозговой артерии, осложнившийся тромбозом и развитием тяжелого ишемического инсульта (клинико-морфологическое наблюдение). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(3, вып. 2): 9–14. DOI: 10.17116/jnevro2018118329-14. PMID: 29798974.
13. Brandt T., Hausser I., Orberk E. et al. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections. *Ann Neurol*. 1998; 44(2): 281–285. DOI: 10.1002/ana.410440224. PMID: 9708556.
14. Brandt T., Morcher M., Hausser I. Association of cervical artery dissection with connective tissue abnormalities in skin and arteries. *Front Neurol Neurosci*. 2005; 20: 16–29. DOI: 10.1159/000088131. PMID: 17290108.
15. Губанова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. и др. Маркеры дисплазии соединительной ткани при диссекции магистральных артерий головы и провоцирующие факторы диссекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(4): 19–28. DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.2.
16. Giossi A., Ritelli M., Costa P. et al. Connective tissue anomalies in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Neurology*. 2014; 83(22): 2032–2037. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001030. PMID: 25355826.
17. Губанова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. и др. Биомаркеры дисплазии соединительной ткани у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(5-2): 395.
18. Grond-Ginsbach C., Thomas-Feles C., Werner I. et al. Mutations in the tropoelastin gene (ELN) were not found in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Stroke*. 2000; 31: 1935–1938. DOI: 10.1161/01.str.31.8.1935. PMID: 10926960.
19. Grond-Ginsbach C., Weber R., Haas J. et al. Mutations in the COL5A1 coding sequence are not common in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Stroke*. 1999; 30: 1887–1890. DOI: 10.1161/01.STR.30.9.1887. PMID: 10471441.
20. Grond-Ginsbach C., Wigger F., Morcher M. et al. Sequence analysis of the COL5A2 gene in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Neurology*. 2002; 58(7): 1103–1105. DOI: 10.1212/WNL.58.7.1103. PMID: 11940702.
21. Martin J.J., Hausser I., Lyrer P. et al. Familial cervical artery dissections: clinical, morphologic, and genetic studies. *Stroke*. 2006; 37(12): 2924–2929. DOI: 10.1161/01.STR.0000248916.52976.49. PMID: 17053184.
22. Kuhlenbäumer G., Müller U.S., Besselmann M. et al. Neither collagen 8A1 nor 8A2 mutations play a major role in cervical artery dissection. A mutation analysis and linkage study. *J Neurol*. 2004; 251(3): 357–359. DOI: 10.1007/s00415-004-0335-1. PMID: 15015022.
23. Debette S., Kamatani Y., Metso T.M. et al. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. *Nat Genet*. 2015; 47(1): 78–83. DOI: 10.1038/ng.3154. PMID: 25420145.
24. Gornik H.L., Persu A., Adlam D. et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vascular Medicine*. 2019; 24(2): 164–189. DOI: 10.1177/1358863X18821816. PMID: 30648921.
25. Gupta R.M., Hadaya J., Trehan A. et al. A genetic variant associated with five vascular diseases is a distal regulator of endothelin-1 gene expression. *Cell*. 2017; 170(3): 522–533.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.049. PMID: 28753427.
26. Ohama E., Ohara S., Ikuta F. et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol*. 1987; 74(3): 226–233. DOI: 10.1007/BF00688185. PMID: 3673514.
27. Betts J., Lightowers R.N., Turnbull D.M. Neuropathological aspects of mitochondrial DNA disease. *Neurochem Res*. 2004; 29: 505–511. DOI: 10.1023/B:NERE.0000014821.07269.8d. PMID: 15038598.
28. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А. Инсультоподобные нарушения и ишемические инсульты при митохондриальных заболеваниях. *Клиническая медицина*. 2010; (6): 7–14.
29. Калашникова Л.А., Сахарова А.В., Добрынина Л.А. и др. Митохондриальная артериопатия — причина спонтанной диссекции церебральных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; (4, Приложение «Инсульт»): 3–11.
30. Filosto M., Tomelleri G., Tonin P. et al. Neuropathology of mitochondrial diseases. *Biosci Rep*. 2007; 27(1–3):23–30. DOI: 10.1007/s10540-007-9034-3. PMID: 17541738.
31. Muscle biopsy. A practical approach. Eds. by V. Dubowitz, C. Sewry, A. Oldfors. Elsevier, 2007: 480–492.
32. Sarnat H.B., Marin-Garcia J. Pathology of mitochondrial encephalomyopathies. *Can J Neurol Sci* 2005; 32(2):152–166. DOI: 10.1017/s0317167100003929. PMID: 16018150.
33. Zeviani M., Di Donato S. Mitochondrial disorders. *Brain*. 2004, 127(10): 2153–2172. DOI: 10.1093/brain/awh259. PMID: 15358637.
34. Сахарова А.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. и др. Ультраструктурные изменения артерий кожи у больных со спонтанной диссекцией церебральных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; (7): 54–60.
35. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Сахарова А.В. и др. Мутация A3243G в митохондриальной ДНК при диссекции магистральных артерий головы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112(1): 84–89.
36. Сахарова А.В., Калашникова Л.А., Чайковская Р.П., Добрынина Л.А. Морфологические и ультраструктурные признаки митохондриальной цитопатии в скелетных мышцах и микрососудах мышц и кожи при дис-
- and fatal ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2018; 118 (3, Vyp. 2): 9–14. DOI: 10.17116/jnevro2018118329-14. PMID: 29798974. (In Russ.)
13. Brandt T., Hausser I., Orberk E. et al. Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections. *Ann Neurol*. 1998; 44(2): 281–285. DOI: 10.1002/ana.410440224. PMID: 9708556.
14. Brandt T., Morcher M., Hausser I. Association of cervical artery dissection with connective tissue abnormalities in skin and arteries. *Front Neurol Neurosci*. 2005; 20: 16–29. DOI: 10.1159/000088131. PMID: 17290108.
15. Gubanov M.V., Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. [Markers of connective tissue dysplasia in cervical artery dissection and its predisposing factors]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2017; 11(4): 19–28. DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.2. (In Russ.)
16. Giossi A., Ritelli M., Costa P. et al. Connective tissue anomalies in patients with spontaneous cervical artery dissection. *Neurology*. 2014; 83(22): 2032–2037. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001030. PMID: 25355826.
17. Gubanov M.V., Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. et al. [Biomarkers of connective tissue dysplasia in patients with dissection of the internal carotid and vertebral arteries]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2019; 119(5-2): 395. (In Russ.)
18. Grond-Ginsbach C., Thomas-Feles C., Werner I. et al. Mutations in the tropoelastin gene (ELN) were not found in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Stroke*. 2000; 31: 1935–1938. DOI: 10.1161/01.str.31.8.1935. PMID: 10926960.
19. Grond-Ginsbach C., Weber R., Haas J. et al. Mutations in the COL5A1 coding sequence are not common in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Stroke*. 1999; 30: 1887–1890. DOI: 10.1161/01.STR.30.9.1887. PMID: 10471441.
20. Grond-Ginsbach C., Wigger F., Morcher M. et al. Sequence analysis of the COL5A2 gene in patients with spontaneous cervical artery dissections. *Neurology*. 2002; 58(7): 1103–1105. DOI: 10.1212/WNL.58.7.1103. PMID: 11940702.
21. Martin J.J., Hausser I., Lyrer P. et al. Familial cervical artery dissections: clinical, morphologic, and genetic studies. *Stroke*. 2006; 37(12): 2924–2929. DOI: 10.1161/01.STR.0000248916.52976.49. PMID: 17053184.
22. Kuhlenbäumer G., Müller U.S., Besselmann M. et al. Neither collagen 8A1 nor 8A2 mutations play a major role in cervical artery dissection. A mutation analysis and linkage study. *J Neurol*. 2004; 251(3): 357–359. DOI: 10.1007/s00415-004-0335-1. PMID: 15015022.
23. Debette S., Kamatani Y., Metso T.M. et al. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. *Nat Genet*. 2015; 47(1): 78–83. DOI: 10.1038/ng.3154. PMID: 25420145.
24. Gornik H.L., Persu A., Adlam D. et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vascular Medicine*. 2019; 24(2): 164–189. DOI: 10.1177/1358863X18821816. PMID: 30648921.
25. Gupta R.M., Hadaya J., Trehan A. et al. A genetic variant associated with five vascular diseases is a distal regulator of endothelin-1 gene expression. *Cell*. 2017; 170(3): 522–533.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2017.06.049. PMID: 28753427.
26. Ohama E., Ohara S., Ikuta F. et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol*. 1987; 74(3): 226–233. DOI: 10.1007/BF00688185. PMID: 3673514.
27. Betts J., Lightowers R.N., Turnbull D.M. Neuropathological aspects of mitochondrial DNA disease. *Neurochem Res*. 2004; 29: 505–511. DOI: 10.1023/B:NERE.0000014821.07269.8d. PMID: 15038598.
28. Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A. [Stroke-like disorders and ischemic strokes in mitochondrial diseases]. *Klinicheskaya meditsina*. 2010; (6): 7–14. (In Russ.)
29. Kalashnikova L.A., Sakharova A.V., Dobrynina L.A. et al. [Mitochondrial arteriopathy is the cause of spontaneous dissection of cerebral arteries]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2010; (4, Suppl. Stroke): 3–11. (In Russ.)
30. Filosto M., Tomelleri G., Tonin P. et al. Neuropathology of mitochondrial diseases. *Biosci Rep*. 2007; 27(1–3):23–30. DOI: 10.1007/s10540-007-9034-3. PMID: 17541738.
31. Muscle biopsy. A practical approach. Eds. by V. Dubowitz, C. Sewry, A. Oldfors. Elsevier, 2007: 480–492.
32. Sarnat H.B., Marin-Garcia J. Pathology of mitochondrial encephalomyopathies. *Can J Neurol Sci* 2005; 32(2):152–166. DOI: 10.1017/s0317167100003929. PMID: 16018150.
33. Zeviani M., Di Donato S. Mitochondrial disorders. *Brain*. 2004, 127(10): 2153–2172. DOI: 10.1093/brain/awh259. PMID: 15358637.
34. Sakharova A.V., Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. et al. [Ultrastructural changes in skin arteries in patients with spontaneous dissection of cerebral arteries]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011; (7): 54–60. (In Russ.)
35. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Sakharova A.V. et al. [The A3243G mitochondrial DNA mutation in cerebral artery dissections]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2012; 112(1): 84–89. PMID: 22678682. (In Russ.)
36. Sakharova A.V., Kalashnikova L.A., Chaikovskaya R.P., Dobrynina L.A. [Morphological and ultrastructural signs of mitochondrial cytopathy in skeletal muscles and microvessels of muscles and skin during dissection of cerebral arteries associated with the A3243G mutation in mitochondrial DNA]. *Arkhiv patologii*. 2012; 74(2): 51–56. (In Russ.)

секции церебральных артерий, ассоциированной с мутацией A3243G в митохондриальной ДНК. *Архив патологии*. 2012; 74(2): 51–56.

37. Tay S.H., Nordli D.R. Jr, Bonilla E. et al. Aortic rupture in mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Arch Neurol*. 2006; 63(2): 281–283. DOI: 10.1001/archneur.63.2.281. PMID: 16476819.

38. Ryther R.C.C., Cho-Park Y.A. Lee J.W. Carotid dissection in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. *J Neurol*. 2011; 258: 912–914. DOI: 10.1007/s00415-010-5818-7. PMID: 21076841.

39. Mancuso M., Montano V., Orsucci D. et al. Mitochondrial m.3243ANG mutation and carotid artery dissection. *Mol Genet Metab Rep*. 2016; 9: 12–14. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2016.08.010. PMID: 27656415.

40. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Древал М.В. и др. Внутримозговые кровоизлияния в позднем периоде диссекции внутренней сонной артерии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (8, вып 2): 28–34. DOI: 10.17116/jnevro201911908228. PMID: 31825359.

41. Noguchi A., Shoji Y., Matsumori M. et al. Stroke-like episode involving a cerebral artery in a patient with MELAS. *Pediatr Neurol*. 2005; 33(1): 70–71. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.01.013. PMID: 15993323.

42. Yoshida T., Ouchi A., Miura D. et al. MELAS and reversible vasoconstriction of the major cerebral arteries. *Intern Med*. 2013; 52(12): 1389–1392. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0188. PMID: 23774553.

43. Iizuka T., Goto Y., Miyakawa S. et al. Progressive carotid artery stenosis with a novel tRNA phenylalanine mitochondrial DNA mutation. *J Neurol Sci*. 2009; 278(1–2): 35–40. DOI: 10.1016/j.jns.2008.11.016. PMID: 19091329.

44. Xing G., Chuan-Qiang P.U., Wei-Ping W.U. Radiological features of cerebral artery in patients with mitochondrial encephalomyopathy. *J Brain Nervous Dis* 2008; 12: 123–125. DOI: 10.1007/s00062-018-0662-8. PMID: 29464268.

45. Longo N., Schrijver I., Vogel H. et al. Progressive cerebral vascular degeneration with mitochondrial encephalopathy. *Am J Med Genet A*. 2008. 146A(3): 361–367. DOI: 10.1002/ajmg.a.31841. PMID: 18203188.

46. Baleva L.S., Sukhorukov V.S., Marshall T. et al. Higher risk for carcinogenesis for residents populating the isotope-contaminated territories as assessed by NanoString Gene Expression Profiling. *J Transl Sci*. 2017; 3(3): 1–6. DOI: 10.15761/JTS.1000183.

47. Eastel J.M., Lam K.W., Lee N.L. et al. Application of NanoString technologies in companion diagnostic development. *Expert Rev Mol Diagn*. 2019; 19(7): 591–598. DOI: 10.1080/14737159.2019.1623672. PMID: 31164012.

48. Koch C.M., Chiu S.F., Akbarpour M. et al. A beginner's guide to analysis of RNA sequencing data. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018; 59(2): 145–157. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0430TR. PMID: 29624415.

37. Tay S.H., Nordli D.R. Jr, Bonilla E. et al. Aortic rupture in mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Arch Neurol*. 2006; 63(2): 281–283. DOI: 10.1001/archneur.63.2.281. PMID: 16476819.

38. Ryther R.C.C., Cho-Park Y.A. Lee J.W. Carotid dissection in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. *J Neurol*. 2011; 258: 912–914. DOI: 10.1007/s00415-010-5818-7. PMID: 21076841.

39. Mancuso M., Montano V., Orsucci D. et al. Mitochondrial m.3243ANG mutation and carotid artery dissection. *Mol Genet Metab Rep*. 2016; 9: 12–14. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2016.08.010. PMID: 27656415.

40. Kalashnikova L.A., Dobrynya L.A., Dreval M.V. et al. [Intracerebral hemorrhage in the late period of internal carotid artery dissection]. *h Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova*. 2019; 119 (8, Vyp. 2): 28–34. DOI: 10.17116/jnevro201911908228. PMID: 31825359. (In Russ.)

41. Noguchi A., Shoji Y., Matsumori M. et al. Stroke-like episode involving a cerebral artery in a patient with MELAS. *Pediatr Neurol*. 2005; 33(1): 70–71. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.01.013. PMID: 15993323.

42. Yoshida T., Ouchi A., Miura D. et al. MELAS and reversible vasoconstriction of the major cerebral arteries. *Intern Med*. 2013; 52(12): 1389–1392. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0188. PMID: 23774553.

43. Iizuka T., Goto Y., Miyakawa S. et al. Progressive carotid artery stenosis with a novel tRNA phenylalanine mitochondrial DNA mutation. *J Neurol Sci*. 2009; 278(1–2): 35–40. DOI: 10.1016/j.jns.2008.11.016. PMID: 19091329.

44. Xing G., Chuan-Qiang P.U., Wei-Ping W.U. Radiological features of cerebral artery in patients with mitochondrial encephalomyopathy. *J Brain Nervous Dis* 2008; 12: 123–125. DOI: 10.1007/s00062-018-0662-8. PMID: 29464268.

45. Longo N., Schrijver I., Vogel H. et al. Progressive cerebral vascular degeneration with mitochondrial encephalopathy. *Am J Med Genet A*. 2008. 146A(3): 361–367. DOI: 10.1002/ajmg.a.31841. PMID: 18203188.

46. Baleva L.S., Sukhorukov V.S., Marshall T. et al. Higher risk for carcinogenesis for residents populating the isotope-contaminated territories as assessed by NanoString Gene Expression Profiling. *J Transl Sci*. 2017; 3(3): 1–6. DOI: 10.15761/JTS.1000183.

47. Eastel J.M., Lam K.W., Lee N.L. et al. Application of NanoString technologies in companion diagnostic development. *Expert Rev Mol Diagn*. 2019; 19(7): 591–598. DOI: 10.1080/14737159.2019.1623672. PMID: 31164012.

48. Koch C.M., Chiu S.F., Akbarpour M. et al. A beginner's guide to analysis of RNA sequencing data. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018; 59(2): 145–157. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0430TR. PMID: 29624415.

## Информация об авторах

Калашникова Людмила Андреевна — д.м.н., проф., г.н.с. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1142-0548>

Сахарова Алла Викторовна — к.м.н., н.с. лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7159-1416>

Чайковская Роксана Петровна — врач-патологоанатом лаб. патологической анатомии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8561-8381>

Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., рук. 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Гулевская Татьяна Сергеевна — д.м.н., проф., г.н.с. лаб. нейроморфологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2970-8136>

Губанова Мария Владимировна — к.м.н., врач-невролог 3-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9893-712X>

Воронкова Анастасия Сергеевна — к.б.н., н.с. лаб. нейроморфологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5788-5178>

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., рук. лаб. нейроморфологии, г.н.с. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

*Lyudmila A. Kalashnikova* — D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher, 3<sup>rd</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1142-0548>

*Alla V. Sakharova* — Cand. Sci. (Med.), researcher, Laboratory of neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7159-1416>

*Roksana P. Chaikovskaya* — pathologist, Laboratory of neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8561-8381>

*Larisa A. Dobrynya* — D. Sci. (Med.), Head, 3<sup>rd</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

*Tatyana S. Gulevskaya* — D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher, Laboratory of Neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2970-8136>

*Mariia V. Gubanova* — Cand. Sci. (Med.), neurologist, 3<sup>rd</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9893-712X>

*Anastasiya S. Voronkova* — Cand. Sci. (Biol.), researcher, Laboratory of neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5788-5178>

*Vladimir S. Sukhorukov* — D. Sci. (Med.), Head, Laboratory of neuromorphology, principal researcher, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

# Влияние уровня образования на функциональную организацию мозга больных хронической церебральной ишемией

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

*Длительность образования является одним из важных факторов, препятствующих когнитивному снижению при нормальном и патологическом старении, включая нейродегенеративные и сосудистые заболевания.*

*Цель работы — исследование особенностей церебральной коннективности у пациентов с высшим и средним образованием, страдающих хронической ишемией мозга.*

*Материалы и методы.* Обследовали 54 пациентов (средний возраст 64,4 года) с высшим и средним образованием с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Кратковременную память тестировали по Лурия (тест вербальной памяти), организацию коннектома изучали с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии покоя.

*Результаты.* Больные с высшим образованием в среднем воспроизвели  $35,0 \pm 1,1$  слова из 50 возможных, а пациенты со средним образованием —  $31,1 \pm 1,2$  ( $p = 0,018$ ). Преобладающая организация коннективности у пациентов без высшего образования — это внутрислоушарные связи правого полушария. У больных с высшим образованием в коннектоме имелось большое число межполушарных связей по сравнению с группой без высшего образования. Вероятно, данная организация коннектома у лиц с высшим образованием обеспечивает их когнитивное преимущество по сравнению с больными без высшего образования.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга; длительность образования; функциональная магнитно-резонансная томография покоя; коннектом; межполушарные отношения

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников 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: 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. Влияние уровня образования на функциональную организацию мозга больных хронической церебральной ишемией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(2): 35–41.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.5

Поступила 11.01.2021 / Принята в печать 19.02.2021

## The effect of education level on functional brain organization in patients with chronic cerebral ischemia

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

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*The level of education is an important factor that prevents cognitive decline in normal and pathological aging, including in neurodegenerative and vascular diseases.*

*This study aimed to examine cerebral connectivity in patients with tertiary and secondary education suffering from chronic cerebral ischemia.*

*Materials and methods.* We examined 54 patients (mean age 64.4 years) with chronic cerebrovascular disease who had completed either tertiary or secondary education. The Luria test was used to assess short-term memory, while the connectome organization was studied using resting-state functional magnetic resonance imaging.

*Results.* On average, patients with tertiary education recalled  $35.0 \pm 1.1$  words out of a possible 50, while patients with secondary education only recalled  $31.1 \pm 1.2$  words ( $p = 0.018$ ). Patients with higher education had a higher number of interhemispheric connections in the connectome than the group without higher education. In patients without tertiary education, predominate the intrahemispheric connections in the right hemisphere. We hypothesize that this connectome organization provides a cognitive advantage in people with higher education, compared to patients without higher education.

**Keywords:** chronic cerebral ischemia; level of education; resting-state functional magnetic resonance imaging; connectome; interhemispheric connections

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**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., Krotchenkova M.V., Medvedev R.B., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. [The effect of education level on functional brain organization in patients with chronic cerebral ischemia]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 35–41. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.5

Received 11.01.2021 / Accepted 19.02.2021

## Введение

В настоящее время в мире наблюдается рост числа неврологических больных, поэтому сегодня особенно актуальны вопросы профилактики подобных расстройств [1]. Длительное образование является как раз одним из важных факторов, препятствующих когнитивному снижению при нормальном и патологическом старении, включая нейродегенеративные и сосудистые заболевания [2, 3]. Этот эпигенетический фактор, вероятно, изменяет структурно-функциональную организацию головного мозга таким образом, что у лиц, более длительно получивших образование, когнитивные функции деградируют с возрастом в меньшей мере по сравнению с людьми, чье образование было менее продолжительным. У лиц с более длительным образованием толщина церебральной коры в различных оцениваемых отделах головного мозга больше, чем у лиц, не получивших высшего образования [4]. Считается, что высшее образование и умеренные физические упражнения увеличивают продолжительность жизни. Ряд авторов предполагают наличие причинно-следственной связи между уровнем образования и возрастом наступления смерти [5, 6].

Существует работы, указывающие на различия в характере церебрального метаболизма у лиц с разной длительностью процесса обучения. Так, данные, полученные с помощью позитронно-эмиссионной томографии, выявили различия, в частности, по метаболизму глюкозы у образованных и менее образованных людей при нормальном старении [7]. Большой вклад в понимание организации мозга у лиц с разным образованием вносят работы с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Данные, полученные при фМРТ, показали влияние уровня образования на создание более эффективной структуры нейросетей, а также на региональную коннективность сети пассивного режима работы мозга [7].

Коннективность левой лобно-теменной сети тесно связана с уровнем образования и памятью [8]. Известно, что функциональная межполушарная асимметрия и межполушарные отношения влияют на когнитивные функции. Распределение внутренних нейронных сетей в состоянии покоя сильно зависит от состояния когнитивных функций, пола и возраста. Исследования в области теории нейронных сетей и корковых колебательных процессов показывают, что адекватное взаимодействие полушарий является одним из ключевых процессов в реализации высших психических функций. Длительное образование связано с большей коннективностью левой лобно-теменной сети как у здоровых, так и у больных с мягким когнитивным снижением [9]. При старении обнаружены очевидные несоответствия полушар-

ной асимметрии в анатомических и функциональных сетях мозга, что указывает на потенциально сложные взаимосвязи между структурными и функциональными характеристиками сетей в стареющей популяции. Левосторонняя асимметрия наблюдалась в структурных сетях мозга, при этом наблюдался симметричный паттерн в функциональных сетях, что свидетельствует о диссоциативном процессе полушарной асимметрии между структурным и функциональным коннектами у здоровых пожилых людей [10]. Однако уменьшение возрастной структурной асимметрии мозга хорошо задокументировано в ряде исследований фМРТ [11], поэтому это положение нуждается в дополнительной проверке.

У лиц, не имеющих высшего образования, риск заболеть болезнью Альцгеймера более чем в 1,5 раза выше [12], чем у тех, кто получил высшее образование. Это положение относится и к риску развития когнитивных нарушений при сосудистых заболеваниях мозга. Т. Del Ser и соавт. высказали предположение об «избытке мозга» — появлении множества мелких инфарктов мозга у людей с низким уровнем образования, однако, в отличие от других авторов, не нашли преимуществ образованных людей в большей продолжительности жизни [13]. При старении происходят существенные изменения в кровоснабжении мозга, особенно заметные у больных с хронической церебральной ишемией [14].

**Целью** настоящей работы было исследование особенностей церебральной коннективности у пациентов с высшим и средним образованием, страдающих хронической ишемией мозга (ХИМ), на основе применения методики фМРТ покоя.

## Материалы и методы

Исследование проводили в ФГБНУ НЦН в 2019–2020 гг. В нем участвовали 54 пациента (20 мужчин и 34 женщины) в возрасте 50–85 лет (средний возраст — 64,4 года) с ХИМ, давшие информированное согласие. Больные были разделены на две группы: с высшим ( $n = 29$ ) и средним ( $n = 25$ ) образованием. Больные не различались по возрасту ( $p = 0,163$ ).

**Критерии включения** в исследование:

- наличие хронических цереброваскулярных заболеваний (дисциркуляторная энцефалопатия 1–2-й стадии; диагноз устанавливали в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной в НИИ неврологии РАМН в 1985 г.);
- наличие основного сосудистого заболевания и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании

с общемозговыми симптомами: головной болью, головокружением, шумом в ушах, снижением памяти, работоспособности и интеллекта;

- наличие зарегистрированной артериальной гипертензии;
- наличие нарушений когнитивных функций (нарушение памяти, работоспособности и т.д.) [14];
- все пациенты были правшами.

Критерии исключения:

- деменция выраженностью 1 балл и более по клинической-рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating Scale/Hughes [15]);
- наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы;
- тяжёлая кардиальная, метаболическая (сахарный диабет 2-го типа) патология;
- почечная недостаточность, некомпенсированные нарушения функций щитовидной железы;
- противопоказания к проведению МРТ-исследования.

Для психометрического обследования проводили тест вербальной памяти Лурия [3], адаптированный для больных с данным видом сосудистой патологии. Оценивали суммарное количество слов, которые запоминали пациенты при 5 повторениях 10 слов.

Всем обследуемым проводили 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. Исследуемые придерживались инструкции: максимально расслабиться, лежать спокойно с закрытыми глазами (для исключения стимулирования зрительного анализатора) и не думать ни о чем конкретном. МРТ-данные обрабатывали в программе «SPM12» (Functional Imaging Laboratory at University College London) в среде «MATLAB» («MathWorks»). Для изучения коннективности использовали приложение «CONN-18b» («Whitfield-Gabrieli», McGovern Institute for Brain Research, Massachusetts Institute of Technology) в инструментах программы «SPM-12» [16]. Оценивали коннективность в различных нейросетях мозга. В двух группах больных, различающихся по уровню образования, проводили сравнение коннективности; оценивали достоверность различий по стандартизированному коэффициенту регрессии с поправкой на множественность сравнений в программе «CONN-18b» с учётом ошибки ложноположительных результатов (false discovery rate,  $p_{FDR}$ ).

Вычисления проводили с помощью статистического пакета «Statistica 12» для дисперсионного анализа и других методов вариационной статистики, а также для кластерного анализа. В кластерном анализе использовали методы К-средних. В этом методе количество кластеров задаётся экспериментатором. Достоверность различий определяли по непараметрическим критериям  $\chi^2$  и G-квадрат. В некоторых случаях критерий  $\chi^2$  может быть неточным, поэтому в настоящее время рекомендуется использовать тест G-квадрат — это тест отношения правдоподобия или статистической значимости максимального правдоподобия, которые используются в тех случаях, когда ранее были рекомендованы тесты  $\chi^2$ . Для выборок обычного размера G-тест и тест  $\chi^2$  приводят к одинаковым результатам.

## Результаты

Больные ХИМ с высшим и средним образованием различались по выполнению теста Лурия на оперативную память. Больные с высшим образованием в среднем воспроизводили  $35,0 \pm 1,1$  слова из 50 возможных, а пациенты со средним образованием воспроизводили  $31,1 \pm 1,2$  слова. Различия достоверны при  $p = 0,018$ .

Мозг больных ХИМ в зависимости от полученного образования обладает различной организацией функциональных связей, обеспечивающих анализ и переработку информации. Выявлены достоверные различия вариантов коннективности у пациентов с высшим и средним образованием (рис. 1).

При величине ошибки принятия ложноположительных решений  $p_{FDR} < 0,05$  у больных с высшим образованием преобладают межполушарные коннективности, тогда как у больных со средним образованием — однополушарные связи в правом полушарии (рис. 1). Для того чтобы выделить наиболее значимые коннективности, порог принятия ложноположительных решений был уменьшен до  $p_{FDR} < 0,01$ . В этом случае можно выделить один источник вариантов коннективности, преобладающих у лиц с высшим образованием, и два источника — для больных со средним образованием (рис. 2).

Количественные статистические различия коннективности, преобладающие у больных ХИМ с высшим и средним образованием, представлены в таблице.

Коннективность, связанная с центральной оперкулярной областью левого полушария, преобладает у больных с высшим образованием, а коннективность, исходящая из фронто-париетальных сетей и дорсальной сети внимания правого полушария, — у больных без высшего образования.

Докажем, что выделенные нами варианты коннективности имеют отношение к полученному образованию, сначала для преобладающих связей у больных с высшим образованием. Для этого проанализируем коннективность у больных, соответствующую связям COI-aSTG и COI-PPr.

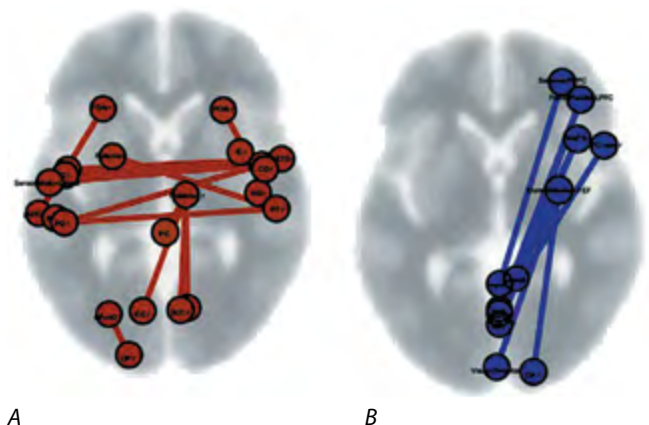
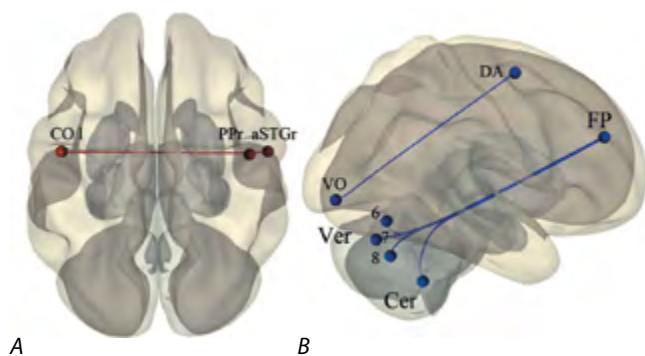


Рис. 1. Варианты коннективности, преобладающие у больных с ХИМ с высшим (А) и средним (В) образованием при уровне значимости  $p_{FDR} < 0,05$ .

Fig. 1. Prevailing connectivities in patients with CCI and tertiary (A) or only secondary (B) education, at a significance level of  $p_{FDR} < 0.05$ .



**Рис. 2.** Варианты коннективности, преобладающие у больных ХИМ с высшим (А) и средним (В) образованием при уровне значимости  $p_{FDR} < 0,01$ .

А: CO1 — *central opercular*, левое полушарие; PPr — *planum polare*, правое полушарие; aSTGr — *superior temporal gyrus, anterior*, правое полушарие; вид сверху.

В: VO — *visual occipital* (затылочная зрительная сеть); DA — *dorsal attention* (дорсальная сеть внимания), глазное поле, правое полушарие; Ver — *vermis* (червь мозжечка); 6, 7, 8 — части червя; Cer — *cerebellum* (мозжечок); FP — лобно-теменные сети латеральной префронтальной коры; вид сбоку, правое полушарие.

**Fig. 2.** Prevailing connectivities in patients with CCI with tertiary (A) or only secondary (B) education, at a significance level of  $p_{FDR} < 0.01$ .

А: CO1 — *central opercular*, left hemisphere; PPr — *planum polare*, right hemisphere; aSTGr — *superior temporal gyrus, anterior*, right hemisphere; top view.

В: VO — *visual occipital network*; DA — *dorsal attention network*, visual field, right hemisphere; Ver — *vermis*; 6, 7, 8 — parts of *vermis*; Cer — *cerebellum*; FP — *frontoparietal networks of the lateral prefrontal cortex*; side view, right hemisphere.

Если эта коннективность имеет отношение к полученному образованию, то она должна быть различна у лиц с высшим и средним образованием. Это удалось подтвердить, используя дисперсионный анализ (рис. 3).

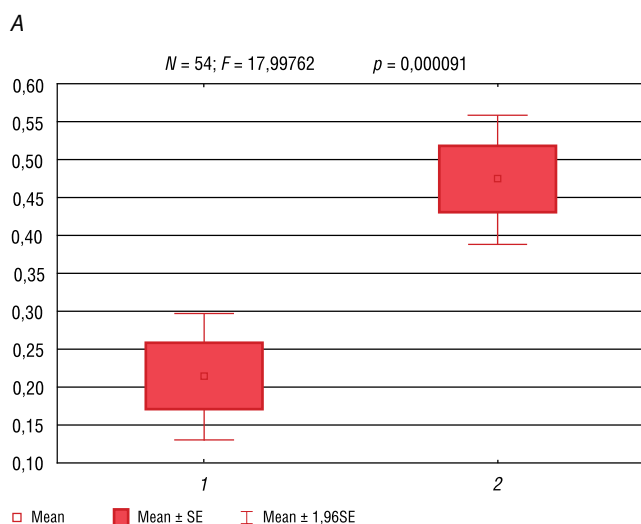
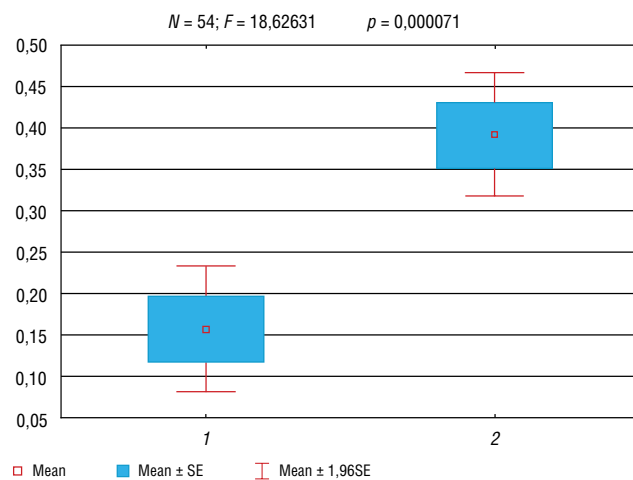
При использовании дисперсионного анализа для коннективности (VO–DA, FEF), преобладающей у больных без высшего образования, достоверных различий не получено ( $n = 54$ ;  $F = 1,4$ ;  $p = 0,24$ ). Поэтому к этой переменной был применён кластерный анализ (метод К-средних) с его непараметрическими критериями оценки различий между коннективностями, входящими в 2 кластера.

Различия между вариантами коннективности, входящими в 2 кластера, статистически достоверны по критериям  $\chi^2$  ( $p < 0,000001$ ) и G-квадрат ( $p < 0,0000001$ ). Графики плотности вероятности для переменных обоих кластеров приведены на рис. 4.

Статистические характеристики коннективности для двух групп больных, представленных на рис. 2

Statistical characteristics of the connectivity for the two patient groups demonstrates on Fig. 2

| Источники<br>Sources | Мишени<br>Targets | T-критерий<br><i>t</i> -Test | <i>p</i> некорректированный<br><i>p</i> uncorrected | $p_{FDR}$ |
|----------------------|-------------------|------------------------------|---|-----------|
| CO1                  | aSTGr             | 4,03                         | 0,0001  | 0,0089    |
| CO1                  | PPr               | 3,98                         | 0,0001  | 0,0089    |
| FP                   | Ver6              | 4,24                         | 0,0000  | 0,0059    |
| FP                   | Ver7              | 4,05                         | 0,0001  | 0,0059    |
| FP                   | Ver8              | 3,98                         | 0,0001  | 0,0059    |
| FP                   | Cer               | 3,87                         | 0,0002  | 0,0062    |
| DA                   | VO                | 4,33                         | 0,0000  | 0,0056    |



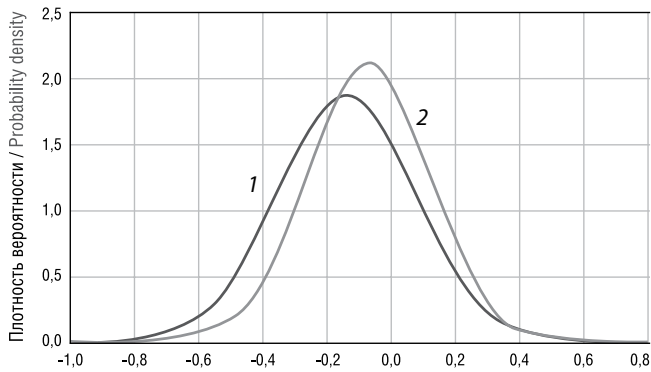
**Рис. 3.** Статистические различия вариантов коннективности центральной оперкулярной области левого полушария с правой верхней височной извилиной левого полушария (А) и полярной площадкой правого полушария (В) для лиц со средним (1) и высшим (2) образованием.

По оси ординат — коннективность в указанных областях.

**Fig. 3.** Statistical differences in connectivity between the central opercular of the left hemisphere and the right superior temporal gyrus of the left hemisphere (A), along with the polar area of the right hemisphere (B), in persons with secondary (1) and tertiary (2) education.

The y axis represents connectivities in the specified regions.





**Рис. 4.** Распределение плотности вероятности в двух кластерах, включающих больных со средним (1) и высшим (2) образованием.

**Fig. 4.** Probability density function in the two clusters, including patients with secondary (1) and tertiary (2) education.

Таким образом, показаны статистические различия в распределении функциональных связей в мозге для лиц с разным уровнем образования.

## Обсуждение

Вопрос о роли образования в сохранении когнитивных функций при нормальном и патологическом старении был поднят довольно давно. Однако интерпретация этого феномена была несколько отлична от современной. Многие исследователи объясняли этот феномен социальными факторами: лучшими условиями жизни и медицинского обслуживания образованных людей по сравнению с необразованными. Безусловно, эти факторы существенным образом сказываются на продолжительности жизни. Однако, по всей видимости, существует и вклад собственно образования в сохранение когнитивных функций при старении. Кроме образования в последнее время выделяют ещё врождённый интеллект, оцениваемый по IQ тесту в детском возрасте, предполагая, что люди с высоким IQ скорее получают высшее образование, чем люди с низким IQ [4]. В настоящее время влияние образования на деятельность мозга вызывает мало сомнений. G. Link Brcse и соавт. разработали «теорию фундаментальных причин», чтобы объяснить влияние уровня образования на здоровье и долголетие. Они предполагают, что уровень образования является первопричиной или основной причиной здоровья и долголетия, потому что:

- а) он влияет на несколько заболеваний;
- б) он действует через множество механизмов, влияя на здоровье и долголетие;
- в) это ресурс, который можно использовать, для избегания риска для здоровья и уменьшения последствий заболеваний, когда они возникают [17].

Среди защитных факторов, препятствующих когнитивному снижению, связанному со старением и нейродегенеративными заболеваниями, уровень образования является одним из самых важных. Многие механизмы, лежащие в основе защитного воздействия образования на когнитивные функции, ещё предстоит выяснить [4]. Существует большое количество работ, указывающих на роль функциональной асимметрии в процессе обучения, неразвитость асимметрии препятствует обучению, например, так как это происходит при дислексии, при которой нарушается работа лобно-теменных сетей внимания правого полушария [9]. Наше

предположение состоит в том, что в процессе получения высшего образования происходит формирование более выраженной латерализации, чем при получении среднего образования. Благодаря этому дольше сохраняется когнитивный резерв при нормальном и различных формах (нейродегенеративных и сосудистых) патологического старения [18]. Это подтверждается нашими данными, поскольку одним из главных различий коннектома более и менее образованных людей заключается в наличии устойчивых межполушарных коммуникаций у лиц с высшим образованием и отсутствием подобных связей у больных ХИМ со средним образованием.

У пожилых людей описано снижение функциональной межполушарной асимметрии, что подтверждается и данными фМРТ. Двусторонняя симметричная активация мозга у пожилых людей указывает на трудности в привлечении специализированных нейронных механизмов для обработки информации. Снижение возрастной асимметрии также может свидетельствовать о двусторонних компенсаторных механизмах и пластичности стареющего мозга. Это полезно для понимания причин когнитивного снижения и реабилитационного потенциала стареющего мозга [9]. Однако этому процессу противостоят пластические перестройки в организации функциональной асимметрии, которые произошли под влиянием эпигенетического влияния более длительного и часто более напряжённого процесса получения высшего образования в молодом возрасте.

Может ли тренировка в зрелом возрасте способствовать сохранению когнитивных функций? Распределение внутренних сетей в состоянии покоя сильно зависит от сохранности когнитивных функций, пола и возраста. В исследовании [5] для оценки влияния когнитивной тренировки на латерализацию внутренних сетей у здоровых пожилых людей использовались лонгитудинальные оценки когнитивных функций продолжительностью 1 год. Испытуемые были случайным образом разделены на две группы: одна с многопрофильным когнитивным тренингом в течение 3 мес, а другая — контрольная группа из списка ожидания. Найдены статистически значимые эффекты тренировки на латерализацию двух важных нейросетей, это правые и левые лобно-теменные сети. Латерализация левой лобно-теменной сети особенно хорошо сохранилась в тренируемой группе, но уменьшилась в контрольной группе. Повышенная латерализация с возрастом наблюдалась в сети мозжечка, в которой латерализация была значительно увеличена в контрольной и тренируемой группах. Когнитивная тренировка обладает рядом преимуществ в предотвращении снижения функциональной межполушарной асимметрии и когнитивных функций у здоровых пожилых людей. Кроме того, это указывает на наличие определённого пластического резерва в пожилом возрасте и дополнительные возможности сохранения когнитивных функций в этом возрасте.

## Заключение

Общеизвестно, что когнитивные функции при нормальном старении, а также патологическом, связанном с нейродегенеративными и сосудистыми изменениями, значительно снижаются. Этот процесс сопровождается социальной дезадаптацией, стрессом и другими неблагоприятными для здоровья изменениями. Длительное образование, полученное, главным образом, до 25–30 лет, способствует сохране-

нию когнитивных функций. Это, вероятно, объясняется тем, что формируются устойчивые межполушарные связи, которые лучше обеспечивают сохранность когнитивных

функций по сравнению с внутриволновыми. Предполагается, что когнитивная тренировка может способствовать сохранению когнитивного резерва.

## Список источников

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. Chen Y., Qi D., Qin T. et al. Brain network connectivity mediates education-related cognitive performance in healthy elderly adults. *Curr Alzheimer Res*. 2019; 16(1): 19–28. DOI: 10.2174/1567205015666181022094158. PMID: 30345918.
3. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б. и др. Влияние образования на когнитивные функции и сердечно-сосудистую реактивность больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Асимметрия*. 2018; 12(1): 55–62.
4. Cox S.R., Dickie D.A., Ritchie S.J. et al. Associations between education and brain structure at age 73 years, adjusted for age 11 IQ. *Neurology*. 2016; 87(17): 1820–1826. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003247. PMID: 27664981.
5. Luo C., Zhang X., Cao X. et al. The lateralization of intrinsic networks in the aging brain implicates the effects of cognitive training. *Front Aging Neurosci*. 2016; 8: 32. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00032. PMID: 26973508.
6. Hummer R.A., Hernandez E.M. The effect of educational attainment on adult mortality in the United States. *Popul Bull*. 2013; 68(1): 1–16. PMID: 25995521.
7. Kim J., Chey J., Kim S.E., Kim H. The effect of education on regional brain metabolism and its functional connectivity in an aged population utilizing positron emission tomography. *Neurosci Res*. 2015; 94: 50–61. DOI: 10.1016/j.neures.2014.12.009. PMID: 25557900.
8. Franzmeier N., Hartmann J., Taylor A.N.W. et al. The left frontal cortex supports reserve in aging by enhancing functional network efficiency. *Alzheimers Res Ther*. 2018; 10(1): 28. DOI: 10.1186/s13195-018-0358-y. PMID: 29510747.
9. Kershner J.R. Neuroscience and education: cerebral lateralization of networks and oscillations in dyslexia. *Laterality*. 2020; 25(1): 109–125. DOI: 10.1080/1357650X.2019.1606820. PMID: 30987535.
10. Sun Y., Li J., Suckling J., Feng L. Asymmetry of hemispheric network topology reveals dissociable processes between functional and structural brain connectome in community-living elders. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9: 361. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00361. PMID: 29209197.
11. Hommet C., Destrieux C., Constans T., Berrut G. [Aging and hemispheric cerebral lateralization]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2008; 6(1): 49–56. DOI: 10.1684/pnv.2008.0114. PMID: 18364296. (In French).
12. Letenneur L., Gilleron V., Commenges D. et al. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66: 177–183. DOI: 10.1136/jnnp.66.2.177. PMID: 10071096.
13. Del Ser T., Hachinski V., Merskey H., Munoz D.G. An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain*. 1999; 122 (Pt 12): 2309–2319. DOI: 10.1093/brain/122.12.2309. PMID: 10581224.
14. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. *Терапевтический справочник. Путеводитель врачей по назначениям*. 2015; 2: 1–25.
15. Hughes C.P., Berg L., Danziger W.L. et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982; 140: 566–572. DOI: 10.1192/bjp.140.6.566. PMID: 7104545.
16. Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A. Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*. 2012; 2(3): 125–141. DOI: 10.1089/brain.2012.0073. PMID: 22642651.
17. Link B.G., Phelan J. Social conditions as fundamental causes of disease. *J Health Soc Behav*. 1995; (36): 80–94. PMID: 7560851.
18. Franzmeier N., Göttler J., Grimmer T. et al. Resting-state connectivity of the left frontal cortex to the default mode and dorsal attention network supports reserve in mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9: 264. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00264. PMID: 28824423.

## References

1. Suslina Z.A., Illarioshkin S.N., Piradov M.A. Neurology and neuroscience — development prognosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007; 1(1): 5–9. (In Russ.)
2. Chen Y., Qi D., Qin T. et al. Brain network connectivity mediates education-related cognitive performance in healthy elderly adults. *Curr Alzheimer Res*. 2019; 16(1): 19–28. DOI: 10.2174/1567205015666181022094158. PMID: 30345918.
3. Fokin V.F., Ponomareva N.V., Medvedev R.B. et al. Influence of education on cognitive functions and cardiovascular reactivity of patients with vascular encephalopathy. *Assimetriya*. 2018; 12(1): 55–62. (In Russ.)
4. Cox S.R., Dickie D.A., Ritchie S.J. et al. Associations between education and brain structure at age 73 years, adjusted for age 11 IQ. *Neurology*. 2016; 87(17): 1820–1826. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003247. PMID: 27664981.
5. Luo C., Zhang X., Cao X. et al. The lateralization of intrinsic networks in the aging brain implicates the effects of cognitive training. *Front Aging Neurosci*. 2016; 8: 32. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00032. PMID: 26973508.
6. Hummer R.A., Hernandez E.M. The effect of educational attainment on adult mortality in the United States. *Popul Bull*. 2013; 68(1): 1–16. PMID: 25995521.
7. Kim J., Chey J., Kim S.E., Kim H. The effect of education on regional brain metabolism and its functional connectivity in an aged population utilizing positron emission tomography. *Neurosci Res*. 2015; 94: 50–61. DOI: 10.1016/j.neures.2014.12.009. PMID: 25557900.
8. Franzmeier N., Hartmann J., Taylor A.N.W. et al. The left frontal cortex supports reserve in aging by enhancing functional network efficiency. *Alzheimers Res Ther*. 2018; 10(1): 28. DOI: 10.1186/s13195-018-0358-y. PMID: 29510747.
9. Kershner J.R. Neuroscience and education: cerebral lateralization of networks and oscillations in dyslexia. *Laterality*. 2020; 25(1): 109–125. DOI: 10.1080/1357650X.2019.1606820. PMID: 30987535.
10. Sun Y., Li J., Suckling J., Feng L. Asymmetry of hemispheric network topology reveals dissociable processes between functional and structural brain connectome in community-living elders. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9: 361. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00361. PMID: 29209197.
11. Hommet C., Destrieux C., Constans T., Berrut G. [Aging and hemispheric cerebral lateralization]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2008; 6(1): 49–56. DOI: 10.1684/pnv.2008.0114. PMID: 18364296. (In French).
12. Letenneur L., Gilleron V., Commenges D. et al. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66: 177–183. DOI: 10.1136/jnnp.66.2.177. PMID: 10071096.
13. Del Ser T., Hachinski V., Merskey H., Munoz D.G. An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain*. 1999; 122 (Pt 12): 2309–2319. DOI: 10.1093/brain/122.12.2309. PMID: 10581224.
14. Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Domashenko M.A. Encephalopathy. *Therapeutic reference book. Guide to medical appointments*. 2015; 2: 1–25. (In Russ.)
15. Hughes C.P., Berg L., Danziger W.L. et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982; 140: 566–572. DOI: 10.1192/bjp.140.6.566. PMID: 7104545.
16. Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A. Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*. 2012; 2(3): 125–141. DOI: 10.1089/brain.2012.0073. PMID: 22642651.
17. Link B.G., Phelan J. Social conditions as fundamental causes of disease. *J Health Soc Behav*. 1995; (36): 80–94. PMID: 7560851.
18. Franzmeier N., Göttler J., Grimmer T. et al. Resting-state connectivity of the left frontal cortex to the default mode and dorsal attention network supports reserve in mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9: 264. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00264. PMID: 28824423.

## 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, <https://orcid.org/0000-0003-2915-9384>

*Пономарева Наталия Васильевна* — д.м.н., г.н.с., зав. лаб. возрастной физиологии мозга и нейрокибернетики отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9771-0775>

*Коновалов Родион Николаевич* — к.м.н., с.н.с. отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>

*Кротенкова Марина Викторовна* — д.м.н., зав. отделением лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

*Медведев Роман Борисович* — к.м.н., н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3887-0418>

*Лагода Ольга Викторовна* — к.м.н., с.н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>

*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, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## 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, <https://orcid.org/0000-0003-2915-9384>

*Natalia V. Ponomareva* — D. Sci. (Med.), principal researcher, Head, Laboratory of age-related physiology of the brain and neurocybernetics, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9771-0775>

*Rodion N. Konovalov* — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Department of radiation diagnostics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>

*Marina V. Krotenkova* — D. Sci. (Med.), Head, Department of radiation diagnostics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

*Roman B. Medvedev* — Cand. Sci. (Med.), researcher, 1<sup>st</sup> Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3887-0418>

*Olga V. Lagoda* — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 1<sup>st</sup> Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>

*Marine M. Tanashyan* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy director of science, Head, 1<sup>st</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

# Взаимосвязь локализации повреждений дофаминовой иннервации стриатума и их поведенческих проявлений на 6-гидроксидофамин-индуцированной модели паркинсонизма у крыс

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

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

**Введение.** Моделирование болезни Паркинсона на животных является важным этапом в изучении патогенеза заболевания и поиска эффективных методов лечения.

**Цель исследования** — выявить взаимосвязь локализации повреждений дофаминовой иннервации стриатума мозга при введении грызунам нейротоксина 6-гидроксидофамина (6-ГДА) и их поведенческих проявлений.

**Материалы и методы.** Работа проведена на 75 крысах-самцах Вистар с интранингальным введением 3 мкл 6-ГДА в дозе 4 мкг/мкл. Через 33 сут после введения животные были обследованы в тестах «открытое поле» и «сужающаяся дорожка», после чего часть животных декапитирована ( $n = 25$ ) для проведения иммуногистохимического анализа.

**Результаты.** Группа неактивных животных статистически значимо отличалась от активных животных более выраженным повреждением ДА-окончаний в дорсомедиальной ( $p = 0,0235$ ) и вентральной ( $p = 0,091$ ) областях стриатума, тогда как у активных животных повреждение преимущественно локализовалось в дорсолатеральной области. В группе неактивных животных среднее пройденное расстояние в «открытом поле» было значимо меньше ( $p < 0,001$ ), а время замирания ( $p < 0,0168$ ) и средний балл по шкале невротизации ( $p < 0,001$ ) — больше по сравнению с активными. Результаты корреляционного анализа по Спирмену показали значимую негативную связь ( $r_s = -0,762$ ;  $p < 0,0001$ ) между интенсивностью окрашивания на тирозингидроксилазу в дорсолатеральном отделе и длительностью замираний в «открытом поле». Связь между длительностью замираний и повреждением других областей стриатума не выявлена.

**Заключение.** Повреждение дорсомедиальной и дорсолатеральной областей вызывает двигательные и эмоциональные нарушения меньшей степени тяжести, чем повреждения, затрагивающие и вентральную область стриатума. Поведенческий тест «сужающаяся дорожка» может использоваться для достоверной оценки наличия и степени повреждения стриатума. Такая оценка очень важна в исследованиях эффективности последующих терапевтических воздействий для редукции паркинсонического синдрома.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; 6-гидроксидофамин; поведение; иннервация стриатума; модели на животных

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников 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: alla\_stav@mail.ru. Ставровская А.В.

**Для цитирования:** Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Ольшанский А.С., Гущина А.С., Ямщикова Н.Г. Взаимосвязь локализации повреждений дофаминовой иннервации стриатума и их поведенческих проявлений на 6-гидроксидофамин-индуцированной модели паркинсонизма у крыс. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(2): 42–49.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.6

Поступила 19.03.2021 / Принята в печать 19.04.2021

## The relationship between the location of a lesion in the striatal dopaminergic innervation and its behavioral manifestation in a 6-hydroxydopamine-induced model of Parkinson's disease in rats

Alla V. Stavrovskaya, Dmitry N. Voronkov, Artem S. Olshansky, Anastasia S. Gushchina, Nina G. Yamshikova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Introduction.** Animal modelling of Parkinson's disease is an essential step in studying disease pathogenesis and searching for effective treatment methods. An accurate assessment of the resulting model is critical.

The aim of the study was to identify the correlation between the location of a lesion in the striatal dopaminergic innervation when the neurotoxin 6-hydroxydopamine (6-OHDA) was administered to rodents and the resulting behavior.

**Materials and methods.** The study was carried out on 75 male Wistar rats that received intranigral injection of 3  $\mu$ l of 6-OHDA at a dose of 4  $\mu$ g/ $\mu$ l. The animals were examined in the open field test and narrowing beam walking test 33 days after administration, after which some of the animals were decapitated ( $n = 25$ ) for immunohistochemical analysis.

**Results.** The inactive animal group was statistically significantly different from the active animal group, with more pronounced damage to the dopamine endings in the dorsomedial ( $p = 0.0235$ ) and ventral ( $p = 0.091$ ) striatum. In contrast, in the active animals, the lesion was primarily in the dorsolateral striatum. In the inactive animal group, the mean distance travelled in the open field test was significantly shorter ( $p < 0.001$ ), while freezing time ( $p < 0.0168$ ) and the average score on the neuroticism scale ( $p < 0.001$ ) were higher compared to the active animals. Spearman's correlation results showed a significant negative correlation ( $r_s = -0.762$ ;  $p < 0.0001$ ) between tyrosine hydroxylase staining intensity in the dorsolateral striatum and freezing time in the open field test. No correlation was found between freezing time and damage to other striatal areas.

**Conclusion.** Damage to the dorsomedial and dorsolateral striatum causes less severe motor and emotional disturbances than damage to the ventral striatum. The narrowing beam walking test can be used to assess the presence and severity of striatal damage reliably. This evaluation is critical in studies of subsequent treatment efficacy to reduce Parkinsonian syndrome.

**Keywords:** Parkinson's disease; 6-hydroxydopamine; behavior; striatal innervation; animal models

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

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

**For correspondence:** 1125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: alla\_stav@mail.ru. Stavrovskaya A.V.

**For citation:** Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Olshansky A.S., Gushchina A.S., Yamshikova N.G. [The relationship between the location of a lesion in the striatal dopaminergic innervation and its behavioral manifestation in a 6-hydroxydopamine-induced model of Parkinson's disease in rats]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 42–49. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.6

Received 19.03.2021 / Accepted 19.04.2021

## Введение

Возрастзависимые дегенеративные изменения нервной системы являются одной из наиболее значимых проблем неврологии. Прогрессирующие дегенеративно-атрофические поражения мозга, в частности болезнь Паркинсона (БП), вторая по распространённости после болезни Альцгеймера, чётко ассоциированы с пожилым возрастом и встречаются у 1–2% лиц старше 70 лет [1]. Это обстоятельство в связи с неуклонным увеличением доли пожилых лиц в структуре современного общества придаёт БП высокую социальную значимость.

БП связана с прогрессирующей гибелью дофаминергических (ДА) нейронов чёрной субстанции среднего мозга (SNc) и, как следствие, значительным (свыше 60%) снижением уровня дофамина в стриатуме. Установлено также, что при БП нейродегенерация связана с патологической агрегацией в нейронах белка  $\alpha$ -синуклеина и носит мультисистемный характер, затрагивая и периферические отделы нервной системы [2]. Это приводит к развитию основных двигательных симптомов заболевания: брадикинезии, мышечной ригидности и тремора [3], а также неуклонно прогрессирующему неврологическому дефициту, включая психоэмоциональные и когнитивные нарушения. При этом немоторные нарушения во многих случаях опережают манифестацию двигательных расстройств на 5–10 и более лет [4]. По данным позитронно-эмиссионной томографии, у пациентов с БП, имеющих нарушения внимания, рабочей памяти и других исполнительных функций, по сравнению с пациентами, не имеющими когнитивных нарушений, наблюдается более выраженное снижение ДА-иннервации в хвостатом ядре, вентральном стриатуме и в переднем отде-

ле скорлупы [5, 6]. Показана связь депрессивных и тревожных расстройств у пациентов с БП со снижением уровня дофамина в стриатуме [7]. Вместе с тем в ряде работ у пациентов с БП не обнаружено корреляции между снижением дофамина в определённых регионах стриатума и выраженностью немоторных симптомов при БП [8, 9].

БП в настоящее время неизлечима, поскольку патологический механизм не совсем ясен, и его изучение зависит от идеальных моделей *in vivo*, которые должны воспроизводить все клинические и патогенетические характеристики БП.

В силу очевидных причин создание идеальных моделей на лабораторных животных невозможно, и задача исследователей — использовать в полной мере возможности уже существующих [10]. Так, классической нейротоксической моделью является введение в компактную часть SNc нейротоксина 6-гидроксидофамина (6-ГДА), приводящего к гибели ДА-нейронов за счёт индукции окислительных повреждений клетки и нарушения окислительного фосфорилирования [11]. Как правило, используют унилатеральное введение, при котором неповреждённое полушарие животных служит внутренним контролем. Кроме того, одностороннее введение токсина соответствует латерализации моторных нарушений в начальных стадиях БП [12]. В то же время всё больше внимания привлекают немоторные проявления паркинсонизма в данной модели [13]. Для изучения функциональных дефицитов на животных моделях БП обычно используется батарея поведенческих тестов, которая включает тесты для выявления как дисфункций двигательного аппарата, так и сенсорных и когнитивных нарушений [14–16]. Это позволяет исследовать оба функциональных пути, а также определять степень взаимо-

действия между ними и избегать маскировки поведения другими конкурирующими механизмами. Разработка и применение новых парадигм, которые интегрируют такие задачи, может уменьшить необходимость в нескольких тестах при попытке оценить сложное поведение животного [17]. В связи с этим представляет интерес проанализировать поведение крыс с 6-ГДА-индуцированной моделью БП в двух тестах — «открытом поле» и «сужающейся дорожке», с точки зрения их релевантности для оценки результатов моделирования.

**Цель исследования:** выявить взаимосвязь между степенью и топологией повреждения ДА-стриатума и поведенческими проявлениями при моделировании паркинсонизма с помощью унилатерального интранигрального введения 6-ГДА.

## Материалы и методы

Эксперимент проведён на 75 крысах-самцах Вистар в возрасте 3,5 мес массой 300–350 г, которые содержались в стандартных контролируемых условиях вивария при 12-часовом световом цикле.

Для получения модели паркинсонического синдрома животных помещали на раму лабораторного стереотаксиса («Stoelting Co.»), скальп надрезали и через просверленные в черепе отверстия в компактную часть SNc справа вводили 6-ГДА в дозе 12 мкг в 3 мкл 0,05% раствора аскорбиновой кислоты в соответствии с координатами атласа мозга крыс (AP = -4,8; L = 2,2; V = 8,0) [18], с левой стороны вводили растворитель в том же объёме. Ложнооперированным животным ( $n = 5$ ) билатерально вводили растворитель. Для анестезии применяли золетил 100 в дозе 3 мг/100 г и ксиланит в дозе 3 мг/кг внутримышечно, для премедикации использовали атропин в дозе 0,04 мг/кг подкожно за 10–15 мин до введения ксиланита.

Через 33 сут после введения токсина животным проводили тестирование поведения. Следует отметить, что большое количество животных в эксперименте предполагало поэтапное проведение операций и, соответственно, поэтапное тестирование, что обеспечивало строгое соблюдение интервала между введением токсина и проведением тестов.

Установка для изучения изменения двигательной активности и ориентировочно-исследовательского поведения «открытое поле» представляла собой короб 97 × 97 × 40 см из жёсткого ПВХ («Открытая наука», Россия). Поведение крыс фиксировали в течение 3 мин, последующий анализ данных проводили с помощью системы видеонаблюдения «Any-Maze» («Stoelting Inc.») с программным обеспечением.

Установка «сужающаяся дорожка» («Открытая наука», Россия) для выявления двигательных и эмоциональных нарушений состояла из двух сужающихся лучей, располагающихся один поверх другого, приподнятых над полом на высоту 70 см. Общая длина дорожки — 165 см, ширина верхнего луча — от 6 до 1,5 см, нижнего — от 10 до 5,5 см, высота верхнего луча — 2 см. К узкому концу «дорожки» прикреплён короб (крышка) размером 25 × 19 × 12 см, имеющий съёмную крышку и отверстие в передней панели, через которое животное может проникнуть внутрь. Экспериментальное животное должно пройти по верхней

планке от стартового участка до укрытия. В данном эксперименте учитывался латентный период начала движения по «сужающейся дорожке», а также была проведена оценка психоэмоционального состояния животных с присвоением баллов по шкале невротизации [19]. Учитывались проявления «нестандартной» поведенческой активности животного, которые могли быть отнесены к внешним признакам нев-роподобного состояния: повороты головы из стороны в сторону или вверх–вниз, жевательные движения, активное обнюхивание и лизание установки, повороты вокруг своей оси, пачение, груминг, сокращения диафрагмы, птоз и др. Максимальное время тестирования — 100 с.

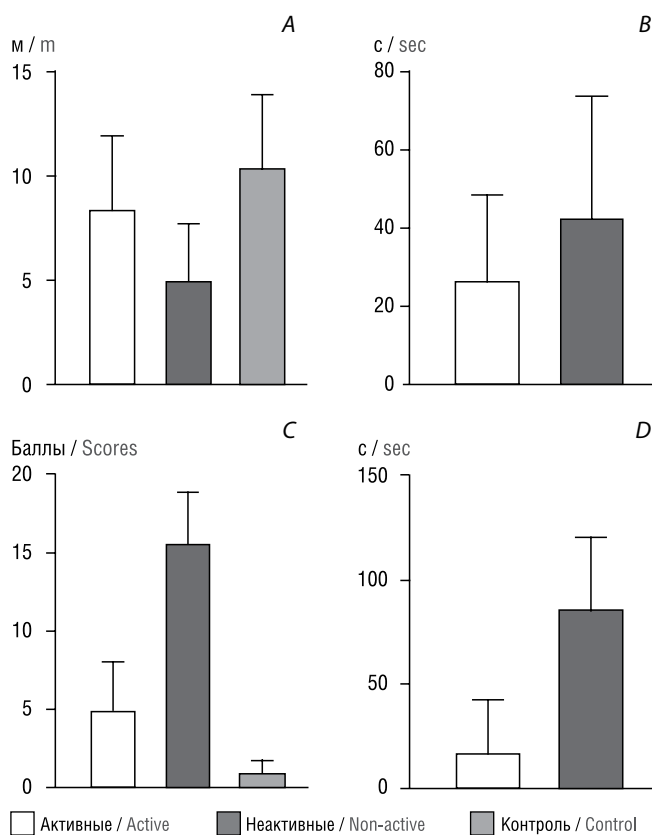
По окончании эксперимента крыс декапитировали и извлекли мозг для проведения иммуногистологического анализа.

Для морфологического исследования часть животных из каждой группы, отобранных случайным образом (15 активных и 10 неактивных), декапитировали гильотиной. Мозг извлекали и фиксировали погружением в нейтральный забуференный 4% формалин на 24 ч. После фиксации образцы пропитывали средой О.С.Т. («Tissue Tek, Sakura») и готовили серийные фронтальные срезы толщиной 10 мкм на криостате «Cryo 3» («Tissue Tek, Sakura»). Для выявления тирозингидроксилазы использовали поликлональные кроличьи антитела (1 : 500, T8700, «Sigma») и вторичные биотинилированные мышинные антитела к иммуноглобулинам кролика (EXTRA3-KIT, «Sigma»). Связывание антител визуализировали при помощи экстравидин-пероксидазы (EXTRA3-KIT, «Sigma»). В качестве хромогена использовали 3,3-диаминобензидин (BioSite, high contrast substrate kit, ВСВ20032). От каждого животного окрашивали 6–8 срезов стриатума, взятых на уровне 0,4–1,0 мм от брегмы (по атласу Paxinos and Watson). Срезы изучали и документировали с помощью микроскопа «Nikon SMZ18». При одинаковых настройках камеры и осветительной системы микроскопа измеряли интенсивность окрашивания на 16-битных монохромных изображениях (65 536 градаций серого). Для измерений выделили три области стриатума в соответствии со схемой распределения ДА-проекций [20]: дорсолатеральную (DL), дорсомедиальную (DM) и вентральную (V). Интенсивность окрашивания на стороне введения токсина выражали в процентах от соответствующей области в противоположном полушарии.

Все эксперименты проводили в соответствии с международными правилами по работе с лабораторными животными, с соблюдением биоэтических норм и возможным сокращением числа животных в эксперименте [21]. Статистическую обработку результатов поведенческих тестов осуществляли с использованием программы «GraphPad Prism 7.0». Нормальность распределения проверяли с помощью теста Шапиро–Уилка. Для определения статистической значимости различий использовали факторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Тьюки или непараметрический тест Краскелла–Уолиса с апостериорным тестом Данна при отклонении от нормального распределения. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

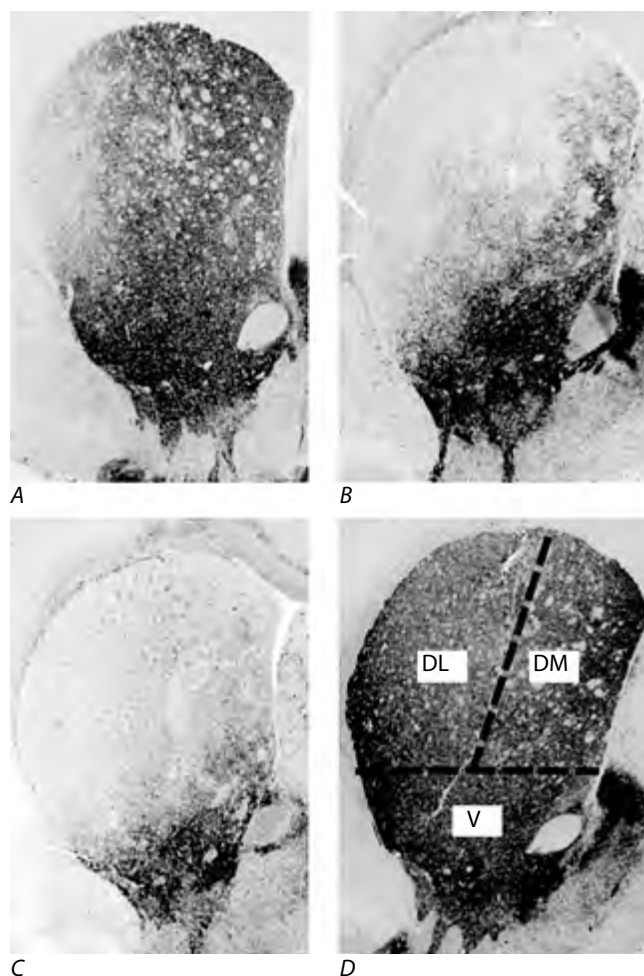
Результаты поведенческих тестов позволили выделить среди крыс с введением 6-ГДА две группы: «активных» ( $n = 45$ ) и «неактивных» ( $n = 25$ ) животных. Так, среднее пройденное



**Рис. 1.** Тестирование поведения крыс в тестах «открытое поле» (A, B) и «сужающаяся дорожка» (C, D). A — величина пройденного пути (м); B — длительность замириания (фризинга) (с); C — оценка невротического состояния (баллы); D — латентный период начала движения (с). \* $p < 0,05$  по сравнению с активными крысами.

**Fig. 1** Assessment of rat behavior in the open field test (A, B) and narrowing beam walking test (C, D). A — distance travelled (meters); B — freezing time (sec); C — assessment of the neurosis-like state (points); D — delay before the start of movement (sec). \* $p < 0.05$  compared to the active rats.

расстояние в тесте «открытое поле» было значимо меньше в группе «неактивных» животных (ANOVA  $F(2, 72) = 10,32$ ,  $p < 0,001$ ; рис. 1, A), а время замириания — значимо больше по сравнению с группой «активных» ( $p < 0,0168$ ) (рис. 1, B). При тестировании на «сужающейся дорожке» «активные» животные, в целом, справлялись с тестом, слабо выраженные моторные и немоторные нарушения не мешали проходу по всей длине планки до укрытия. «Нестандартная» поведенческая активность проявлялась лишь в активном обнюхивании планки, свешивании головы, кратких остановках. «Неактивные» крысы либо проходили не более половины пути до укрытия, совершая при этом пачение, длительные остановки, глубокие свешивания с дорожки, повороты вокруг своей оси, аутогруминг, либо оставались на протяжении всего времени тестирования на стартовом участке дорожки; большинство животных этой группы находилось в замершей позе, у них наблюдался полный птоз верхнего века, частые сокращения диафрагмы и др. (рис. 1, C, D). Средний балл по шкале невротизации (рис. 1, C), по сравнению с группой «активных» животных и контрольной группой (ANOVA  $F(2, 72) = 102,2$ ;  $p < 0,001$ ) значимо различался, как и величина латентного периода.



**Рис. 2.** Различия в степени выраженности повреждения ДА-окончаний в стриатуме животных при интрастригальном введении 6-ГДА. A — умеренное повреждение преимущественно в DL-области стриатума; B — выраженное повреждение в дорсальной области с локализацией преимущественно в DL-отделе; C — объёмное повреждение, затрагивающее как дорсальный, так и вентральный отделы стриатума; D — интактный контроль; схема областей, в которых проводили измерения интенсивности окрашивания; Иммуногистохимическое окрашивание на тирозингидроксилазу,  $\times 2$ .

**Fig. 2.** Differences in the severity of damage to the striatal dopaminergic endings in animals with intrastriatal administration of 6-OHDA. A — moderate damage, mainly to the DL striatum; B — significant damage to the dorsal region, mainly to the DL striatum; C — mass lesion affecting both the dorsal and ventral parts of the striatum; D — intact control; diagram of the regions where staining intensity was measured; Immunohistochemical staining for tyrosine hydroxylase,  $\times 2$ .

Тест Краскелла–Уоллиса показал значимые различия ( $H(5) = 40,34$ ;  $p < 0,0001$ ) интенсивности окрашивания областей стриатума в экспериментальных группах. Наибольшее снижение интенсивности окрашивания в обеих группах регистрировали в DL-области (рис. 2).

Интенсивность окрашивания на тирозингидроксилазу в DL-области стриатума по сравнению с контралатеральной стороной составила у активных животных 31,8%, а у неактивных — 20,6%. Однако различия между активными

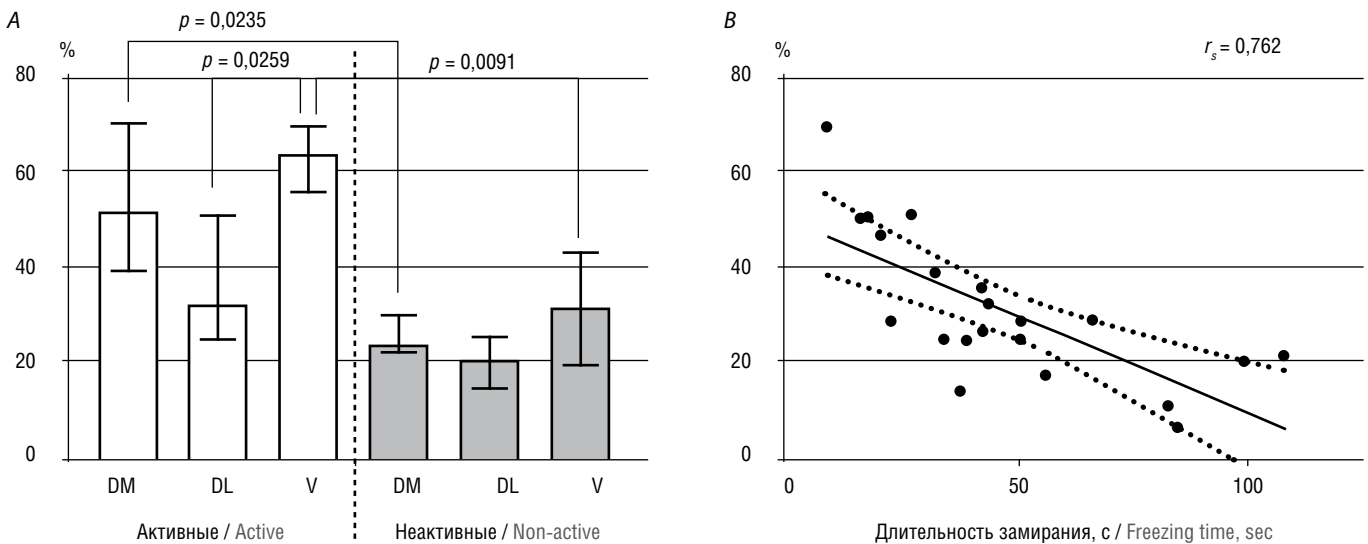


Рис. 3. Интенсивность иммуногистохимического окрашивания на тирозингидроксилазу (A) и её связь с длительностью замирания в тесте «открытое поле» (B).

A: данные представлены в виде Ме [LQ; HQ].

Fig. 3. Intensity of tyrosine hydroxylase immunohistochemical staining (A) and its correlation with freezing time in the open field test (B).

A: data are presented as Me [LQ; HQ].

ми и неактивными животными в DL-области стриатума не были статистически значимыми. В то же время группа неактивных животных статистически значимо отличалась от активных животных более выраженным повреждением ДА-окончаний в DM- ( $p = 0,0235$ ) и V-областях ( $p = 0,091$ ) стриатума (рис. 3, A). В целом в группе неактивных животных наблюдали общее снижение интенсивности окрашивания в трёх областях стриатума, тогда как у активных животных повреждение преимущественно локализовалось в DL-области.

Результаты корреляционного анализа по Спирмену показали значимую негативную связь ( $r_s = -0,762$ ;  $p < 0,0001$ ) между интенсивностью окрашивания на тирозингидроксилазу в DL-отделе и длительностью замираний в открытом поле (рис. 3, B). Связи между длительностью замираний и повреждением других областей стриатума не выявили.

### Обсуждение

Первая модель БП на животных была индуцирована нейротоксином 6-ГДА — гидроксильрованным аналогом естественного нейротрансмиттера дофамина [22].

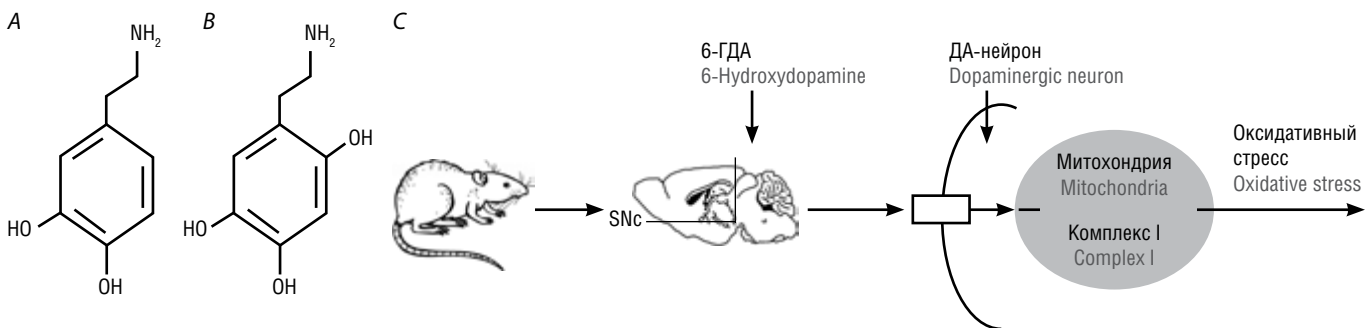


Рис. 4. Структурное сходство дофамина (A) и 6-ГДА (B) и схема действия токсина (C).

Fig. 4. Structural similarity of dopamine (A) and 6-hydroxydopamine (B), and a diagram showing the toxin's action (C).

После интрацеребрального введения (6-ГДА не пересекает гематоэнцефалический барьер) нейротоксин в SNc или стриатуме переносится транспортёром дофамина в ДА-нейроны, где накапливается в митохондриях, а затем подавляет активность комплекса I дыхательной цепи митохондрий (рис. 4). Попадая в клетки, 6-ГДА подвергается автоокислению или метаболической деградации и продуцирует перекись водорода, супероксид-анион и гидроксильные радикалы, тем самым вызывая перекисное окисление липидов, окисление белков и окисление ДНК, что, в конечном счёте, приводит к окислительному стрессу и митохондриальной дисфункции [23].

Большинство авторов называют апоптоз основным механизмом гибели нейронов SNc при введении 6-ГДА, однако показаны и другие типы гибели клеток — некроз и аутофагия [24]. Вопросы локальности повреждений, динамики развития патологии и роли различных патологических каскадов в развитии 6-ГДА-индуцированных повреждений остаются нерешёнными [25].

Дегенерация ДА-нейронов начинается через 24 ч после инъекции 6-ГДА в SNc или нигростриатный тракт, а истощение дофамина в стриатуме — спустя 2 или 3 сут. Обычно



потеря дофамина в стриатуме достигает 80–90% и соответствует специфичным поведенческим изменениям. Величина поражения зависит от количества введённого 6-ГДА, места введения и присущих различий в чувствительности между видами животных. Кроме того, в ряде работ подчеркивается неодинаковая устойчивость ДА-нейронов разных отделов SNc к повреждающим воздействиям [26, 27].

Функционально DL-область стриатума грызунов считают сенсомоторной, DM-область — ассоциативной, а V-область — лимбической. Анализ распределения возбуждающих входов из коры и таламуса подтверждает такое структурно-функциональное деление стриатума [28]. Согласно данным С.Р. Gerfen и соавт. [20], в DL-область стриатума посылают проекции преимущественно нейроны компактной части SNc, расположенные в её ростральном отделе, тогда как DM-область иннервируется нейронами каудального отдела компактной части SNc. В V-область стриатума проецируются ДА-нейроны вентрального поля покрышки. Работы на экспериментальных моделях демонстрируют участие ДА-иннервации регионов стриатума не только в двигательных, но и в различных когнитивных процессах. Например, показано, что повреждение дорсомедиального стриатума или ДА-окончаний в этой области нарушает некоторые аспекты пространственного обучения [29, 30]. Предполагают, что ДА-иннервация DM-стриатума грызунов участвует в регуляции целенаправленного поведения, а DL-стриатума — в осуществлении стереотипного поведения, тогда как ДА-проекция в вентральный отдел стриатума (прилежащее ядро) регулируют реакцию на подкрепление [31–33]. Помимо этого, в стриатуме выделяют два нейрохимически различающихся структурных компонента — матрикс и стриосомы [34], которые также иннервируются разными популяциями нейронов компактной части SNc [20]. Стриосомы формируют лабиринтоподобную систему и содержат нейроны, экспрессирующие DL-рецепторы, аксоны которых идут напрямую в SNc и замыкают нигростриональную петлю, тогда как нейроны (D2R) непрямого стрионального пути преимущественно локализованы в матриксе [35]. Согласно данным Y. Miyamoto, организация и нейрохимические особенности стриосом различны в DL-, DM- и V-областях стриатума [36].

Таким образом, разные группы ДА-нейронов SNc связаны с разными областями стриатума и участвуют в регуляции различных форм поведения.

Грызуны, мыши и крысы, как млекопитающие и простые в содержании животные, наиболее часто используются для моделирования БП. Основная причина более частого использования крыс, чем мышей, для 6-ГДА-индукции паркинсонизма — трудности в воздействии на мелкие структуры мозга, такие как SNc или медиальный пучок переднего мозга, во время стереотаксических операций. Однако и при моделировании на крысах невозможно добиться попадания строго в определённую часть SNc в 100% случаев, даже используя самые современные стереотаксические аппараты и обладая необходимыми навыками для проведения такого рода операций. Индивидуальные особенности анатомии животных, незначительные различия в величине головного мозга зачастую приводят к отклонениям от намеченного места введения нейтоксина или иного препарата. В результате возникают явные различия в поведении модельных крыс, которые трудно поддаются интерпретации. Известно, например, что двигательная активность таких животных обычно достигает минимума к 3–4-й неделе после операции [37], между тем у некоторых особей значительного снижения не наблюдается. Также иногда не наблюдается выраженная ригидность мышц, тремор или птоз. В связи с этим важно иметь относительно простой, но результативный способ, позволяющий определить наличие повреждения ДА-иннервации и, возможно, его локализации. В результате данного исследования было показано, что введение 6-ГДА в SNc мозга крыс может приводить к нарушению ДА-иннервации стриатума в различных областях. Повреждение DM- и DL-областей вызывает двигательные и эмоциональные нарушения меньшей степени тяжести, чем повреждения, затрагивающие и вентральную область стриатума. Поведенческий тест «сужающаяся дорожка» не требует длительного обучения животных и больших временных затрат на проведение, при этом результаты данного теста могут использоваться для достоверной оценки наличия и степени повреждения стриатума.

Представленная работа является частью запланированного исследования по объективизации, в частности, более точной интерпретации результатов поведенческих тестов у животных с моделями нейродегенеративных заболеваний. Выявление взаимосвязи между ними и полученными в результате моделирования *in vivo* патобиохимическими и морфологическими изменениями мозга упростит проведение и повысит эффективность разработки и тестирования новых терапевтических подходов.

## Список источников

- Wirdefeldt K., Adami H.O., Cole P. et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011; 26(S1): 1–58. DOI: 10.1007/s10654-011-9581-6. PMID: 21626386.
- Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015; 20(4): 4–13.
- Savitt J.M., Dawson V.L., Dawson T.M. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *J Clin Invest.* 2006; 116(7): 1744–1754. DOI: 10.1172/JCI29178. PMID: 16823471.
- Chaudhuri K.R., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8(5): 464–474. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70068-7. PMID: 19375664.
- Chung S.J., Yoo H.S., Oh J.S. et al. Effect of striatal dopamine depletion on cognition in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 51: 43–48. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.048. PMID: 29526657.
- Kübler D., Schroll H., Buchert R., Kuhn A.A. Cognitive performance correlates with the degree of dopaminergic degeneration in the associative part of the striatum in non-demented Parkinson's patients. *J Neural Transm.* 2017; 124(9): 1073–1081. DOI: 10.1007/s00702-017-1747-2. PMID: 28643101.

## References

- Wirdefeldt K., Adami H.O., Cole P. et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011; 26(S1): 1–58. DOI: 10.1007/s10654-011-9581-6. PMID: 21626386.
- Illarioshkin S.N. [Modern view on etiology of Parkinson's disease]. *Neurologicheskii zhurnal.* 2015; 20(4): 4–13. (In Russ.)
- Savitt J.M., Dawson V.L., Dawson T.M. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *J Clin Invest.* 2006; 116(7): 1744–1754. DOI: 10.1172/JCI29178. PMID: 16823471.
- Chaudhuri K.R., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8(5): 464–474. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70068-7. PMID: 19375664.
- Chung S.J., Yoo H.S., Oh J.S. et al. Effect of striatal dopamine depletion on cognition in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 51: 43–48. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.048. PMID: 29526657.
- Kübler D., Schroll H., Buchert R., Kuhn A.A. Cognitive performance correlates with the degree of dopaminergic degeneration in the associative part of the striatum in non-demented Parkinson's patients. *J Neural Transm.* 2017; 124(9): 1073–1081. DOI: 10.1007/s00702-017-1747-2. PMID: 28643101.

7. Weintraub D., Newberg A.B., Cary M.S. et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med.* 2005; 46(2): 227–232. PMID: 15695780.
8. Chung S.J., Lee J.J., Ham J.H. et al. Striatal dopamine depletion patterns and early non-motor burden in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2016; 11(8): e0161316. DOI: 10.1371/journal.pone.0161316. PMID: 27529171.
9. Park S.B., Kwon K.Y., Lee J.Y. et al. Lack of association between dopamine transporter loss and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease: a detailed PET analysis of 12 striatal subregions. *Neurol Sci.* 2019; 40: 311–317. DOI: 10.1007/s10072-018-3632-7. PMID: 30415448.
10. Blandini F., Armentero M.T. Animal models of Parkinson's disease. *FEBS J.* 2012; 279: 1156–1166. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08491.x. PMID: 22251459.
11. Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell Tissue Res.* 2004; 318(1): 215–224. DOI: 10.1007/s00441-004-0938-y. PMID: 15503155.
12. Шток В.Н., Левин О.С. Клиническая синдромологическая классификация экстрапирамидных расстройств. М., 2014. 112 с.
13. Branchi I., D'Andrea I., Armida M. et al. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: Investigating early-phase onset of behavioral dysfunction in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat model. *J Neurosci Res.* 2008; 86(9): 2050–2061. DOI: 10.1002/jnr.21642. PMID: 18335518.
14. Henderson J.M., Watson S., Halliday G.M. et al. Relationships between various behavioural abnormalities and nigrostriatal dopamine depletion in the unilateral 6-OHDA-lesioned rat. *Behav Brain Res.* 2003; 139: 105–113. DOI: 10.1016/S0166-4328(02)00087-6. PMID: 12642181.
15. Schleimer S.B., Johnston G.A., Henderson J.M. Novel oral drug administration in an animal model of neuroleptic therapy. *J Neurosci Methods.* 2005; 146: 159–164. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2005.02.004. PMID: 16054505.
16. Allbutt H., Henderson J. Use of the narrow beam test in the rat, 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *J Neurosci Meth.* 2007; 159: 195–202. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2006.07.006. PMID: 16942799.
17. Sweis B.M., Bachour S.P., Brekke J.A. et al. A modified beam-walking apparatus for assessment of anxiety in a rodent model of blast traumatic brain injury. *Behav Brain Res.* 2016; 296: 149–156. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.09.015. PMID: 26367471.
18. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates: Hard Cover Edition. Elsevier, 2006. P. 456.
19. Болотова В.И., Крауз В.А., Шустов Е.Б. Биологическая модель экспериментального невроза у лабораторных животных. *Биомедицина.* 2015; 1: 66–80.
20. Gerfen C.R., Herkenham M., Thibault J. The neostriatal mosaic: II. Patch- and matrix-directed mesostriatal dopaminergic and non-dopaminergic systems. *J. Neurosci.* 1987; 7(12): 3915–3934. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.07-12-03915.1987. PMID: 2891799.
21. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. М., 2010. 346 с.
22. Ungerstedt U., Ljungberg T., Steg G. Behavioral, physiological, and neurochemical changes after 6-hydroxy-dopamine-induced degeneration of the nigrostriatal dopamine neurons. *Adv Neurol.* 1974; 5: 421–426.
23. Hwang O. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Exp Neurobiol.* 2013; 22: 11–17. DOI: 10.5607/en.2013.22.1.11. PMID: 23585717.
24. Hernandez-Baltazar D., Mendoza-Garrido M., Martinez-Fong D. Activation of GSK-3 $\beta$  and caspase-3 occurs in Nigral dopamine neurons during the development of apoptosis activated by a striatal injection of 6-hydroxydopamine. *PLoS One.* 2013; 8(8): e70951. DOI: 10.1371/journal.pone.0070951. PMID: 23940672.
25. Hernandez-Baltazar D., Zavala-Flores L.M., Villanueva-Olivo A. The 6-hydroxydopamine model and parkinsonian pathophysiology: novel findings in an older model. *Neurologia.* 2017; 32(8): 533–539. DOI: 10.1016/j.nrleng.2015.06.019. PMID: 26304655.
26. Wywood P.T., Johnson S.M. Differential vulnerabilities of substantia nigra catecholamine neurons to excitatory amino acid-induced degeneration in rat mid-brain slices. *Exp Neurol.* 2000; 162(1): 180–188. DOI: 10.1006/exnr.2000.7310. PMID: 10716898.
27. Воронков Д.Н., Дикалова Ю.В., Худоерков Р.М., Ямщикова Н.Г. Изменения в nigrostriальных образованиях мозга при моделировании паркинсонизма, индуцированного ротеноном (количественное иммуноморфологическое исследование). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013; 7(2): 34–38.
28. Hunnicutt B.J., Jongbloets B.C., Birdsong W.T. et al. A comprehensive excitatory input map of the striatum reveals novel functional organization. *Elife.* 2016; 28; 5: e19103. DOI: 10.7554/eLife.19103. PMID: 27892854.
29. Yin H.H., Knowlton B.J. Contributions of striatal subregions to place and response learning. *Learn Mem.* 2004; 11(4): 459–463. DOI: 10.1101/lm.81004. PMID: 15286184.
30. Lex B., Sommer S., Hauber W. The role of dopamine in the dorsomedial striatum in place and response learning. *Neuroscience.* 2011; 172: 212–218. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.081. PMID: 21056091.
31. Keiflin R., Janak P.H. Dopamine prediction errors in reward learning and addiction: from theory to neural circuitry. *Neuron.* 2015; 88: 247–263. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.08.037. PMID: 26494275.
7. Weintraub D., Newberg A.B., Cary M.S. et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med.* 2005; 46(2): 227–232. PMID: 15695780.
8. Chung S.J., Lee J.J., Ham J.H. et al. Striatal dopamine depletion patterns and early non-motor burden in Parkinson's disease. *PLoS One.* 2016; 11(8): e0161316. DOI: 10.1371/journal.pone.0161316. PMID: 27529171.
9. Park S.B., Kwon K.Y., Lee J.Y. et al. Lack of association between dopamine transporter loss and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease: a detailed PET analysis of 12 striatal subregions. *Neurol Sci.* 2019; 40: 311–317. DOI: 10.1007/s10072-018-3632-7. PMID: 30415448.
10. Blandini F., Armentero M.T. Animal models of Parkinson's disease. *FEBS J.* 2012; 279: 1156–1166. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08491.x. PMID: 22251459.
11. Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell Tissue Res.* 2004; 318(1): 215–224. DOI: 10.1007/s00441-004-0938-y. PMID: 15503155.
12. Shtock V.N., Levin O.S. [Clinical syndromological classification of extrapyramidal disorders]. Moscow, 2014. 112 с. (In Russ.)
13. Branchi I., D'Andrea I., Armida M. et al. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: Investigating early-phase onset of behavioral dysfunction in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat model. *J Neurosci Res.* 2008; 86(9): 2050–2061. DOI: 10.1002/jnr.21642. PMID: 18335518.
14. Henderson J.M., Watson S., Halliday G.M. et al. Relationships between various behavioural abnormalities and nigrostriatal dopamine depletion in the unilateral 6-OHDA-lesioned rat. *Behav Brain Res.* 2003; 139: 105–113. DOI: 10.1016/S0166-4328(02)00087-6. PMID: 12642181.
15. Schleimer S.B., Johnston G.A., Henderson J.M. Novel oral drug administration in an animal model of neuroleptic therapy. *J Neurosci Methods.* 2005; 146: 159–164. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2005.02.004. PMID: 16054505.
16. Allbutt H., Henderson J. Use of the narrow beam test in the rat, 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *J Neurosci Meth.* 2007; 159: 195–202. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2006.07.006. PMID: 16942799.
17. Sweis B.M., Bachour S.P., Brekke J.A. et al. A modified beam-walking apparatus for assessment of anxiety in a rodent model of blast traumatic brain injury. *Behav Brain Res.* 2016; 296: 149–156. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.09.015. PMID: 26367471.
18. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates: Hard Cover Edition. Elsevier, 2006. P. 456.
19. Bolotova V.I., Krauz V.A., Shustov E.B. Biological model of experimental neurosis in laboratory animals. *Biomeditsina.* 2015; 1: 66–80. (In Russ.)
20. Gerfen C.R., Herkenham M., Thibault J. The neostriatal mosaic: II. Patch- and matrix-directed mesostriatal dopaminergic and non-dopaminergic systems. *J. Neurosci.* 1987; 7(12): 3915–3934. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.07-12-03915.1987. PMID: 2891799.
21. Karkischchenko N.N., Grachev S.V. [A guide to laboratory animals and alternative models in biomedical technology]. Moscow, 2010. 346 p. (In Russ.)
22. Ungerstedt U., Ljungberg T., Steg G. Behavioral, physiological, and neurochemical changes after 6-hydroxy-dopamine-induced degeneration of the nigrostriatal dopamine neurons. *Adv Neurol.* 1974; 5: 421–426.
23. Hwang O. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Exp Neurobiol.* 2013; 22: 11–17. DOI: 10.5607/en.2013.22.1.11. PMID: 23585717.
24. Hernandez-Baltazar D., Mendoza-Garrido M., Martinez-Fong D. Activation of GSK-3 $\beta$  and caspase-3 occurs in Nigral dopamine neurons during the development of apoptosis activated by a striatal injection of 6-hydroxydopamine. *PLoS One.* 2013; 8(8): e70951. DOI: 10.1371/journal.pone.0070951. PMID: 23940672.
25. Hernandez-Baltazar D., Zavala-Flores L.M., Villanueva-Olivo A. The 6-hydroxydopamine model and parkinsonian pathophysiology: novel findings in an older model. *Neurologia.* 2017; 32(8): 533–539. DOI: 10.1016/j.nrleng.2015.06.019. PMID: 26304655.
26. Wywood P.T., Johnson S.M. Differential vulnerabilities of substantia nigra catecholamine neurons to excitatory amino acid-induced degeneration in rat mid-brain slices. *Exp Neurol.* 2000; 162(1): 180–188. DOI: 10.1006/exnr.2000.7310. PMID: 10716898.
27. Voronkov D.N., Dikalova Yu.V., Khudoerkov R.M., Yamshchikova N.G. Brain nigrostriatal system changes in rotenone-induced parkinsonism (quantitative immune-morphological study). *Annals of clinical and experimental neurology.* 2013; 7(2): 34–38. (In Russ.)
28. Hunnicutt B.J., Jongbloets B.C., Birdsong W.T. et al. A comprehensive excitatory input map of the striatum reveals novel functional organization. *Elife.* 2016; 28; 5: e19103. DOI: 10.7554/eLife.19103. PMID: 27892854.
29. Yin H.H., Knowlton B.J. Contributions of striatal subregions to place and response learning. *Learn Mem.* 2004; 11(4): 459–463. DOI: 10.1101/lm.81004. PMID: 15286184.
30. Lex B., Sommer S., Hauber W. The role of dopamine in the dorsomedial striatum in place and response learning. *Neuroscience.* 2011; 172: 212–218. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.10.081. PMID: 21056091.
31. Keiflin R., Janak P.H. Dopamine prediction errors in reward learning and addiction: from theory to neural circuitry. *Neuron.* 2015; 88: 247–263. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.08.037. PMID: 26494275.

32. Jiang H., Kim H.F. Anatomical inputs from the sensory and value structures to the tail of the rat striatum. *Front Neuroanat.* 2018; 12: 30. DOI: 10.3389/fnana.2018.00030. PMID: 29773980.
33. Parker N.F., Cameron C.M., Taliaferro J.P. et al. Reward and choice encoding in terminals of midbrain dopamine neurons depends on striatal target. *Nat Neurosci.* 2016; 19(6): 845–854. DOI: 10.1038/nn.4287. PMID: 27110917.
34. Brimblecombe K. The striosome and matrix compartments of the striatum: a path through the labyrinth from neurochemistry toward function. *ACS Chemical Neurosci.* 2017; 8: 235–242. DOI: 10.1021/acscchemneuro.6b00333. PMID: 27977131.
35. Crittenden R., Graybiel A.M. Disease-associated changes in the striosome and matrix compartments of the dorsal striatum. In: Steiner H., Tseng K.Y. (eds.) *Handbook of Behavioral Neuroscience.* Elsevier, 2016; 24: 783–802. DOI: 0.1016/B978-0-12-802206-1.00039-8.
36. Miyamoto Y., Katayama S., Shigematsu N. et al. Striosome-based map of the mouse striatum that is conformable to both cortical afferent topography and uneven distributions of dopamine D1 and D2 receptor-expressing cells. *Brain Struct Funct.* 2018; 223: 4275–4291. DOI: 10.1007/s00429-018-1749-3. PMID: 30203304.
37. Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Ямщикова Н.Г. и др. Морфохимическая оценка результатов нейротрансплантации при экспериментальном паркинсонизме. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015; 9(2): 28–32.

32. Jiang H., Kim H.F. Anatomical inputs from the sensory and value structures to the tail of the rat striatum. *Front Neuroanat.* 2018; 12: 30. DOI: 10.3389/fnana.2018.00030. PMID: 29773980.
33. Parker N.F., Cameron C.M., Taliaferro J.P. et al. Reward and choice encoding in terminals of midbrain dopamine neurons depends on striatal target. *Nat Neurosci.* 2016; 19(6): 845–854. DOI: 10.1038/nn.4287. PMID: 27110917.
34. Brimblecombe K. The striosome and matrix compartments of the striatum: a path through the labyrinth from neurochemistry toward function. *ACS Chemical Neurosci.* 2017; 8: 235–242. DOI: 10.1021/acscchemneuro.6b00333. PMID: 27977131.
35. Crittenden R., Graybiel A.M. Disease-associated changes in the striosome and matrix compartments of the dorsal striatum. In: Steiner H., Tseng K.Y. (eds.) *Handbook of Behavioral Neuroscience.* Elsevier, 2016; 24: 783–802. DOI: 0.1016/B978-0-12-802206-1.00039-8.
36. Miyamoto Y., Katayama S., Shigematsu N. et al. Striosome-based map of the mouse striatum that is conformable to both cortical afferent topography and uneven distributions of dopamine D1 and D2 receptor-expressing cells. *Brain Struct Funct.* 2018; 223: 4275–4291. DOI: 10.1007/s00429-018-1749-3. PMID: 30203304.
37. Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Yamshchikova N.G. et al. Morphochemical evaluation of neurotransplantation outcomes in experimental parkinsonism. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2015; 9(2): 28–32. (In Russ.)

### Информация об авторах

Ставровская Алла Вадимовна — к.б.н., в.н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8689-0934>

Воронков Дмитрий Николаевич — к.б.н., с.н.с. лаб. нейроморфологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5222-5322>

Ольшанский Артем Сергеевич — к.б.н., с.н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5696-8032>

Гушина Анастасия Сергеевна — н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3026-0279>

Ямщикова Нина Гавриловна — к.б.н., в.н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4387-2266>

**Вклад авторов.** Ставровская А.В. — создание концепции исследования, курирование и анализ данных, проведение исследования, руководство научно-исследовательской работой, подготовка черновика рукописи, доработка и редактирование рукописи. Воронков Д.Н. — создание концепции исследования, курирование и анализ данных, проведение исследования, визуализация и представление данных, подготовка черновика рукописи, доработка и редактирование рукописи. Ольшанский А.С. — проведение исследования. Гушина А.С. — курирование данных, проведение исследования. Ямщикова Н.Г. — проведение исследования.

### Information about the authors

Alla V. Stavrovskaya — Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8689-0934>

Dmitry N. Voronkov — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of neuro-morphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5222-5322>

Artem S. Olshansky — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5696-8032>

Anastasia S. Gushchina — researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3026-0279>

Nina G. Yamshikova — Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4387-2266>

**Author contribution.** Stavrovskaya A.V. — creation of a research concept, curation and analysis of data, research, management of research work, preparation of a draft manuscript, revision and editing of a manuscript. Voronkov D.N. — creation of a research concept, curation and analysis of data, research, visualization and presentation of data, preparation of a draft manuscript, revision and editing of a manuscript. Olshansky A.S. — conducting of research. Gushchina A.S. — data curation, conducting of research. Yamshikova N.G. — conducting of research.

# Некоторые аспекты ангиогенеза опухолей ГОЛОВНОГО МОЗГА

Е.М. Франциянц, Э.Е. Росторгуев, Е.А. Шейко

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

*Нейроэпителиальные опухоли головного мозга являются одной из распространённых патологий с высоким уровнем смертности. Несмотря на рост знаний об основополагающей биологии этих опухолей, их лечение за последнее десятилетие существенно не изменилось.*

*Одним из ключевых компонентов опухолевого процесса является ангиогенез. Активность неоангиогенеза оказывает существенное влияние на прогрессию опухоли и её метастатический потенциал. Изучение зависимости роста и прогрессии глиом от степени васкуляризации позволило разработать новый подход для борьбы с опухолями — противоангиогенную терапию. К сожалению, на современном этапе противоангиогенная терапия не приводит к излечению больных с глиомами. Использование антиангиогенных препаратов с целью подавления опухолевого роста путём ингибирования ангиогенеза у глиом, несмотря на свою перспективность, до сих пор ограничено. Информация о молекулярно-генетических особенностях глиальных опухолей головного мозга, проангиогенных сигнальных путей, механизмов ангиогенеза, прогностических факторов и др. в них чрезвычайно важна для разработки новой эффективной терапии.*

*Анализ современной литературы выявил существование достаточно противоречивых данных. С одной стороны, неоангиогенез злокачественных опухолей мозга оценивается как независимый прогностический фактор прогрессии глиомы. Однако существуют публикации, отрицающие роль ангиогенеза в глиоме как предиктора развития опухоли. Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости продолжения изучения путей взаимосвязи ангиогенеза и опухолевого роста.*

**Ключевые слова:** глиомы головного мозга; ангиогенез; фактор роста эндотелия сосудов; антиангиогенная терапия

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 344037, Ростов-на-Дону, 14 линия, д. 63, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.  
E-mail: esheiko@inbox.ru. Шейко Е.А.

**Для цитирования:** Франциянц Е.М., Росторгуев Э.Е., Шейко Е.А. Некоторые аспекты ангиогенеза опухолей головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021; 15(2): 50–58.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.7

Поступила 25.02.2020 / Принята в печать 19.02.2021

## Certain aspects of brain tumor angiogenesis

Elena M. Frantsiyants, Eduard E. Rostorguev, Elena A. Sheiko

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

*Neuroepithelial tumors are one of the most common conditions with a high mortality rate. Despite the growing body of knowledge about the underlying biology of these tumors, their treatment has not changed significantly over the past decade.*

*Angiogenesis is a key component of the neoplastic process. Neoangiogenesis activity has a significant effect on tumor development and its metastatic potential. Studying how the growth and progression of gliomas are dependent on the degree of vascularisation has allowed the development of a new way of fighting tumors with antiangiogenesis therapy. Unfortunately, currently, antiangiogenesis therapy cannot cure a patient with glioma. The use of antiangiogenesis drugs to suppress tumor growth by inhibiting angiogenesis in gliomas is still limited despite being a promising direction. Information about molecular and genetic features of glial brain tumors, proangiogenic signalling pathways, mechanisms of angiogenesis, prognostic factors, etc., is essential to develop a new and effective therapy.*

*A recent literature review revealed quite contradictory data. On the one hand, neoangiogenesis of malignant brain tumors is considered to be an independent prognostic factor for glioma progression. However, some publications deny that angiogenesis in gliomas is a predictor of tumor development. All of the above underline the need for continued study into the relationship between angiogenesis and tumor growth.*

**Keywords:** brain gliomas; angiogenesis; vascular endothelial growth factor; antiangiogenesis therapy

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

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

**For correspondence:** 344037, Rostov-on-Don, 14 liniya, 63, Rostov Research Institute of Oncology. E-mail: esheiko@inbox.ru. Sheiko E.A.

**For citation:** Frantsiyants E.M., Rostorguev E.E., Sheiko E.A. [Certain aspects of brain tumor angiogenesis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 50–58. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.7

Received 25.02.2020 / Accepted 19.02.2021

## Введение

Глиомы человека — нейроэпителиальные опухоли головного мозга — представляют собой гетерогенный кластер подтипов. Число таких церебральных новообразований в мире колеблется от 4,6 до 14 случаев на 100 тыс. населения в год [1] и составляет около 50–60% опухолей первичной центральной нервной системы (ЦНС). В России доля церебральных нейроэпителиальных опухолей головного мозга составляет 1,5% всех новообразований человека [2].

Статистика выживаемости в течение 5 лет варьирует от 5% до 66%. Самый неблагоприятный прогноз выживаемости фиксируется при мультиформной глиобластоме, где было отмечено снижение 2-летней выживаемости до 26% [3]. Несмотря на некоторые успехи в терапии, к примеру эффективное использование циторедуктивной хирургии в сочетании с интенсивной химиолучевой терапией, глиомы все ещё имеют нежелательный прогноз [4] и плохую выживаемость — 14,6 мес [5]. Туморогенез и ангиогенез являются двумя основными аспектами в изучении развития глиомы. Ангиогенез имеет решающее значение для роста, миграции и инвазии глиомы. При онкогенезе глиомы отмечено значительное повышение плотности микрососудов внутри самой опухоли [6].

Известны различные генетические и эпигенетические механизмы, синергически способствующие онкогенезу и ангиогенезу глиомы, однако ключевой элемент, запускающий или ингибирующий эти процессы, все ещё неизвестен [7]. Сообщалось, что микроРНК (miR) влияют на многие биологические процессы, включая онкогенез, тогда как точное влияние miRs на глиому человека и причины их дисрегуляции остаются в основном неясными [8]. Недавно несколько miRs были идентифицированы как онко-miRs или опухолевые супрессоры при глиоме [9–12]. Эти miRs, сопровождаемые их генами-мишенями, составляют сложную сеть, которая модулирует патологию и физиологию глиомы [13–16]. Между тем известно, что miR-9 в опухолях может сочетать нейрогенез с ангиогенезом [10, 17, 18] и оказывать двойной эффект на регуляцию лимфатических воспалительных и лимфангиогенных путей в глиоме [19, 20].

Таким образом, miR-9 потенциально связана с генерацией новой сосудистой системы, часто активируется у пациентов с глиомой и значительно усиливает пролиферацию, миграцию, инвазию и образование новых сосудов глиомы. Кроме того, miR-9 способна ингибировать экспрессию COL18A1, THBS2, PTCH1 и PND3 и оказывать влияние на трансдукции сигнального пути HIF-1 $\alpha$ -VEGF. Путь MYC-OST4 имеет прямые связи с областью промотора miR-9-2 и запускает его транскрипцию [10, 15, 19]. Однако функции miR-9 в ангиогенезе глиомы и молекулярные механизмы, посредством которых miR-9 влияет на злокачественные фенотипы клеток глиомы, до сих пор полностью не изучены. Для будущего развития эффективных методов лечения необходимо дальнейшее изучение механизмов патогенеза глиом, в том числе ангиогенеза как одного из ключевых моментов в развитии этих опухолей.

## Глиомы и другие первичные опухоли головного мозга у взрослых

Диффузные астроцитарные опухоли являются наиболее распространёнными злокачественными новообразованиями

ЦНС у взрослых. Как определено классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2007 г., эти опухоли подразделяются на три класса по их гистологическим признакам: диффузные астроцитомы (класс II степени), анапластические астроцитомы (класс III степени) и глиобластомы (класс IV степени ВОЗ). Каждый класс далее подразделяется на мутант изоцитратдегидрогеназы (IDH) и дикий тип IDH [21].

В 2016 г. был произведён пересмотр Классификации опухолей ЦНС ВОЗ [22, 23]. Это открыло новые возможности для выделения подтипов опухолей, основываясь на молекулярно-генетических данных. Эти изменения особенно повлияли на классификацию глиальных опухолей. Ожидается, что объективные молекулярно-генетические критерии обеспечат более чёткое указание на вероятное поведение опухоли, чем это было достигнуто с помощью предыдущих схем классификации, основанных только на морфологических признаках. В результате установлено, что профиль экспрессии генов глиом отражает активацию отдельных сигнальных путей и коррелирует с клиническими результатами и реакцией на терапию [24]. В классификации ВОЗ 2016 г. астроцитомы и олигодендроглиомы рассматриваются как единая категория — диффузная глиома. Астроцитарные опухоли, т.е. диффузная астроцитома, анапластическая астроцитома и глиобластома, подтипируются наличием или отсутствием мутаций генов IDH-1 и 2 (мутированных IDH или дикого типа). Опухоли могут быть отнесены к категории «Не указано иначе» (NOS), если молекулярно-генетическое тестирование недоступно или если данные неполные или неубедительные. Диагноз олигодендроглиомы полностью основан на демонстрации мутации IDH и делеции как короткого плеча хромосомы 1 (1p), так и длинного плеча хромосомы 19 (19q) [25, 26]. Тенденция к молекулярной классификации имеет значение не только для прогнозирования выживаемости, но также для адаптации послеоперационного ведения и отбора пациентов при оценке новых методов молекулярного нацеливания, поскольку они внедряются в клиническую практику [27].

Глиомы — наиболее распространённый и самый агрессивный вид рака, относятся к числу наиболее известных и наиболее изученных первичных опухолей мозга. Помимо эволюционного механизма, глиомы можно разделить на четыре молекулярные подгруппы с прогностическими последствиями [25, 28]. Несмотря на растущие знания об основополагающей биологии этих опухолей, их клиническое управление за последнее десятилетие существенно не изменилось [29]. Хотя небольшая доля опухолей головного мозга у взрослых обусловлена мутациями зародышевой линии и связана с рядом синдромов, большинство взрослых глиом развиваются спорадически. У взрослых наиболее распространёнными внутримозговыми опухолями головного мозга являются глиобластомы, астроцитомы, олигодендроглиомы и эпендимомы, возникающие по всей нейраксии и проявляющие переменное биологическое поведение.

Открытие мутаций в определённых генах коренным образом изменило наше понимание патогенеза многих типов глиомы. Другим важным событием является признание клинически значимых молекулярно-определённых классов опухолей. Для некоторых нозологических объектов, например, IDH-мутантных астроцитом или эпендимом,

молекулярный профиль намного лучше отражает биологическое поведение, чем классификация на основе гистологии.

## Механизмы ангиогенеза

Процессы ангиогенеза играют важную роль в развитии и прогрессировании опухолей ЦНС [30]. Глиобластомы характеризуются высокой степенью активности процессов ангиогенеза с пролиферацией сосудов и эндотелиальной гиперплазией [31]. Данный тип опухолей характеризуется быстрым и агрессивным ростом [32]. Формирование опухолевой сосудистой сети и инвазия клеток глиомы вдоль путей белого вещества играют ключевую роль в развитии глиомы [33]. Ангиогенез представляет собой сложный процесс взаимодействия многих факторов, без которого невозможно развитие роста и прогрессии опухоли [33]. Считается, что ангиогенез усиливает рост опухоли, увеличивая доставку питательных веществ, кислорода и других факторов роста, необходимых для выживания опухоли [34]. Для запуска развития опухолевых сосудов необходимо наличие различных экзогенных стимулов, таких как гипоксия, увеличение скорости метаболизма и роста самой опухоли. Известно, что гипоксия опухолевых клеток способствует устойчивости к лечению рака, увеличивает агрессивность опухоли и является прогностическим фактором выживания, поэтому важно использовать маркёры, способные отследить это состояние. Получение изображений путём [<sup>18</sup>F]НХ4-РЕТ-СТ позволяет отслеживать изменения гипоксии во время проведения химиотерапевтической радиотерапии опухолей, тогда как биомаркёры крови такой возможности не представили и не смогли обнаружить связанное с лечением снижение гипоксии [34].

Сосудистая сеть опухоли представляет собой хаотическую смесь аномальных, иерархически дезорганизованных сосудов, которые отличаются от таковых в нормальных тканях по организации, структуре и функциям. Опухолевые сосуды многочисленны, аберрантны в организации, архитектуре и физиологии, имеют патологическую извитость, неполноценную эндотелиальную выстилку, места сужения просвета, чередуются с участками расширения [30, 31], что ограничивает доставку химиотерапевтических агентов и кислорода, необходимых для облучения и достижения противоопухолевых эффектов.

Морфологически сосудистое русло опухоли атипично, нет системы артериол, венул, капилляров. Опухолевые сосуды составляет значительную часть опухолевой стромы, в них отсутствует монослой эндотелиальных клеток, а сами сосуды являются рыхлыми и беспорядочно связанными друг с другом. Структура стенки сосуда аномальная и неоднородная даже внутри одной опухоли [35, 36]. Питающие сосуды опухоли могут иметь центральную и периферическую локализацию. В случае с периферическим типом сосудистой перфузии в центре опухоли будут наблюдаться участки некроза, а в опухолях с центральным типом сосудистого русла — наоборот. Однако эти фенотипы во многом перекрываются. Присутствие артериовенозных шунтов объясняет факт неэффективного поглощения питательных веществ опухолями, о чём свидетельствует более высокое, чем обычно, содержание кислорода в опухолях, дренирующих венозную кровь [36]. Высокая гликолитическая активность опухолевых клеток в сочетании с недостаточным клиренсом метаболитов, в том числе угле-

кислого газа, приводит к кислотному микроокружению опухоли (рН ~7,2 против рН ~7,4 в нормальных тканях) [37]. Такое сочетание приводит к образованию зон метаболической недостаточности и ишемии, иногда некроза. Как следствие ишемии, фактор транскрипции HIF-1 стабилизируется, что имеет важные последствия для образования новых кровеносных сосудов: оно ещё больше сдвигает баланс между анти- и проангиогенными факторами в направлении стимуляции опухолевого процесса [37].

Были выделены четыре основных микрососудистых паттерна: микрососудистое прорастание, сосудистый кластер, сосудистая гирлянда и гломерулоидная сосудистая пролиферация. Каждый паттерн имеет особые биологические характеристики [37]. Периваскулярная ниша служит важным звеном для межклеточной коммуникации между различными типами резидентных клеток при глиобластоме и играет жизненно важную роль в поддержании микросреды глиомных стволовых клеток. Различные паттерны микрососудов связаны с патологическими структурами в периваскулярной нише. Однако патологическая структура периваскулярной ниши до сих пор не ясна [37, 38]. В целом опухолевые сосуды глиом характеризуются как морфофункционально неполноценные, с увеличенными диаметрами, утолщёнными базальными мембранами и уменьшенным количеством связанных периваскулярных клеток. Имеет место повышенная проницаемость сосудистой стенки [39]. Эти аномалии повышают интерстициальное давление и приводят к увеличению перитуморального отека. Они также уменьшают сосудистую перфузию, следствием чего является возникновение опухолевой гипоксии [40]. Нормализуя сосудистую систему, антиангиогенная терапия может улучшить перфузию, оксигенацию, доставку химиотерапевтических агентов и уменьшить перитуморальный отек [41]. Поскольку при опухолевом процессе также наблюдается постоянное увеличение клеточной массы, в опухоли постоянно идёт процесс неоваскуляризации для поддержания адекватной плотности сосудистой сети. В связи с этим большое значение придаётся поиску путей и средств, способных ингибировать рост новых сосудов в опухолевом узле. Этим качеством обладает антиангиогенная терапия новообразований [42].

Ангиогенез является патологическим признаком глиобластомы и обусловлен как гипоксически зависимыми, так и гипоксически независимыми механизмами. Глиобластомы, как и другие солидные опухоли, имеют обширные области гипоксии и некроза [43]. Индуцируемый гипоксией фактор 1 (HIF-1) является одним из основных регуляторов, которые управляют клеточными реакциями на гипоксию, стимулирует ангиогенез [44]. Функция HIF-1 также модулируется несколькими молекулярными механизмами, которые регулируют его синтез, деградацию и транскрипционную активность. После стабилизации или активации HIF-1 фактор транслируется в ядре и индуцирует транскрипцию его генов-мишеней. HIF-1 является мощным активатором ангиогенеза и инвазии через его активацию генов-мишеней, критических для этих функций. Активация пути HIF-1 является общей чертой глиом и может объяснить интенсивную гиперплазию сосудов, часто наблюдаемую при мультиформной глиобластоме. Активация HIF приводит к активации сосудистых эндотелиальных факторов роста, рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста, матриксных металлопротеиназ, ингибитора

активатора плазминогена, трансформирующих факторов роста- $\alpha$  и - $\beta$ , рецепторов ангиопоэтина, тирозинкиназного рецептора эндотелиальных клеток, эндотелина-1, индуцибельной NO-синтазы, аденомедулина и эритропоэтина, которые влияют на ангиогенез глиомы [43]. HIF-1, синтезируемый опухолевыми клетками в условиях гипоксии, также участвует в экспрессии генов многих ангиогенных цитокинов, факторов клеточного роста и ферментов: VEGF, эндотелиальной NO-синтазы, ангиопоэтина, эфрина, гликолитических ферментов, транспортера глюкозы Glut-1, гемоксигеназы-1 [44]. HIF является значимым регуляторным фактором в микроокружении опухоли из-за его центральной роли в продвижении проангиогенных и инвазивных свойств. Несмотря на то что активация HIF способствует ангиогенезу в опухоли, возникающая сосудистая сеть отличается от нормальной, что приводит к порочному циклу, возникновению гипоксии и активации ангиогенеза [43, 44].

HIF представляет собой гетеродимерный транскрипционный фактор, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц.  $\alpha$ -Субъединица стабильна в условиях гипоксии, но быстро разлагается при нормоксии. Гипоксия активирует индуцируемый гипоксией фактор HIF-1 $\alpha$ , ингибируя пролилгидроксилирование HIF-1 $\alpha$ , что способствует метаболизму гликолитической энергии, васкулогенезу и ангиогенезу, тогда как HIF-1 $\alpha$  расщепляется HIF-пролилгидроксилазой в нормоксических условиях [45]. В обзоре A. Vallée и соавт. рассмотрены возможности иницирования васкулогенеза и ангиогенеза по пути Wnt- $\beta$ -catenin в глиомах [46]. Подробно освещены связи между активированным Wnt- $\beta$ -catenin путём и механизмами, лежащими в основе васкулогенеза и ангиогенеза через HIF-1 $\alpha$ . Показано, что независимо от состояния гипоксии активация HIF-1 $\alpha$  также может происходить путём Wnt-индуцирования рецепторов эпидермального фактора роста, активации фосфатидилинозитол 3-киназы, сигнального Akt-пути, за счёт Wnt-индуцированных сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции 3, а также трансдукции генов-мишеней Wnt- $\beta$ -catenin (c-Myc). Активация пути Wnt- $\beta$ -catenin через гены-мишени Wnt c-Myc и циклин D1 или через HIF-1 $\alpha$  индуцирует транскрипцию генов, кодирующих ферменты аэробного гликолиза, что приводит к выработке лактата. Лактат, высвобождаемый клетками глиомы, регулируется HIF-1 $\alpha$ , а анион лактата активирует HIF-1 $\alpha$ , ингибируя пролилгидроксилирование HIF-1 $\alpha$ . Повышенное содержание лактата в кислой среде и избыточная экспрессия HIF-1 $\alpha$  приводят к индуцированию путей васкулогенеза и ангиогенеза [47].

Известно свойство HIF-1 активировать экспрессию проонкогенных белков (EGFR) и блокировать гены-супрессоры (*p53*, *PTEN*) [42]. Гипоксия инактивирует пролилгидроксилазы, что приводит к накоплению HIF-1 $\alpha$ , который, в свою очередь, приводит к активации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — одного из наиболее важных регуляторов ангиогенеза [42].

Таким образом, отсутствие адекватной сосудистой системы сдерживает дальнейший рост опухоли за счёт непрерывной пролиферации клеток, что является отличительным признаком патогенеза рака. Следовательно, «ангиогенное переключение», когда опухолевые клетки приобретают способность продуцировать ангиогенные факторы и индуцировать ангиогенез, является решающим шагом

для роста опухоли. Существует много ангиомодулирующих факторов, которые вырабатываются и секретируются опухолевыми клетками, и прогрессирование ангиогенеза опухоли зависит от баланса этих про- и антиангиогенных факторов.

Из проангиогенных факторов наиболее серьёзное значение имеет VEGF — наиболее тщательно изученный проангиогенный фактор в глиомах и центральный медиатор неоваскуляризации во многих опухолях [47, 48]. В семейство VEGF входят пять факторов: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный ростовой фактор (PLGF) [49]. Основным фактором, усиливающим сосудистую проницаемость и способствующим формированию новых капилляров в опухоли, является VEGF-A. Фактор VEGF-B участвует в регуляции клеточной адгезии и миграции, а также в процессах разрушения внеклеточного матрикса, составляющего основу соединительной ткани, которая обеспечивает механическую поддержку клеток и транспорт в них химических веществ. Факторы VEGF-C и VEGF-D принимают участие в процессах лимфангиогенеза [47]. PLGF участвует в стимулировании выхода опухоли и её метастазирования. Фактор PLGF важен для построения сосудистых структур и функций [50, 51]. Хотя эффекты PLGF на рост сосудов и опухолей широко известны, его роль в модулировании иммунной внутриопухолевой микросреды остаётся не ясной. В соответствии с функциями PLGF могут быть предусмотрены различные противоопухолевые стратегии [51]. Подавление функций VEGF приводит к регрессии неопластических сосудов и ограничению роста опухоли. Ангиогенез контролируется динамическим равновесием про- и антиангиогенных факторов, концентрация которых зависит от потребностей ткани [52].

Подобное управление осуществляется с помощью сигнальных молекул, среди которых выделяют проангиогенные (VEGF, Ang1, Ang2, PDGF, TGF- $\alpha$ , bFGF) и антиангиогенные факторы (ангиостатин, эндостатин, TSP-1) [52]. От присутствия специфических рецепторов на эндотелиальной поверхности сосуда во многом зависит биологическая активность VEGF. Связывание мембран-специфических рецепторов с VEGF обеспечивает пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов, что создаёт предпосылки для васкуляризации опухолей и возникновения отдалённых метастазов.

Идентификация VEGF как основного регулятора ангиогенеза привела к изучению ингибиторов VEGF и VEGFR. Несколько антител и ингибиторов рецепторов тирозинкиназы были разработаны и протестированы против глиом как в клинических, так и в доклинических условиях. Антитела обладают высокой аффинностью и селективностью, хотя их размер не позволяет им пересекать гематоэнцефалический барьер. Это рассматривается как потенциальное ограничение антител при лечении первичных опухолей головного мозга, хотя связанное с опухолью нарушение гематоэнцефалического барьера может привести к адекватной инфильтрации этих агентов в опухоль [53]. До сих пор только один агент — антитело к VEGF-A бевацизумаб продемонстрировал значительную эффективность в контролируемых клинических исследованиях глиобластомы [54]. Критическая роль, которую играет VEGF в ангиогенезе, сделала её привлекательной мишенью для разработки новых противоопухолевых стратегий [55].

## Новые факторы, влияющие на ангиогенез в опухолях головного мозга

В настоящее время активно ведётся поиск новых факторов, прямо или косвенно влияющих на ангиогенез, которые вследствие этого могут быть ориентирами, определяющими эффективность проводимой терапии, мишенью для противоопухолевых лекарственных средств, показателем для косвенной оценки основного заболевания и выбора оптимальной стратегии лечения.

Гепараназа является высокоспецифичной эндо- $\beta$ -D-глюкуронидазой, которая расщепляет боковые цепи в сульфате гепарина, между глюкуроновой кислотой и остатком глюкозамина, являющиеся неотъемлемыми компонентами внеклеточного матрикса опухолей головного мозга, регулирует активацию многих путей рецепторных тирозинкиназ. Гепараназа действует путем расщепления (1,4)-гликозидной кислоты между остатком глюкозамина и глюкуроновой кислотой. Это расщепление будет вызывать ремоделирование компонентов внеклеточного матрикса и высвобождение биологических молекул, связанных с глюкуроновой кислотой, включая цитокины, факторы роста и множество биологических молекул, регулирующих патологические процессы [56].

В эксперименте на трансгенных и нокаутных мышах продемонстрировано, что развитие опухоли *in vivo* положительно коррелирует с уровнем гепараназы в мозге. Гепараназа способна модифицировать микроокружение опухоли, воздействуя на реактивные астроциты, микроглию, моноциты, а также на другие прометастатические функции и ангиогенез опухоли мозга. Кроме того, ингибирование гепараназы снижает количество опухолевых клеток как *in vitro*, так и *in vivo* [57]. Гепараназа значительно экспрессируется в человеческой глиоме и клеточных линиях глиобластом по сравнению с нормальной тканью мозга [57].

Неопровержимые доказательства связывают уровни гепараназы со всеми этапами образования опухоли, включая её инициацию, рост, метастазирование и «химиостабильность», что, вероятно, обусловлено увеличением сигнальных путей и транскрипцией генов. Чтобы выявить молекулярный механизм, лежащий в основе протуморигенных свойств гепараназы, в клетках глиомы человека U87 была применена методология генного массива, связанного с индукцией гепараназы. Авторы обнаружили, что CD24 — белок адгезии муциноподобных клеток — постоянно активизируется гепараназой и разновидностью её сплайсинга, лишённой ферментативной активности; тогда как «молчание» гена *HPSE* было связано со снижением экспрессии CD24 [58].

В эксперименте показано, что избыточная экспрессия CD24 стимулирует миграцию клеток глиомы, инвазию, образование новых колоний в агаре и рост опухолей у мышей, что свидетельствует о том, что активность CD24 способствуют росту опухолей. В то же время у мышей, получавших нейтрализующие моноклональные антитела, направленные против молекулы адгезии клеток L1 (L1CAM), лиганд для CD24 приостанавливает рост глиомы [58]. Выявлено достоверное снижение выживаемости у тех пациентов с глиомами, у которых были высокие уровни гепараназы и CD24 [58]. Гепараназа играет существенную роль

в опухолях головного мозга взрослых и детей, способствуя повышению агрессивности глиом и, таким образом, представляет собой потенциальную перспективную противоопухолевую мишень [59].

Бета-5-интегрин (ITGB5) является мембранным белком гликопротеином, продуктом гена *ITGA5*. ITGB5 — один из основных рецепторов фибронектина, стимулирует ангиогенез и ассоциируется с метастатическим поражением лимфатических узлов и васкулярной инвазией опухоли [60]. ITGB5 способствует регуляции местного иммунного ответа, клеточной адгезии и передаче сигналов от VEGF [61]. Повышенная экспрессия ITGB5 была тесно связана с прогрессией глиомы и плохой выживаемостью у пациентов. Однако функция ITGB5 при глиомах до конца не известна. L. Zhang и соавт. показали, что высокий уровень экспрессии ITGB5 не только влияет на миграцию и инвазию клеток глиомы, но также участвует в регуляции иммунного ответа и ангиогенеза в микроокружении опухоли [61]. Высокий уровень экспрессии ITGB5 является показателем прогрессирующей злокачественности глиомы и прогностическим фактором неблагоприятного исхода у таких пациентов даже после интенсивной противоопухолевой лучевой терапии. Таким образом, ITGB5 является потенциальной терапевтической мишенью при опухолях мозга [61].

Вазохибин-1 (VASH1) — белок, обнаруженный в эндотелиальных клетках сосудов, определяется как главный регулятор апоптоза в них [62]. VASH1 является идентифицированным регулятором отрицательной обратной связи ангиогенеза, индуцированного VEGF. Экспрессия VASH1 была зарегистрирована в эндотелиальных клетках не только нормальной ткани, но и в тканях, окружающих злокачественные опухоли. В злокачественных опухолях VASH1 также привлекает внимание в качестве маркера прогноза развития опухоли [63]. Была исследована корреляция между экспрессией VASH1 и сосудистыми факторами у больных с опухолями яичников. Проанализированы паттерны экспрессии VASH1 и других сосудисто-связанных факторов (CD31 в качестве маркеров плотности микрососудов, рецептор VEGF типа 2, D2-40 в качестве маркеров плотности лимфоцитов), и Ki67 (как маркеры пролиферации раковых клеток). Результаты показывают, что экспрессия VASH1 при раке яичника в значительной степени связана с сосудистыми факторами и экспрессией Ki67. Высказано предположение, что VASH1 можно использовать в качестве прогностического маркера у больных со злокачественными опухолями [64].

Трансмембранный рецептор нейтропилин-1 (NRP1) играет важную роль при ангиогенезе, действуя в качестве ко-рецептора с рецептором VEGF. Плотность микрососудов в опухолях с высокой степенью экспрессии NRP1 значительно выше, чем при низкой активности этого фактора [65]. NRP1 значительно экспрессируется при аденокарциномах протоков поджелудочной железы человека, что коррелирует с ангиогенезом, стадией прогрессирующего опухолевого узла — метастазирования, стадией аденокарциномы, инвазией узла и плохим прогнозом выживаемости [65]. Похожие результаты были получены при исследовании NRP1 в глиоме человека [66]. Экспрессия NRP1 коррелирует с плохим прогнозом, степенью развития глиомы, а также генами, которые вносят вклад в проонкогенный фенотип клеток глиомы [66].



## Заключение

Глиома — наиболее распространённая первичная опухоль головного мозга, характеризуется устойчивостью к химио- и лучевой терапии. Одной из определяющих характеристик этой опухоли является обильная и aberrантная сосудистая сеть. Процессы сосудистой кооптации, ангиогенеза и васкулогенеза в глиомах подробно описаны [67]. Становится всё более очевидным, что ангиогенез глиомы — это не простой процесс, а строго регулируемый, зависящий от многих взаимосвязанных факторов. Кроме того, эти процессы широко взаимодействуют, и возможно их дублирование. Описаны по меньшей мере пять механизмов, с помощью которых глиомы достигают неоваскуляризации: сосудистая совместимость, ангиогенез, васкулогенез, мимикрия сосудов и недавно описанная трансдифференцировка глиобластомы — эндотелиальных клеток. Эти сложные процессы взаимосвязаны и перекрываются.

Особая роль в реализации перечисленных механизмов отводится гипоксии. Она играет критическую роль в молеку-

лярных событиях после модуляции одного из путей васкуляризации. Вызванный гипоксией HIF-1 повышает уровни SDF-1 $\alpha$ , который, в свою очередь, рекрутирует CXCR4<sup>+</sup>-клетки в опухоли, стимулируя неоваскуляризацию. Некоторые из этих процессов хорошо известны, а другие были идентифицированы недавно и требуют полной проверки. Хотя результаты антиангиогенной терапии в целом были обнадеживающими, возникли опасения относительно устойчивости к терапии. Несмотря на это, антиангиогенная терапия, несомненно, является важным шагом вперёд в развитии эффективной целевой терапии. Тщательное понимание молекулярных процессов и механизмов, которые контролируют ангиогенез, должно помочь разрешить устойчивость к лечению, которая характерна для глиомы.

Таким образом, многочисленные результаты исследований различных аспектов ангиогенеза в глиомах указывают на то, что отдельные молекулярные биомаркеры ангиогенеза могут служить независимыми прогностическими факторами прогресса опухоли, её инвазии, развития метастазов и указывать на эффективность противораковых воздействий.

## Список источников

1. Miller C.R., Perry A. Glioblastoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131(3): 397–406. DOI: 10.1043/1543-2165(2007)131[397:G]2.0.CO;2. PMID: 17516742.
2. Грачев Ю. Клеточные и молекулярные механизмы неоваскуляризации глиом больших полушарий головного мозга и перспективы антиангиогенной стратегии. *Наука и инновации.* 2012; 10(116): 65–68.
3. Wen P.Y., Kesari S. Malignant gliomas in adults. *New Engl J Med.* 2008; 359(5): 492–507. DOI: 10.1056/NEJMra0708126. PMID: 18669428.
4. Bian E.B., Li J., Xie Y.S. et al. LncRNAs: new players in gliomas, with special emphasis on the interaction of lncRNAs with EZH2. *J Cell Physiol.* 2015; 230(3): 496–503. DOI: 10.1056/NEJMra0708126. PMID: 18669428.
5. Ostrom Q.T., Gittleman H., Stetson L. et al. Epidemiology of gliomas. *Cancer Treat Res.* 2015; 163: 1–14. DOI: 10.1007/978-3-319-12048-5\_1. PMID: 25468222.
6. Jia P., Cai H., Liu X.B. et al. Long non-coding RNA H19 regulates glioma angiogenesis and the biological behavior of glioma-associated endothelial cells by inhibiting microRNA-29a. *Cancer Lett.* 2016; 381(2): 359–369. DOI: 10.1016/j. ejca.2010.10.025. PMID: 21112772.
7. Chi Y.D., Zhou D.M. MicroRNAs in colorectal carcinoma — from pathogenesis to therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016; 35: 43. DOI: 10.1186/s13046-016-0320-4. PMID: 26964533.
8. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2007; 131(4): 11–29. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5. PMID: 14744438.
9. Chen X., Yang F., Zhang T. et al. MiR-9 promotes tumorigenesis and angiogenesis and is activated by MYC and OCT4 in human glioma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019; 38(1): Article number 99. DOI: 10.1186/s13046-019-1078-2. PMID: 30795814.
10. Rooj A.K., Ricklefs F., Mineo M. et al. MicroRNA-mediated dynamic bidirectional shift between the subclasses of glioblastoma stem-like cells. *Cell Rep.* 2017; 19(10): 2026–2032. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.05.040. PMID: 28591575.
11. Wolter M., Werner T., Malzkorn B., Reifenberger G. Role of microRNAs located on chromosome arm 10q in malignant gliomas. *Brain Pathol.* 2016; 26(3): 344–358. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.05.040. PMID: 28591575.
12. Xue J.F., Zhou A.D., Wu Y.M. et al. miR-182-5p induced by STAT3 activation promotes glioma tumorigenesis. *Cancer Res.* 2016; 76(14): 4293–4304. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3073. PMID: 27246830.
13. Tian R., Wang J., Yan H. et al. Differential expression of miR16 in glioblastoma and glioblastoma stem cells: their correlation with proliferation, differentiation, metastasis and prognosis. *Oncogene.* 2017; 36(42): 5861–5873. DOI: 10.1038/onc.2017.182. PMID: 28628119.
14. Radhakrishnan B., Alwin Prem Anand A. Role of miRNA-9 in brain development. *J Exp Neurosci.* 2016; 10: 101–120. DOI: 10.4137/JEN.S32843. PMID: 27721656.
15. Suzuki H.I., Katsura A., Matsuyama H. et al. MicroRNA regulons in tumor microenvironment. *Oncogene* 2015; 34(24): 3085–3094. DOI: 10.1038/onc.2014.254. PMID: 25132266.
16. Bertoli G., Cava C., Castiglioni I. MicroRNAs: new biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast Cancer. *Theranostics.* 2015; 5(10): 1122–1143. DOI: 10.7150/thno.11543. PMID: 26199650.

## References

1. Miller C.R., Perry A. Glioblastoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131(3): 397–406. DOI: 10.1043/1543-2165(2007)131[397:G]2.0.CO;2. PMID: 17516742.
2. Grachev Yu. [Cellular and molecular mechanisms of neovascularization of gliomas of the cerebral hemispheres and prospects for antiangiogenic strategy]. *Nauka i innovatsii.* 2012; 10(116): 65–68. (In Russ.)
3. Wen P.Y., Kesari S. Malignant gliomas in adults. *New Engl J Med.* 2008; 359(5): 492–507. DOI: 10.1056/NEJMra0708126. PMID: 18669428.
4. Bian E.B., Li J., Xie Y.S. et al. LncRNAs: new players in gliomas, with special emphasis on the interaction of lncRNAs with EZH2. *J Cell Physiol.* 2015; 230(3): 496–503. DOI: 10.1056/NEJMra0708126. PMID: 18669428.
5. Ostrom Q.T., Gittleman H., Stetson L. et al. Epidemiology of gliomas. *Cancer Treat Res.* 2015; 163: 1–14. DOI: 10.1007/978-3-319-12048-5\_1. PMID: 25468222.
6. Jia P., Cai H., Liu X.B. et al. Long non-coding RNA H19 regulates glioma angiogenesis and the biological behavior of glioma-associated endothelial cells by inhibiting microRNA-29a. *Cancer Lett.* 2016; 381(2): 359–369. DOI: 10.1016/j. ejca.2010.10.025. PMID: 21112772.
7. Chi Y.D., Zhou D.M. MicroRNAs in colorectal carcinoma — from pathogenesis to therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016; 35: 43. DOI: 10.1186/s13046-016-0320-4. PMID: 26964533.
8. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2007; 131(4): 11–29. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5. PMID: 14744438.
9. Chen X., Yang F., Zhang T. et al. MiR-9 promotes tumorigenesis and angiogenesis and is activated by MYC and OCT4 in human glioma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019; 38(1): Article number 99. DOI: 10.1186/s13046-019-1078-2. PMID: 30795814.
10. Rooj A.K., Ricklefs F., Mineo M. et al. MicroRNA-mediated dynamic bidirectional shift between the subclasses of glioblastoma stem-like cells. *Cell Rep.* 2017; 19(10): 2026–2032. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.05.040. PMID: 28591575.
11. Wolter M., Werner T., Malzkorn B., Reifenberger G. Role of microRNAs located on chromosome arm 10q in malignant gliomas. *Brain Pathol.* 2016; 26(3): 344–358. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.05.040. PMID: 28591575.
12. Xue J.F., Zhou A.D., Wu Y.M. et al. miR-182-5p induced by STAT3 activation promotes glioma tumorigenesis. *Cancer Res.* 2016; 76(14): 4293–4304. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3073. PMID: 27246830.
13. Tian R., Wang J., Yan H. et al. Differential expression of miR16 in glioblastoma and glioblastoma stem cells: their correlation with proliferation, differentiation, metastasis and prognosis. *Oncogene.* 2017; 36(42): 5861–5873. DOI: 10.1038/onc.2017.182. PMID: 28628119.
14. Radhakrishnan B., Alwin Prem Anand A. Role of miRNA-9 in brain development. *J Exp Neurosci.* 2016; 10: 101–120. DOI: 10.4137/JEN.S32843. PMID: 27721656.
15. Suzuki H.I., Katsura A., Matsuyama H. et al. MicroRNA regulons in tumor microenvironment. *Oncogene* 2015; 34(24): 3085–3094. DOI: 10.1038/onc.2014.254. PMID: 25132266.
16. Bertoli G., Cava C., Castiglioni I. MicroRNAs: new biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast Cancer. *Theranostics.* 2015; 5(10): 1122–1143. DOI: 10.7150/thno.11543. PMID: 26199650.

17. Bu P., Luo C., He Q. et al. MicroRNA-9 inhibits the proliferation and migration of malignant melanoma cells via targeting sirtuin 1. *Exp Ther Med*. 2017; 14(2): 931–938. DOI: 10.3892/etm.2017.4595. PMID: 28810544.
18. Madelaine R., Sloan S.A., Huber N. et al. MicroRNA-9 couples brain neurogenesis and angiogenesis. *Cell Rep*. 2017; 20(7): 1533–1542. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.051. PMID: 28813666.
19. Chakraborty S., Zawieja D.C., Davis M.J., Muthuchamy M. MicroRNA signature of inflamed lymphatic endothelium and role of miR-9 in lymphangiogenesis and inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015; 309(10): C680–C692. DOI: 10.1152/ajpcell.00122.2015. PMID: 26354749.
20. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. The WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007; 114(2): 97–101. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4. PMID: 17618441.
21. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016; 131: 803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1. PMID: 27157931.
22. Buckner J., Giannini C., Eckel-Passow J. et al. Management of diffuse low-grade gliomas in adults: use of molecular diagnostics. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13: 340–351. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.54. PMID: 28497806.
23. Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A. et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol*. 2012; 123: 465–472. DOI: 10.1007/s00401-011-0922-z. PMID: 22134537.
24. Rogers T.W., Toor G., Drummond K. et al. The 2016 revision of the WHO Classification of Central Nervous System Tumours: retrospective application to a cohort of diffuse gliomas. *J Neurooncol*. 2018; 137(1): 181–189. DOI: 10.1007/s11060-017-2710-7. PMID: 29218432.
25. Zadeh G., Khan O.H., Vogelbaum M., Schiff D. Much debated controversies of diffuse low-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2015; 17: 323–326. DOI: 10.1093/neonc/nou368. PMID: 26114668.
26. Weller M., van den Bent M., Hopkins K. et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(9): e395–e403. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70011-7. PMID: 25079102.
27. Oberheim Bush N.A., Chang S. Treatment strategies for low-grade glioma in adults. *J Oncol Pract*. 2016; 12: 1235–1241. DOI: 10.1200/JOP.2016.018622. PMID: 27943684.
28. Staedtke V., Dzayez O.D., Holdhoff M. Actionable molecular biomarkers in primary brain tumors. *Trends Cancer*. 2016; 2(7): 338–349. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.06.003. PMID: 28603776.
29. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Белых Е.Г., Яруллина Я.И. Молекулярные аспекты ангиогенеза в глиомах головного мозга. *Вопросы онкологии*. 2017; 63(1): 19–27.
30. Шпонька И.С., Шинкаренко Т.В. Диагностическое значение особенностей строения микрососудов глиальных опухолей головного мозга. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2017; 25(3): 350–356. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173350-361.
31. Onishi M., Ichikawa T., Kurozumi K., Date I. Angiogenesis and invasion in glioma. *Brain Tumor Pathol*. 2011; 28(1): 13–24. DOI: 10.1007/s10014-010-0007-z. PMID: 21221826.
32. Onishi M., Kurozumi K., Ichikawa T., Date I. Mechanisms of tumor development and anti-angiogenic therapy in glioblastoma multiforme. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013; 53(11): 755–763. DOI: 10.2176/nmc.ra2013-0200. PMID: 24162241.
33. Rainer E., Wang H., Traub-Weidinger T. et al. The prognostic value of [<sup>125</sup>I]-vascular endothelial growth factor ([<sup>125</sup>I]-VEGF) in glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(13): 2396–2403. DOI: 10.1007/s00259-018-4088-y. PMID: 30062604.
34. Hlushchuk R., Barré S., Djonov V. Morphological aspects of tumor angiogenesis. In: Ribatti D. (ed.) *Tumor Angiogenesis Assays. Methods in Molecular Biology* 2016: 1464. New York, 2016. DOI: 10.1007/978-1-4939-3999-2\_2.
35. Nagy J.A., Chang S.H., Shih S.C. et al. Heterogeneity of the tumor vasculature. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36(3): 321–331. DOI: 10.1055/s-0030-1253454. PMID: 20490982.
36. Kimbrough C.W., Khanal A., Zeiderman M. et al. Targeting acidity in pancreatic adenocarcinoma: multispectral optoacoustic tomography detects pH-low insertion peptide probes *in vivo*. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(20): 4576–4585. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0314. PMID: 26124201.
37. Zegers C.M.L., Hoebers, F.J.P., van Elmp, W. et al. Evaluation of tumour hypoxia during radiotherapy using [<sup>18</sup>F]HX4 PET imaging and blood biomarkers in patients with head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(12): 2139–2146. DOI: 10.1007/s00259-016-3429-y. PMID: 27251643.
38. Chen L., Lin Z.X., Lin G.S. et al. Classification of microvascular patterns via cluster analysis reveals their prognostic significance in glioblastoma. *Human Pathology*. 2015; 46(1): 120–128. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.10.002. PMID: 25455996.
39. Chen J., Mao S., Li H. et al. The pathological structure of the perivascular niche in different microvascular patterns of glioblastoma. *PLoS One*. 2017; 12(8): e0182183. DOI: 10.1371/journal.pone.0182183. PMID: 28771552.
40. Eidel O., Burth S., Neumann J.O. et al. Tumor infiltration in enhancing and non-enhancing parts of Glioblastoma: a correlation with histopathology. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0169292. DOI: 10.1371/journal.pone.0169292. PMID: 28103256.
41. Baeriswyl V., Christofori G. The angiogenetic switch in carcinogenesis. *Semin. Cancer Biol*. 2009; 19(5): 329–337. DOI: 10.1016/j.semcancer.2009.05.003. PMID: 19482086.
17. Bu P., Luo C., He Q. et al. MicroRNA-9 inhibits the proliferation and migration of malignant melanoma cells via targeting sirtuin 1. *Exp Ther Med*. 2017; 14(2): 931–938. DOI: 10.3892/etm.2017.4595. PMID: 28810544.
18. Madelaine R., Sloan S.A., Huber N. et al. MicroRNA-9 couples brain neurogenesis and angiogenesis. *Cell Rep*. 2017; 20(7): 1533–1542. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.051. PMID: 28813666.
19. Chakraborty S., Zawieja D.C., Davis M.J., Muthuchamy M. MicroRNA signature of inflamed lymphatic endothelium and role of miR-9 in lymphangiogenesis and inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015; 309(10): C680–C692. DOI: 10.1152/ajpcell.00122.2015. PMID: 26354749.
20. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. The WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007; 114(2): 97–101. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4. PMID: 17618441.
21. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016; 131: 803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1. PMID: 27157931.
22. Buckner J., Giannini C., Eckel-Passow J. et al. Management of diffuse low-grade gliomas in adults: use of molecular diagnostics. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13: 340–351. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.54. PMID: 28497806.
23. Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A. et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol*. 2012; 123: 465–472. DOI: 10.1007/s00401-011-0922-z. PMID: 22134537.
24. Rogers T.W., Toor G., Drummond K. et al. The 2016 revision of the WHO Classification of Central Nervous System Tumours: retrospective application to a cohort of diffuse gliomas. *J Neurooncol*. 2018; 137(1): 181–189. DOI: 10.1007/s11060-017-2710-7. PMID: 29218432.
25. Zadeh G., Khan O.H., Vogelbaum M., Schiff D. Much debated controversies of diffuse low-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2015; 17: 323–326. DOI: 10.1093/neonc/nou368. PMID: 26114668.
26. Weller M., van den Bent M., Hopkins K. et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(9): e395–e403. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70011-7. PMID: 25079102.
27. Oberheim Bush N.A., Chang S. Treatment strategies for low-grade glioma in adults. *J Oncol Pract*. 2016; 12: 1235–1241. DOI: 10.1200/JOP.2016.018622. PMID: 27943684.
28. Staedtke V., Dzayez O.D., Holdhoff M. Actionable molecular biomarkers in primary brain tumors. *Trends Cancer*. 2016; 2(7): 338–349. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.06.003. PMID: 28603776.
29. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Бельых Е.Г., Яруллина А.И. [Molecular aspects of angiogenesis in brain glioblastomas]. *Вопросы онкологии*. 2017; 63(1): 19–27. (In Russ.)
30. Shpon'ka I.S., Shynkarenko T.V. [Diagnostic value of microvessel structure in brain glial tumors]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2017; 25(3): 350–356. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173350-361. (In Russ.)
31. Onishi M., Ichikawa T., Kurozumi K., Date I. Angiogenesis and invasion in glioma. *Brain Tumor Pathol*. 2011; 28(1): 13–24. DOI: 10.1007/s10014-010-0007-z. PMID: 21221826.
32. Onishi M., Kurozumi K., Ichikawa T., Date I. Mechanisms of tumor development and anti-angiogenic therapy in glioblastoma multiforme. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013; 53(11): 755–763. DOI: 10.2176/nmc.ra2013-0200. PMID: 24162241.
33. Rainer E., Wang H., Traub-Weidinger T. et al. The prognostic value of [<sup>125</sup>I]-vascular endothelial growth factor ([<sup>125</sup>I]-VEGF) in glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(13): 2396–2403. DOI: 10.1007/s00259-018-4088-y. PMID: 30062604.
34. Hlushchuk R., Barré S., Djonov V. Morphological aspects of tumor angiogenesis. In: Ribatti D. (ed.) *Tumor Angiogenesis Assays. Methods in Molecular Biology* 2016: 1464. New York, 2016. DOI: 10.1007/978-1-4939-3999-2\_2.
35. Nagy J.A., Chang S.H., Shih S.C. et al. Heterogeneity of the tumor vasculature. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36(3): 321–331. DOI: 10.1055/s-0030-1253454. PMID: 20490982.
36. Kimbrough C.W., Khanal A., Zeiderman M. et al. Targeting acidity in pancreatic adenocarcinoma: multispectral optoacoustic tomography detects pH-low insertion peptide probes *in vivo*. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(20): 4576–4585. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0314. PMID: 26124201.
37. Zegers C.M.L., Hoebers, F.J.P., van Elmp, W. et al. Evaluation of tumour hypoxia during radiotherapy using [<sup>18</sup>F]HX4 PET imaging and blood biomarkers in patients with head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(12): 2139–2146. DOI: 10.1007/s00259-016-3429-y. PMID: 27251643.
38. Chen L., Lin Z.X., Lin G.S. et al. Classification of microvascular patterns via cluster analysis reveals their prognostic significance in glioblastoma. *Human Pathology*. 2015; 46(1): 120–128. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.10.002. PMID: 25455996.
39. Chen J., Mao S., Li H. et al. The pathological structure of the perivascular niche in different microvascular patterns of glioblastoma. *PLoS One*. 2017; 12(8): e0182183. DOI: 10.1371/journal.pone.0182183. PMID: 28771552.
40. Eidel O., Burth S., Neumann J.O. et al. Tumor infiltration in enhancing and non-enhancing parts of Glioblastoma: a correlation with histopathology. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0169292. DOI: 10.1371/journal.pone.0169292. PMID: 28103256.
41. Baeriswyl V., Christofori G. The angiogenetic switch in carcinogenesis. *Semin. Cancer Biol*. 2009; 19(5): 329–337. DOI: 10.1016/j.semcancer.2009.05.003. PMID: 19482086.

42. Kamoun W.S., Ley C.D., Farrar C.T. et al. Edema control by cediranib, a vascular endothelial growth factor receptor-targeted kinase inhibitor, prolongs survival despite persistent brain tumor growth in mice. *J Clin Oncol.* 2009; 27(15): 2542–2552. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9356. PMID: 19332720.
43. Batchelor T.T., Gerstner E.R., Emblem K.E. et al. Improved tumor oxygenation and survival in glioblastoma patients who show increased blood perfusion after cediranib and chemoradiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110(47): 19059–19064. DOI: 10.1073/pnas.1318022110. PMID: 24190997.
44. Kaur B., Khwaja F.W., Severson E.A. et al. Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis. *Neuro Oncol.* 2005; 7: 134–153. DOI: 10.1215/S1152851704001115. PMID: 15831232.
45. Masoud G.N., Li W. HIF-1 $\alpha$  pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B.* 2015; 5(5): 378–389. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.05.007. PMID: 26579469.
46. Vallée A., Guillevin R., Vallée J.N. Vasculogenesis and angiogenesis initiation under normoxic conditions through Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in gliomas. *Rev Neurosci.* 2018; 29(1): 71–91. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0032. PMID: 28822229.
47. Чехонин В.П., Шейн С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. *Вестник РАМН.* 2012; (2): 23–34. DOI: 10.15690/vramn.v68i11.851.
48. Корчагина А.А., Шейн С.А., Гурина О.И., Чехонин В.П. Роль рецепторов VEGF в неопластическом ангиогенезе и перспективы терапии опухолей мозга. *Вестник РАМН.* 2013; (2): 23–34. DOI: 10.15690/vramn.v68i11.851.
49. Кораблев Р.В., Васильев А.Г. Неоангиогенез и опухолевый рост. *Российские биомедицинские исследования.* 2017; 2(4): 3–10.
50. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med.* 2012; 44(1): 1–9. DOI: 10.3858/emmm.2012.44.1.025. PMID: 22228176.
51. Olsson A.K., Dimberg A., Kreuger J., Claesson-Welsh L. VEGF receptor signaling in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7(5): 359–371. DOI: 10.1038/nrm1911. PMID: 16633338.
52. Wang N., Jain R.K., Batchelor T.T. New directions in anti-angiogenic therapy for glioblastoma. *Neurotherapeutics.* 2017; 14(2): 321–332. DOI: 10.1007/s13311-016-0510-y. PMID: 28083806.
53. Arrillaga-Romany I., Norden A.D. Antiangiogenic therapies for glioblastoma. *CNS Oncology.* 2014; 3(5): 349–358. DOI: 10.2217/cns.14.31. PMID: 25363007.
54. Winkler F., Osswald M., Wick W. Anti-angiogenics: their role in the treatment of glioblastoma. *Oncol Res Treat.* 2018; 41(4): 181–186. DOI: 10.1159/000488258. PMID: 29562225.
55. Wang H., Li Y., Shi G. et al. A novel antitumor strategy: simultaneously inhibiting angiogenesis and complement by targeting VEGFA/PIGF and C3b/C4b. *Mol Ther Oncolytics.* 2019; 16: 20–29. DOI: 10.1016/j.omto.2019.12.004. PMID: 31909182.
56. Jin H., Cui M. New advances of heparanase in human diseases. *Mini Rev Med Chem.* 2020; 20(2): 90–95. DOI: 10.2174/1389557519666190913150959. PMID: 31518222.
57. Kundu S., Xiong A., Spyrou A. et al. Heparanase promotes glioma progression and is inversely correlated with patient survival. *Mol Cancer Res.* 2016; 14(12): 1243–1253. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0223. PMID: 27565180.
58. Barash U., Spyrou A., Liu P. et al. Heparanase promotes glioma progression via enhancing CD24 expression. *Int J Cancer.* 2019; 145(6): 1596–1608. DOI: 10.1002/ijc.32375. PMID: 31032901.
59. Spyrou A., Kundu S., Haseeb L. et al. Inhibition of heparanase in pediatric brain tumor cells attenuates their proliferation, invasive capacity, and in vivo tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2017; 16(8): 1705–1716. DOI: 10.1158/1535-7163. PMID: 28716813.
60. Ren J., Xu S., Guo D. et al. Increased expression of  $\alpha 5\beta 1$ -integrin is a prognostic marker for patients with gastric cancer. *Clin Transl Oncol.* 2014; 16(7): 668–674. DOI: 10.1007/s12094-013-1133-y. PMID: 24248895.
61. Zhang L., Guo Q., Guan G. et al. Integrin beta 5 is a prognostic biomarker and potential therapeutic target in glioblastoma. *Front Oncol.* 2019; 9: 904. DOI: 10.3389/fonc.2019.00904. PMID: 31616629.
62. Aquilanti E., Miller J., Santagata S. et al. Updates in prognostic markers for gliomas. *Neuro Oncol.* 2018; 20(suppl. 7): vii17–26. DOI: 10.1093/neuonc/noy158. PMID: 30412261.
63. Affara M., Sanders D., Araki H. Vasohibin-1 is identified as a master-regulator of endothelial cell apoptosis using gene network analysis. *BMC Genomics.* 2013; 14: 23. DOI: 10.1186/1471-2164-14-23. PMID: 23324451.
64. Sano R., Kanomata N., Suzuki S. et al. Vasohibin-1 is a poor prognostic factor of ovarian carcinoma. *Tohoku J Exp Med.* 2017; 243(2): 107–114. DOI: 10.1620/tjem.243.107. PMID: 29057763.
65. Ben Q., Zheng J., Fei J. et al. High neuropilin 1 expression was associated with angiogenesis and poor overall survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.* 2014; 43(5): 744–749. DOI: 10.1097/MPA.000000000000117. PMID: 24632553.
66. Caponegro M.D., Moffitt R.A., Tsirka S.E. Expression of neuropilin-1 is linked to glioma associated microglia and macrophages and correlates with unfavorable prognosis in high grade gliomas. *Oncotarget.* 2018; 9(86): 35655–35665. DOI: 10.18632/oncotarget.26273. PMID: 30479695.
67. Hardee M.E., Zagzag D. Mechanisms of glioma-associated neovascularization. *Am J Pathol.* 2012; 181(4): 1126–1141. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.030. PMID: 22858156.
42. Kamoun W.S., Ley C.D., Farrar C.T. et al. Edema control by cediranib, a vascular endothelial growth factor receptor-targeted kinase inhibitor, prolongs survival despite persistent brain tumor growth in mice. *J Clin Oncol.* 2009; 27(15): 2542–2552. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9356. PMID: 19332720.
43. Batchelor T.T., Gerstner E.R., Emblem K.E. et al. Improved tumor oxygenation and survival in glioblastoma patients who show increased blood perfusion after cediranib and chemoradiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110(47): 19059–19064. DOI: 10.1073/pnas.1318022110. PMID: 24190997.
44. Kaur B., Khwaja F.W., Severson E.A. et al. Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis. *Neuro Oncol.* 2005; 7: 134–153. DOI: 10.1215/S1152851704001115. PMID: 15831232.
45. Masoud G.N., Li W. HIF-1 $\alpha$  pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B.* 2015; 5(5): 378–389. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.05.007. PMID: 26579469.
46. Vallée A., Guillevin R., Vallée J.N. Vasculogenesis and angiogenesis initiation under normoxic conditions through Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in gliomas. *Rev Neurosci.* 2018; 29(1): 71–91. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0032. PMID: 28822229.
47. Chekhonin V.P., Shein S.A., Korchagina A.A., Gurina O.I. [VEGF in neoplastic angiogenesis]. *Vestnik RAMN.* 2012; (2): 23–34. DOI: 10.15690/vramn.v68i11.851. (In Russ.)
48. Korchagina A.A., Shein S.A., Gurina O.I., Chekhonin V.P. VEGFRs in neoplastic angiogenesis and prospects for therapy of brain tumors. *Vestnik RAMN.* 2013; (2): 23–34. DOI: 10.15690/vramn.v68i11.851. (In Russ.)
49. Korablev R.V., Vasiliev A.G. Neoangiogenesis and tumor growth. *Russian Biomedical Research.* 2017; 2(4): 3–10. (In Russ.)
50. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med.* 2012; 44(1): 1–9. DOI: 10.3858/emmm.2012.44.1.025. PMID: 22228176.
51. Olsson A.K., Dimberg A., Kreuger J., Claesson-Welsh L. VEGF receptor signaling in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7(5): 359–371. DOI: 10.1038/nrm1911. PMID: 16633338.
52. Wang N., Jain R.K., Batchelor T.T. New directions in anti-angiogenic therapy for glioblastoma. *Neurotherapeutics.* 2017; 14(2): 321–332. DOI: 10.1007/s13311-016-0510-y. PMID: 28083806.
53. Arrillaga-Romany I., Norden A.D. Antiangiogenic therapies for glioblastoma. *CNS Oncology.* 2014; 3(5): 349–358. DOI: 10.2217/cns.14.31. PMID: 25363007.
54. Winkler F., Osswald M., Wick W. Anti-angiogenics: their role in the treatment of glioblastoma. *Oncol Res Treat.* 2018; 41(4): 181–186. DOI: 10.1159/000488258. PMID: 29562225.
55. Wang H., Li Y., Shi G. et al. A novel antitumor strategy: simultaneously inhibiting angiogenesis and complement by targeting VEGFA/PIGF and C3b/C4b. *Mol Ther Oncolytics.* 2019; 16: 20–29. DOI: 10.1016/j.omto.2019.12.004. PMID: 31909182.
56. Jin H., Cui M. New advances of heparanase in human diseases. *Mini Rev Med Chem.* 2020; 20(2): 90–95. DOI: 10.2174/1389557519666190913150959. PMID: 31518222.
57. Kundu S., Xiong A., Spyrou A. et al. Heparanase promotes glioma progression and is inversely correlated with patient survival. *Mol Cancer Res.* 2016; 14(12): 1243–1253. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0223. PMID: 27565180.
58. Barash U., Spyrou A., Liu P. et al. Heparanase promotes glioma progression via enhancing CD24 expression. *Int J Cancer.* 2019; 145(6): 1596–1608. DOI: 10.1002/ijc.32375. PMID: 31032901.
59. Spyrou A., Kundu S., Haseeb L. et al. Inhibition of heparanase in pediatric brain tumor cells attenuates their proliferation, invasive capacity, and in vivo tumor growth. *Mol Cancer Ther.* 2017; 16(8): 1705–1716. DOI: 10.1158/1535-7163. PMID: 28716813.
60. Ren J., Xu S., Guo D. et al. Increased expression of  $\alpha 5\beta 1$ -integrin is a prognostic marker for patients with gastric cancer. *Clin Transl Oncol.* 2014; 16(7): 668–674. DOI: 10.1007/s12094-013-1133-y. PMID: 24248895.
61. Zhang L., Guo Q., Guan G. et al. Integrin beta 5 is a prognostic biomarker and potential therapeutic target in glioblastoma. *Front Oncol.* 2019; 9: 904. DOI: 10.3389/fonc.2019.00904. PMID: 31616629.
62. Aquilanti E., Miller J., Santagata S. et al. Updates in prognostic markers for gliomas. *Neuro Oncol.* 2018; 20(suppl. 7): vii17–26. DOI: 10.1093/neuonc/noy158. PMID: 30412261.
63. Affara M., Sanders D., Araki H. Vasohibin-1 is identified as a master-regulator of endothelial cell apoptosis using gene network analysis. *BMC Genomics.* 2013; 14: 23. DOI: 10.1186/1471-2164-14-23. PMID: 23324451.
64. Sano R., Kanomata N., Suzuki S. et al. Vasohibin-1 is a poor prognostic factor of ovarian carcinoma. *Tohoku J Exp Med.* 2017; 243(2): 107–114. DOI: 10.1620/tjem.243.107. PMID: 29057763.
65. Ben Q., Zheng J., Fei J. et al. High neuropilin 1 expression was associated with angiogenesis and poor overall survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.* 2014; 43(5): 744–749. DOI: 10.1097/MPA.000000000000117. PMID: 24632553.
66. Caponegro M.D., Moffitt R.A., Tsirka S.E. Expression of neuropilin-1 is linked to glioma associated microglia and macrophages and correlates with unfavorable prognosis in high grade gliomas. *Oncotarget.* 2018; 9(86): 35655–35665. DOI: 10.18632/oncotarget.26273. PMID: 30479695.
67. Hardee M.E., Zagzag D. Mechanisms of glioma-associated neovascularization. *Am J Pathol.* 2012; 181(4): 1126–1141. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.06.030. PMID: 22858156.

**Информация об авторах**

*Франциянц Елена Михайловна* — д.б.н., проф. РАН, зам. директора по науке, рук. лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии», Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

*Росторгуев Эдуард Евгеньевич* — к.м.н., зав. отд. нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии», Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>

*Шейко Елена Александровна* — к.б.н., проф. РАЕ, н.с. лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии», Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Information about the authors**

*Elena M. Frantsiyants* — D. Sci. (Biol.), Prof., Deputy Director for science, Head, Laboratory of study of malignant tumor pathogenesis, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

*Eduard E. Rostorguev* — Cand. Sci. (Med.), Head, Neurooncological department, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>

*Elena A. Sheiko* — Cand. Sci. (Biol), Prof. of the Russian Academy of Natural Sciences, researcher, Laboratory of study of malignant tumor pathogenesis, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

# Фармакогеномика ламотриджина (обзор литературы)

А.М. Ажигова<sup>1</sup>, А.Г. Брутян<sup>2</sup>, П.Н. Власов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия;

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

Целью фармакогеномики является оптимизация лекарственной терапии с учётом генетических вариаций в составе генов человека, продукты которых влияют на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов. Среди заболеваний неврологического профиля подбор эффективного препарата особенно важен в лечении эпилепсии, т.к. повторяющиеся эпилептические приступы чреваты формированием устойчивой эпилептической системы и травматизацией пациента.

Ламотриджин является противоэпилептическим препаратом нового поколения широкого спектра действия, рекомендуется в качестве препарата выбора в терапии фокальных и генерализованных эпилепсий. При генотипировании однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с понижением или повышением концентрации ламотриджина в крови, представляется возможным прогнозирование дозы препарата, обеспечивающей терапевтическую концентрацию препарата в крови. Подбор адекватной индивидуальной дозы препарата позволит избежать развития дозозависимых побочных явлений, возникающих при превышении концентрации препарата в крови, а также отмены препарата ввиду отсутствия ожидаемого эффекта при его недостаточной концентрации в крови.

В настоящем обзоре приведены результаты исследований полиморфизмов генов, напрямую или опосредованно изменяющих концентрацию ламотриджина в крови. Среди них гены, кодирующие ферменты семейства UGT, ответственные за конъюгацию и выведение ламотриджина из организма; гены, кодирующие транспортные белки (P-гликопротеин, органический катионный транспортёр, белок множественной лекарственной резистентности и белок резистентности рака молочной железы); гены, кодирующие факторы транскрипции HNF4α и Pregnane-X-Ресептор, регулирующие экспрессию ряда транспортных белков и ферментов печени. Приведённые данные демонстрируют взаимосвязь между носительством полиморфизмов указанных генов и изменением концентрации ламотриджина.

**Ключевые слова:** эпилепсия; фармакогеномика; антиэпилептические препараты; ламотриджин; однонуклеотидные полиморфизмы

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников 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: asyaismyname@mail.ru. Ажигова А.М.

**Для цитирования:** Ажигова А.М., Брутян А.Г., Власов П.Н. Фармакогеномика ламотриджина (обзор литературы). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(2): 59–72.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.8

Поступила 19.03.2020 / Принята в печать 19.01.2021

## The pharmacogenomics of lamotrigine (a literature review)

Asya M. Azhigova<sup>1</sup>, Amayak G. Broutian<sup>2</sup>, Pavel N. Vlasov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

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

Pharmacogenomics aims to optimize drug therapy with respect to genetic variations in various human genes, whose products affect drug pharmacokinetics and pharmacodynamics. Among neurological diseases, selecting effective drug therapy is especially important in epilepsy since recurrent epileptic seizures can lead to persistent epileptic brain activity and patient traumatization.

Lamotrigine is a new generation broad-spectrum antiepileptic drug and is recommended as the drug of choice in focal and generalized epilepsy. By genotyping single-nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with decreased or increased lamotrigine blood concentration, predicting the drug dose that will achieve the therapeutic serum concentration is possible. Selecting an appropriate individual drug dose avoids the development of dose-dependent side effects, which occur when the serum drug concentration is exceeded and drug discontinuation due to a lack of the expected effect because of insufficient blood levels.

This review presents the results of studies of the polymorphism in genes that directly or indirectly alter lamotrigine serum levels. These include genes that encode the UGT enzymes, responsible for the conjugation and elimination of lamotrigine from the body; genes that encode transport proteins (P-glycoprotein, organic cation transporter, multidrug resistance protein, and breast cancer resistance protein); genes that encode the transcription factors HNF4α and pregnane X receptor, which regulate the expression of several liver transport proteins and enzymes. The reviewed data demonstrate the relationship between polymorphisms in these genes and changes in lamotrigine concentration.

**Keywords:** epilepsy; pharmacogenomics; antiepileptic drugs; lamotrigine; single-nucleotide polymorphism

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**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: asyaismyname@mail.ru. Azhigova A.M.

**For citation:** Azhigova A.M., Broutian A.G., Vlasov P.N. [The pharmacogenomics of lamotrigine (a literature review)]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 59–72. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.8

Received 19.03.2020 / Accepted 19.01.2021

## Введение

Фармакогеномика — это научное направление, целью которого является установление взаимосвязи между показателями эффективности и переносимости лекарственной терапии и наличием генетических вариаций в составе генома отдельно взятого индивидуума. Разрабатываемые фармакогенетические методы нацелены на оптимизацию лекарственной терапии и формирование персонализированного подхода в медицине.

Первое употребление термина «фармакогенетика» датируется 1959 г. Применивший его ученый-генетик Ф. Фогель предполагал развитие в будущем «учения о генетически детерминированных различиях, выявляемых по эффектам лекарств» [1]. Уже в 1960-е гг. были выполнены первые фармакогенетические исследования. По мере развития методов молекулярно-генетической диагностики число экспериментальных работ в области фармакогенетики увеличивалось [2, 3]. Снижение стоимости полногеномного анализа в связи с завершением проекта «Геном человека»<sup>1</sup> открыло возможность изучения целого генома человека, а не отдельных генов, что было подчеркнуто в измененном названии направления — «фармакогеномика».

Предметом фармакогенетических исследований являются полиморфизмы генов — немутагенные вариации нуклеотидной последовательности генов в составе генома данного биологического вида. Однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism, SNP) представлены замнами одного нуклеотида на другой.

В фокусе фармакогенетических исследований находятся полиморфизмы генов, продукты экспрессии которых участвуют в абсорбции, распределении, метаболизме и выведении лекарственного средства (ЛС), а также полиморфизмы генов, кодирующих молекулярные мишени ЛС и компоненты иммунной системы. Таким образом, изучается влияние полиморфизмов на процессы фармакокинетики, фармакодинамики, развитие реакций гиперчувствительности и формирование фармакорезистентности к ЛС.

Существует несколько основных вариантов обозначения SNP. К примеру, SNP гена *UGT1A4* можно встретить в следующих вариантах написания: 70 C>T (C70T) или P24T. Первый вариант несет информацию о характере нуклеотидной замены (цитозина на тиамин) в позиции 70 ДНК-последовательности гена, второй — указывает на замену аминокислоты пролина на треонин в 24-м кодоне. Ещё один вариант обозначения SNP основан на разработанной национальным центром биотехнологической информации

<sup>1</sup> National Human Genome Research Institute. The cost of sequencing a human genome. [www.genome.gov/27565109/the-cost-of-sequencing-a-human-genome](http://www.genome.gov/27565109/the-cost-of-sequencing-a-human-genome)

США базе данных «Reference SNP cluster ID», где каждый полиморфизм имеет свой числовой идентификатор, указываемый после префикса «rs». Согласно данному идентификатору SNP *UGT1A4* 70 C>T будет обозначен как rs6755571. Названия полиморфизмов генов, обсуждаемых далее в настоящем обзоре, и их часто употребляемые синонимы приведены в табл. 1.

Среди заболеваний неврологического спектра прогнозирование диапазона эффективной и безопасной дозы препарата до его назначения особенно важно в лечении эпилепсии, т.к. известно, что эффективность каждого последующего противоэпилептического препарата (ПЭП), вводимого в схему лечения, резко снижается по сравнению с ранее применявшимися ПЭП [4]. Кроме того, подбор эффективного препарата, его замена, следующее за ним титрование доз занимают дополнительное время и производятся на фоне повторяющихся приступов, чреватых травмированием пациента и формированием устойчивой эпилептической системы. Таким образом, эффективность терапии больных эпилепсией напрямую зависит от скорости подбора адекватной (сочетание эффективности/переносимости) дозы ПЭП, обеспечивающей терапевтические значения концентрации для конкретного пациента.

В настоящем обзоре будет кратко представлена информация по полиморфизмам, роль которых обсуждается в изменении фармакокинетики препарата ламотриджина (ЛТД) в связи с его широким спектром действия, частым применением в лечении эпилепсии и хорошей переносимостью при условии поддержания его терапевтической концентрации в крови.

## Ламотриджин

ЛТД — ПЭП нового поколения, применяемый в настоящее время в качестве монотерапии и комбинированной терапии фокальных и генерализованных приступов у взрослых и детей старше 12 лет, а также у детей старше 2 лет в качестве вспомогательной терапии при рефрактерном течении фокальной эпилепсии и синдрома Леннокса–Гастро.

Противоэпилептический эффект ЛТД обусловлен воздействием на пресинаптические потенциалзависимые натриевые каналы и подавлением патологического высвобождения глутаминовой кислоты. Он также обладает нормотимическим эффектом, что обуславливает его применение в лечении психиатрических нарушений, в частности, биполярного расстройства.

При поступлении в организм ЛТД быстро и практически полностью (98%) абсорбируется, достигая пика концентрации через  $2,8 \pm 1,3$  ч после приёма. Циркулируя в крови, он связывается с белками плазмы на 40–60%.

Таблица 1. Полиморфизмы генов, обсуждаемых в настоящем обзоре, и их часто употребляемые синонимы

Table 1. Polymorphism of the genes discussed in this review, and their frequently used synonyms

| Ген<br>Gene  | Продукт экспрессии гена<br>Gene expression product  | ID полиморфизмов в базе данных<br>Reference SNP cluster ID<br>ID of polymorphisms<br>in the Reference SNP<br>cluster ID database | Синонимы<br>полиморфизмов<br>Synonyms<br>for polymorphisms |
|--------------|---|--|--|
| UGT1A4       | UGT1A4 — член A4 семейства<br>1 уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераз<br>UGT1A4 — UDP glucuronosyltransferase<br>family 1 member A4  | rs2011425  | 142T > G   |
|              |   | rs6755571  | 70C > A  |
|              |   | rs61764026   | 30G > A  |
|              |   |  | 127A/-   |
| UGT2B7       | UGT1A4 — член B7 семейства<br>2 уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераз<br>UGT1A4 — UDP glucuronosyltransferase family 2 member B7   | rs4356975  | 256-430C > T   |
|              |   | rs7668258  | 161C > T   |
|              |   | rs7662029  | 372A > G   |
|              |   | rs7438135  | 900G > A   |
| ABCB1        | ABCB1 — член 1 подсемейства B ATP-связывающей кассеты,<br>или P-гликопротеин, или MDR1 —<br>белок множественной лекарственной устойчивости 1<br>ABCB1 — ATP binding cassette subfamily B member 1,<br>or P-glycoprotein, or MDR1 — multiple drug resistance protein 1 | rs1128503  | 1236 C > T   |
|              |   | rs2032582  | 2677 G > T/A   |
|              |   | rs1045642  | 3435 C > T   |
| ABCG2        | ABCG2 — член 2 подсемейства G ATP-связывающей кассеты<br>или BCRP — белок резистентности рака молочной железы<br>ABCG2 — ATP binding cassette subfamily G member 2<br>or BCRP — breast cancer resistance protein  | rs2231137  | 34G > A  |
|              |   | rs2231142  | 421C > A   |
|              |   | rs3114020  |  |
|              |   | rs2622628  |  |
| ABCC2        | ABCC2 — член 2 подсемейства C ATP-связывающей кассеты<br>или MRP2 — белок множественной лекарственной резистентности<br>ABCC2 — ATP binding cassette subfamily C member 2<br>or MRP2 — multidrug resistance protein 2   | rs2273697  | 1249G > A  |
| SLC22A1/OCT1 | SLC22A1 — член 1 семейства 22 транспортёров<br>растворённых веществ или OCT1 —<br>органический катионный транспортёр<br>SLC22A1 — solute carrier family 22, member 1<br>or OCT1 — organic cation transporter 1  | rs628031   | 1222G > A  |
|              |   | rs2282143  | 1022C > T  |
|              |   | rs3798173  |  |
|              |   | rs628031   |  |
|              |   | rs456598   |  |
|              |   | rs806383   |  |
|              |   | rs2461817  |  |
| HNF4a        | NR2A1 — член 1 группы A подсемейства 2 ядерных рецепторов<br>или HNF4? — ядерный фактор гепатоцитов 4-α<br>NR2A1 — nuclear receptor subfamily 2 group A member 1<br>or HNF4? — hepatic nuclear factor   | rs3814055  |  |
|              |   | rs2071197  |  |
|              |   | rs3212183  |  |
| NR1I2        | NR1I2 — член 2 подсемейства 1 группы I ядерных рецепторов<br>или PXR — фактор транскрипции прегнан-Х-рецептор<br>NR1I2 — nuclear receptor subfamily subfamily 1 group I member 2<br>or PXR — pregnane-X-receptor  | rs3814055  |  |
|              |   | rs2461817  |  |

В гепатоцитах ЛТД проходит процесс конъюгации с глюкуроновой кислотой, обеспечиваемый ферментами группы УДФ-глюкуронилтрансфераз — *UGT1A4* и, в меньшей степени, *UGT2B7*. Глюкуронирование является основным способом элиминации ЛТД из организма. Так, 97% поступающего в организм ЛТД обнаруживается в моче в виде глюкуронидов (основной продукт реакции — N2-глюкуронид) и лишь незначительная его часть выводится из организма в неизменном виде [5, 6].

ЛТД обладает хорошей переносимостью. Среди побочных эффектов чаще всего встречаются головокружение (3,5%), атаксия (2,3%) диплопия (3,0%), реже возникают головная боль (1,4%), тошнота (1,3%), сонливость (1,0%), бессонница (0,6%), рвота (0,7%), диарея (0,3%), диспепсия (0,4%), нарушение координации движений (0,6%) и сыпь (0,7%) [7]. Кожная сыпь на фоне терапии нередко является предвестником развития грозного осложнения — синдрома Стивенса–Джонсона или синдрома Лайелла. Возникно-

вание экзантемы является показанием для немедленной отмены препарата.

Риск возникновения побочных эффектов достоверно возрастает при превышении терапевтической концентрации ЛТД [8], которая варьирует в пределах 4–10 мкг/мл. Напротив, если концентрация препарата в крови превышает терапевтические значения, при отсутствии клинической эффективности и особенно при явлениях непереносимости, ЛТД будет отменен.

Концентрация ЛТД в крови может отклоняться от референсных значений при воздействии ряда факторов. К ним относятся вредные привычки (курение, употребление алкоголя), изменённое функциональное состояние печени и почек, беременность, пожилой или детский возраст, а также сопутствующий прием ПЭП или других ЛС. Снижение концентрации ЛТД отмечено при его совместном применении с карбамазепином, фенитоином и комбинарованными оральными контрацептивами в связи с их индуцирующим эффектом в отношении ферментов группы УДФ-глюкуронилтрансфераз и следующим из этого ускорением процессов глюкуронирования и выведения препарата из организма. Препараты вальпроевой кислоты, напротив, ингибируют ферменты группы УДФ-глюкуронилтрансфераз и, кроме того, вытесняют ЛТД из его связи с белками плазмы, способствуя повышению его уровня в крови.

Однако перечисленные факторы объясняют отклонения концентрации ЛТД от диапазона терапевтических значений лишь в части случаев. У ряда пациентов недостаточная или, напротив, повышенная концентрация препарата в отсутствие влияния вышеперечисленных факторов (или при коррекции дозы с учётом их воздействия) регистрируется лишь после начала приема ЛТД при проведении терапевтического лекарственного мониторинга ввиду неэффективности препарата или возникновения дозозависимых побочных эффектов. Причиной подобных отклонений концентрации может быть носительство полиморфизмов генов, продукты экспрессии которых регулируют процессы фармакокинетики ЛТД. Среди них рассматриваются гены, кодирующие ферменты метаболизма ЛТД, белки-транспортёры ЛС, а также гены, кодирующие некоторые транскрипционные факторы. Ниже приводятся данные исследований, целью которых являлось определение влияния SNP данных генов на изменения фармакокинетических показателей ЛТД.

### SNP в генах, кодирующих ферменты метаболизма

*UGT1A4* и *UGT2B7* — основные ферменты, осуществляющие глюкуронирование ЛТД. При усилении их активности метаболизм ЛТД ускоряется, и концентрация препарата в крови снижается, и наоборот, при снижении активности ферментов уровень ЛТД в крови возрастает. Наиболее частыми объектами фармакогенетических исследований ЛТД являются полиморфизмы *UGT1A4* 70 C>A, *UGT1A4* 142 T>G, *UGT2B7* 161 C>T и *UGT2B7* 372 A>G. Предполагается, что носительство некоторых из них приводит к уменьшению активности гена и повышению концентрации ЛТД (*UGT1A4* 127delA, *UGT2B7* -161C>T, *UGT1A4* 70 C>A), тогда как другие (*UGT1A4* 142T>G, *UGT2B7* -372 A>G) усиливают функцию гена, что ведёт к снижению концентрации ЛТД.

Так, продемонстрировано повышение концентрации ЛТД при носительстве полиморфизма *UGT2B7* 161C>T [9, 10]. В работе М.В. Sanchez и соавт. также была выявлена значительная ассоциация между соотношением концентрации ЛТД к принимаемой дозе препарата с учётом возраста пациента и принимаемых ЛС при наличии полиморфизма *UGT2B7* 161C>T [11]. Данный полиморфизм был также выделен в качестве прогностически значимого фактора в определении возможного токсического эффекта при его рассмотрении наряду с *UGT1A4* 142 T>G с учётом массы тела, суточной дозы препарата, концентрации вальпроевой кислоты и сопутствующего приёма фенитоина, фенобарбитала и карбамазепина [12].

*UGT1A4* 142 T>G продемонстрировал самостоятельную связь со снижением концентрации ЛТД [13, 14], однако противоположный эффект наблюдался в экспериментальной работе, выполненной в условиях *in vitro* [15], что может быть связано с исключением влияния ряда генетических и эпигенетических факторов, имеющих место *in vivo*.

В исследовании А. Reimers и соавт. в присутствии полиморфизма *UGT1A4* 70 C>A концентрация ЛТД повышалась, как и в работе J. Zhou и соавт. при сопутствующем носительстве полиморфизма *UGT1A4* 142 T>G [14, 16].

Концентрация ЛТД падала при носительстве SNP *UGT2B7* 372 A>G [11,12]. Обладатели SNP *UGT1A4* -127A/–, напротив, имели повышенные концентрации ЛТД и, кроме того, побочный эффект в виде быстрого развития кожной сыпи, в связи с чем препарат был незамедлительно отменён [16].

SNP генов семейства UGT были также изучены при анализе клинического случая развития экзантемы, комы и полиорганной недостаточности с последующим летальным исходом на фоне приёма ЛТД [17]. Первым проявлением токсического эффекта ЛТД явилась экзантема, возникшая спустя неделю приема ЛТД в дозе 100 мг/сут. При госпитализации пациентки было проведено генотипирование на выявление полиморфизмов в генах *UGT1A4* и *ABCB1* (*ABCB1* кодирует транспортный белок Р-гликопротеин) и обнаружено гетерозиготное носительство полиморфизмов *UGT2B7* 372AG, *ABCB1* -2677GT и *ABCB1* -1236CT. При последнем прижизненном измерении (спустя 110 ч с последнего приёма препарата) концентрация ЛТД в крови оказалась ниже как токсических, так и терапевтических значений (1 мг/л). Таким образом, представленные данные указывают на возможную роль обнаруженных полиморфизмов в развитии описанных нарушений, однако авторы не исключают превышение концентрации препарата на момент развития нарушений вследствие его приёма в повышенной дозе [17].

В части исследований связи носительства SNP в генах UGT с изменением концентрации ЛТД установить не удалось [18–20]. Поиск причин подобных расхождений представленных результатов представляется особенно важным в связи с возможностью оптимизации дальнейших фармакогенетических исследований при учёте ограничений, возникших в предыдущих исследованиях. Возможные объяснения суммированы в главе «Обсуждение», а также приведены в отдельности для каждого исследования, обсуждаемого в данном обзоре, в табл. 2.



**Таблица 2. Исследования роли полиморфизмов генов в нарушении фармакокинетики ЛТД**  
 Table 2. Studies into the role of gene polymorphism in disturbances in lamotrigine pharmacokinetics

| Авторы, страна исследования, возраст и количество участников<br>Authors, study country, age, and number of participants  | Фармакокинетическая результирующая<br>Pharmacokinetic result  | Критерии включения в исследование<br>Study inclusion criteria   | Критерии исключения из исследования<br>Study exclusion criteria  | Ограничения метода и прочие комментарии<br>Method limitations and other comments  |
|--|---|---|--|---|
| <p><b>Chang Y. et al., 2014 [16]</b><br/>                     Китай<br/>                     106 участников (40 мужчин, 66 женщин), средний возраст 44,55 ± 11,79 года<br/>                     China<br/>                     106 participants (40 men, 66 women), mean age 44.55 ± 11.79 years</p> | <p>Повышение концентрации ЛТД у носителей UGT1A4 127delA. Носители дикого аллеля UGT1A4 142TT имели более высокие концентрации ЛТД по сравнению с носителями полиморфизма UGT1A4 142 T&gt;G</p> <p>Increased lamotrigine concentration in UGT1A4 127delA carriers. Carriers of the wild-type allele UGT1A4 142TT had higher lamotrigine concentrations compared to carriers of the UGT1A4 142 T&gt;G polymorphism</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст испытуемых &gt;14 лет;</li> <li>• установленный диагноз парциальной эпилепсии;</li> <li>• лечение ЛТД на протяжении &gt;1 мес; к лечению испытуемых;</li> <li>• высокая приверженность;</li> <li>• частота приступов &gt;1 в мес на протяжении 3 мес до начала приема ЛТД;</li> <li>• отсутствие приема препаратов-индукторов/ингибиторов ферментов печени;</li> <li>• нормальные показатели функций печени и почек</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лейкопения &lt;4.0 × 10<sup>9</sup>/л;</li> <li>• креатининемия &gt;177 моль/л;</li> <li>• повышение уровня аланин- и аспаратаминотрансферазы более чем в 3 раза;</li> <li>• беременность и кормление грудью;</li> <li>• аллергические реакции при приеме ЛТД;</li> <li>• психиатрические расстройства;</li> <li>• прогрессирующие заболевания нервной системы</li> </ul> | <p>При генотипировании полиморфизм SNP UGT1A4 127A/del был обнаружен всего у 2 участников, у которых также выявлен полиморфизм UGT1A4 142 T&gt;G</p> <p>During genotyping, the UGT1A4 127A/del SNP was detected in only 2 participants, who also had the UGT1A4 142 T&gt;G polymorphism</p>   |
| <p><b>Wang Z. et al., 2019 [19]</b><br/>                     Китай<br/>                     89 участников (42 мужчин, 47 женщин), возраст 4–63 года<br/>                     China<br/>                     89 participants (42 men, 47 women), aged 4–63 years</p>                                  | <p>Повышение концентрации ЛТД у носителей SLC22A1 -1222AA. Повышение концентрации ЛТД у носителей ABCG2 -34AA. Снижение концентрации ЛТД у носителей галлотипа MDR1 -2677TT+C3435TT</p> <p>Increased lamotrigine concentration in SLC22A1 -1222AA carriers. Increased lamotrigine concentration in ABCG2 -34AA carriers. Decreased lamotrigine concentration in MDR1 -2677TT+C3435TT haplotype carriers</p>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не указаны</li> <li>• Not specified</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Не указаны</li> <li>• Not specified</li> </ul>  | <p>Не измерялись такие фармакокинетические параметры, как константа скорости абсорбции и её индивидуальная вариабельность. По мнению авторов, сформированная фармакокинетическая модель не применима в отношении пациентов с экстремально низкими и высокими показателями концентрации ЛТД. Малое количество участников детского возраста обуславливает невозможность применения модели у людей младше 13 лет</p> <p>Pharmacokinetic parameters such as the absorption rate constant and its inter-individual variability were not measured. According to the authors, the developed pharmacokinetic model is not applicable to patients with extremely low and high lamotrigine levels. The small number of children in the study makes it impossible to apply the model to people under 13 years of age</p> |

Продолжение на странице 64.

| <p><b>Авторы, страна исследования, возраст и количество участников</b><br/>Authors, study country, age, and number of participants</p>                         | <p><b>Фармакокинетическая результирующая</b><br/>Pharmacokinetic result</p>   | <p><b>Критерии включения в исследование</b><br/>Study inclusion criteria</p>   | <p><b>Критерии исключения из исследования</b><br/>Study exclusion criteria</p>  | <p><b>Ограничения метода и прочие комментарии</b><br/>Method limitations and other comments</p>   |
|--|---|--|---|---|
| <p><b>Suzuki T. et al., 2019 [20]</b><br/>Япония<br/>103 пациента, средний возраст 42,2 ± 16,2 года<br/>Japan<br/>103 patients, mean age 42.2 ± 16.2 years</p> | <p>У участников были генотипированы полиморфизмы <i>UGT1A4</i> 142T&gt;G, <i>UGT2B7</i> -161C&gt;T и <i>UGT2B7</i> 372A&gt;G. Взаимосвязи не выявлено<br/>The participants were genotyped with the <i>UGT1A4</i> 142T&gt;G, <i>UGT2B7</i> -161C&gt;T, and <i>UGT2B7</i> 372A&gt;G polymorphisms.<br/>No correlation was found</p>   | <p>Диагноз рефрактерной депрессии<br/>Diagnosis of refractory depression</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами;</li> <li>• отсутствие неврологических заболеваний (включая делирий, деменцию, другие патологические состояния, выявляемые клинически или с помощью лабораторно-инструментальных методов);</li> <li>• приём пероральных контрацептивов</li> <li>• Alcohol or drug abuse;</li> <li>• absence of neurological disorders (including delirium, dementia, and other pathological conditions detected using clinical, laboratory, or imaging methods);</li> <li>• oral contraceptive use</li> </ul>  | <p>Выполнено на пациентах, страдающих депрессией. Не учитывался сопутствующий приём препаратов. Не было изучено влияние препаратов-индукторов <i>UGT</i>, принимаемых участниками (например, карбамазепина). Не удалось проанализировать роль SNP <i>UGT2B7</i> -161TT из-за ограниченного числа носителей (всего 2 носителя полиморфизма).<br/>Ограниченное число участников<br/>Performed on patients with depression. Concomitant medicine use was not considered. The effect of <i>UGT</i> inducers taken by participants (e.g., carbamazepine) was not examined. The <i>UGT2B7</i> -161TT SNP role could not be analyzed due to the limited number of carriers (only 2 carriers of this polymorphism).<br/>Limited number of participants</p>  |
| <p><b>Inoue K. et al., 2016 [12]</b><br/>Япония<br/>122 пациента, возраст 1–73 года<br/>Japan<br/>122 patients aged 1–73 years</p>                             | <p>Включение в формулу прогнозирования концентрации ЛТД в крови полиморфизмов <i>UGT2B7</i> -161C&gt;T и <i>UGT1A4</i> 142T&gt;G наряду со следующими факторами: суточная доза ЛТД, концентрация вальпроевой кислоты, факт сопутствующего приема фенитоина/ фенобарбитала/карбамазепина, масса тела пациента<br/>Inclusion of the <i>UGT2B7</i> -161C&gt;T and <i>UGT1A4</i> 142T&gt;G polymorphisms into the formula for predicting the lamotrigine serum level, along with the following factors:<br/>daily dose of lamotrigine, valproic acid concentration, concomitant administration of phenytoin/phenobarbital/carbamazepine, and the patient's weight</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Низкая приверженность к лечению;</li> <li>• выраженное нарушение функции печени или почек (повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы &gt;500 Ед/л и/или &gt;3,0 мг/дл);</li> <li>• применение кетогенной диеты;</li> <li>• приём гормональных контрацептивов;</li> <li>• интеркуррентные инфекционные заболевания; беременность</li> <li>• Low treatment adherence;</li> <li>• severely impaired liver or kidney function (increased alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase &gt;500 U/liter and/or &gt;3.0 mg/dl);</li> <li>• use of the ketogenic diet;</li> <li>• use of hormonal contraceptives;</li> <li>• intercurrent infectious diseases;</li> <li>• pregnancy</li> </ul> | <p>Ограниченное число участников и связанная с этим единая оценка роли SNP в разных возрастных группах. Для прогнозирования концентрации с использованием данной формулы обязательно генотипирование обоих SNP (<i>UGT1A4</i> 142T&gt;G и <i>UGT2B7</i> 161C&gt;T).<br/>Отсутствие учёта ряда других факторов, влияющих на фармакокинетику ЛТД (приём окскарбазепина, руфинамида, топирамата, флуоксетина, гормональных контрацептивов, пол участников, курение, рацион питания).<br/>Проводилась ретроспективная оценка результатов терапевтического лекарственного мониторинга, в связи с чем минимальная концентрация была известна не для всех пациентов<br/>Limited number of participants and the associated single assessment of the role of SNP in different age groups. Genotyping of both SNPs (<i>UGT1A4</i> 142T&gt;G and <i>UGT2B7</i> 161C&gt;T) is required to predict the concentration using this formula.<br/>No consideration of several other factors affecting lamotrigine pharmacokinetics (use of oxcarbazepine, rifunamide, topiramate, fluoxetine or hormonal contraceptives, a participant's gender, smoking, and diet). The results of therapeutic drug monitoring were evaluated retrospectively, so the minimum concentration was not known for all patients</p> | <p>Ограниченное число участников и связанная с этим единая оценка роли SNP в разных возрастных группах. Для прогнозирования концентрации с использованием данной формулы обязательно генотипирование обоих SNP (<i>UGT1A4</i> 142T&gt;G и <i>UGT2B7</i> 161C&gt;T).<br/>Отсутствие учёта ряда других факторов, влияющих на фармакокинетику ЛТД (приём окскарбазепина, руфинамида, топирамата, флуоксетина, гормональных контрацептивов, пол участников, курение, рацион питания).<br/>Проводилась ретроспективная оценка результатов терапевтического лекарственного мониторинга, в связи с чем минимальная концентрация была известна не для всех пациентов<br/>Limited number of participants and the associated single assessment of the role of SNP in different age groups. Genotyping of both SNPs (<i>UGT1A4</i> 142T&gt;G and <i>UGT2B7</i> 161C&gt;T) is required to predict the concentration using this formula.<br/>No consideration of several other factors affecting lamotrigine pharmacokinetics (use of oxcarbazepine, rifunamide, topiramate, fluoxetine or hormonal contraceptives, a participant's gender, smoking, and diet). The results of therapeutic drug monitoring were evaluated retrospectively, so the minimum concentration was not known for all patients</p> |

Продолжение на странице 65.

| Авторы, страна исследования, возраст и количество участников<br>Authors, study country, age, and number of participants  | Фармакокинетическая результирующая<br>Pharmacokinetic result  | Критерии включения в исследование<br>Study inclusion criteria  | Критерии исключения из исследования<br>Study exclusion criteria   | Ограничения метода и прочие комментарии<br>Method limitations and other comments   |
|--|---|--|---|--|
| Singhram N. et al., 2013 [9]<br>Тайланд<br>112 пациентов, возраст 18–82 года<br>Thailand<br>112 patients aged 18–82 years  | Снижение клиренса и повышение концентрации у носителей UGT2B7 -161C>T<br>Reduced clearance and increased concentration in UGT2B7 -161C>T carriers   | Приём ЛТД на протяжении 2 нед и дольше<br>Lamotrigine taken for 2 weeks or longer  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Нарушение функции печени (повышение аланин- и/или аспаргатаминотрансферазы более чем в 3 раза);</li> <li>нарушение функции почек (клиренс креатинина &lt;60 мл/мин);</li> <li>беременность и период лактации</li> <li>impaired liver function (more than threefold increase in alanine and/or aspartate aminotransferase);</li> <li>impaired kidney function (creatinine clearance &lt;60 ml/min);</li> <li>pregnancy and lactation</li> </ul> | Ограниченное число участников. Не оценивались такие показатели фармакокинетики, как константа абсорбции и межиндивидуальная вариабельность константы абсорбции и объёма распределения. Не оценивался эффект сопутствующего приёма препаратов —индукторов ферментов печени (карбамазепина, фенитоина, оральных контрацептивов) в связи с недостаточным числом участников, принимающих данные препараты<br>Limited number of participants. Pharmacokinetic parameters such as the absorption constant, and the interindividual variability of the absorption constant and the volume of distribution were not evaluated. The effect of concomitant administration of liver enzyme inducers (carbamazepine, phenytoin, oral contraceptives) was not assessed due to too few participants taking these drugs |
| Milosheska D. et al., 2016 [10]<br>Словения<br>100 пациентов, средний возраст 39.8 (20.7–80.4) года<br>Slovenia<br>100 patients, mean age 39.8 (20.7–80.4) years | Повышение концентрации у носителей UGT2B7 -161C>T, снижение концентрации у носителей UGT2B7 372A>G<br>Increased concentration in UGT2B7 -161C>T carriers, decreased concentration in UGT2B7 372A>G carriers | Приём ЛТД в моно- или комбинированной терапии на протяжении 2 мес и дольше<br>Lamotrigine taken alone or in combination for 2 months or longer | <ul style="list-style-type: none"> <li>Хроническая печёночная и/или почечная недостаточность;</li> <li>беременность</li> <li>Chronic liver and/or kidney failure;</li> <li>pregnancy</li> </ul>   | Ограниченное число участников. Не оценивались такие показатели фармакокинетики ЛТД, как константа абсорбции и её межиндивидуальная вариабельность<br>Limited number of participants. The pharmacokinetic parameters of lamotrigine, such as the absorption constant and its interindividual variability, were not evaluated  |

Продолжение на странице 66.

| Авторы, страна исследования, возраст и количество участников<br>Authors, study country, age, and number of participants   | Фармакокинетическая результирующая<br>Pharmacokinetic result   | Критерии включения в исследование<br>Study inclusion criteria  | Критерии исключения из исследования<br>Study exclusion criteria  | Ограничения метода и прочие комментарии<br>Method limitations and other comments  |
|---|--|--|--|---|
| <p><b>Domjanović K. et al., 2018 [18]</b></p> <p>Хорватия<br/>205 пациентов, возраст 14–77 лет<br/>Croatia<br/>205 patients aged 14–77 years</p>                    | <p>Снижение концентрации у носителей SNP <i>ABCG2</i> 421C&gt;A при приёме в монотерапии. Повышение концентрации у носителей SNP <i>ABCG2</i> 421C&gt;A при приёме в комбинации с вальпроевой кислотой</p> <p>Reduced concentration in <i>ABCG2</i> 421C&gt;A SNP carriers when lamotrigine was taken alone. Increased concentration in <i>ABCG2</i> 421C&gt;A SNP carriers when taken in combination with valproic acid</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст старше 16 лет;</li> <li>• установленный диагноз эпилепсии с показанием приёма ЛТД/комбинации ЛТД и вальпроевой кислоты;</li> <li>• отсутствие противопоказаний к их приёму;</li> <li>• сохранение функции печени и почек (нормальные значения аланин- и аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, мочевины, креатинина в плазме крови, уровня альбумина в моче);</li> <li>• отсутствие приёма индукторов ферментов печени или других ЛС, изменяющих фармакокинетику ЛТД, за 4 нед до взятия образца крови</li> <li>• Older than 16 years;</li> <li>• confirmed epilepsy diagnosis with lamotrigine/combination of lamotrigine and valproic acid indicated;</li> <li>• no contraindications to their use;</li> <li>• preserved liver and kidney function (normal alanine and aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, urea, plasma creatinine, and urine albumin levels);</li> <li>• no use of liver enzyme inducers or other drugs that alter liver pharmacokinetics, 4 weeks before the blood sample was taken</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сахарный диабет в стадии декомпенсации;</li> <li>• гипер- или гипотиреоз;</li> <li>• хроническая сердечная недостаточность;</li> <li>• онкологическое заболевание на момент исследования или в анамнезе жизни;</li> <li>• диагноз ВИЧ-инфекции;</li> <li>• Decompensated diabetes mellitus;</li> <li>• hyper- or hypothyroidism;</li> <li>• chronic heart failure;</li> <li>• cancer at the time of the study or in the past medical history;</li> <li>• diagnosed HIV infection</li> </ul> | <p>Малое количество участников. Не проводилась детальная оценка фармакокинетических показателей</p> <p>Small number of participants. A detailed pharmacokinetic assessment was not performed</p>  |
| <p><b>Ozkanpakci A. et al., 2011 [14]</b></p> <p>Турция<br/>131 пациент, средний возраст 29,5 ± 0,87 года<br/>Turkey<br/>131 patients, mean age 29.5±0.87 years</p> | <p>Снижение концентрации в сыворотке при моно- или комбинированной терапии у носителей <i>UGT1A4</i> 142T&gt;G</p> <p>Decreased serum concentration during single drug or combined therapy in <i>UGT1A4</i> 142T&gt;G carriers</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Установленный диагноз парциальной или генерализованной эпилепсии;</li> <li>• возраст 18–50 лет;</li> <li>• приём ЛТД в качестве моно- или политерапии на протяжении 2 нед и дольше</li> <li>• Confirmed diagnosis of focal or generalized epilepsy;</li> <li>• aged 18–50 years;</li> <li>• lamotrigine taken alone or in combination for 2 weeks or longer</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хроническая печёночная или почечная недостаточность;</li> <li>• неправильный режим приёма ЛТД</li> <li>• Chronic liver and/or kidney failure;</li> <li>• non-compliance with the lamotrigine regimen</li> </ul>   | <p>Не оценивалось отношение концентрации ЛТД и уровня 2-N-глюкуронида, более детально описывающее процесс глюкуронирования</p> <p>The correlation between lamotrigine concentration and the level of 2-N-glucuronide, which describes the glucuronidation process in more detail, was not evaluated</p> |

Продолжение на странице 67.

| Авторы, страна исследования, возраст и количество участников<br>Authors, study country, age, and number of participants  | Фармакокинетическая результирующая<br>Pharmacokinetic result   | Критерии включения в исследование<br>Study inclusion criteria   | Критерии исключения из исследования<br>Study exclusion criteria | Ограничения метода и прочие комментарии<br>Method limitations and other comments   |
|--|--|---|---|--|
| <p><b>Zhou J. et al., 2011 [15]</b><br/>США<br/>Исследование <i>in vitro</i><br/>USA<br/><i>In vitro</i> study</p>   | <p>Гипотетическое повышение концентрации в присутствии <i>UGT1A4</i> 70 C&gt;A и <i>UGT1A4</i> 142T&gt;G <i>in vivo</i>, предположенное на основании снижения уровней их экспрессии в клеточных линиях<br/>Hypothetical increase in concentration in the presence of <i>UGT1A4</i> 70 C&gt;A and <i>UGT1A4</i> 142T&gt;G <i>in vivo</i>, based on a decrease in their expression levels in cell lines</p>              |   |   | <p>Исследование <i>in vitro</i> в культуре клеток HEK293 (клеточная линия, полученная из эмбриональных почек человека) — отсутствие учета ряда эпигенетических и генетических факторов, присутствующих в организме<br/><i>In vitro</i> study on HEK293 cell culture (a cell line derived from the embryonic human kidney), with no consideration of several epigenetic and genetic factors in the body</p>   |
| <p><b>Reimers A. et al., 2016 [13]</b><br/>Швейцария<br/>178 пациентов, возраст 6–78 лет<br/>Switzerland<br/>178 patients aged 6–78 years</p>  | <p>Повышение концентрации у носителей <i>UGT1A4</i> 70 C&gt;A и понижение концентрации у носителей <i>UGT1A4</i> 142 T&gt;G increased concentration in <i>UGT1A4</i> 70 C&gt;A carriers and decreased concentration in <i>UGT1A4</i> 142 T&gt;G carriers</p>   | <p>Приём ЛТД в моно- или комбинированной терапии (вальпроевая кислота или ПЭП, индуцирующие ферменты печени)<br/>Lamotrigine taken alone or in combination with other drugs (valproic acid or antiepileptic drugs that are liver enzyme inducers)</p> | <p>Беременность<br/>Pregnancy</p>                               | <p>Возраст, пол и сопутствующий приём ЛС рассматриваются в качестве возможных причин варибельности. Не проводилось определение метаболита ЛТД. Не генотипированы другие SNP в гене <i>UGT1A4</i>, меняющие активность фермента.<br/>Не учтён ряд эпигенетических факторов<br/>Age, gender, and concomitant medication use were considered as potential causes of variability. Lamotrigine metabolite was not measured. Other SNPs in the <i>UGT1A4</i> gene that change the enzyme activity were not genotyped. A number of epigenetic factors were not taken into consideration</p> |
| <p><b>Sánchez M.B. et al., 2010 [11]</b><br/>Испания<br/>53 пациента, возраст 2–52 года (средний возраст 20 ± 11 лет)<br/>Spain<br/>53 patients aged 2–52 years (mean age 20 ± 11 years)</p> | <p>Обнаружена значительная ассоциация между соотношением концентрации ЛТД к его дозе и <i>UGT2B7</i> -161C&gt;T, когда принимались в расчёт возраст пациента и приём сопутствующих ПЭП<br/>A significant association was found between the correlation of lamotrigine concentration to its dose and <i>UGT2B7</i> -161C&gt;T when the patient's age and the use of concomitant antiepileptic drugs were considered</p> | <p>Достижение равновесной концентрации ЛТД при монотерапии или при комбинированной терапии с другими ПЭП<br/>Achievement of a steady-state concentration with lamotrigine taken alone or in combination with other antiepileptic drugs</p>            | <p>Не указаны<br/>Not specified</p>                             | <p>Маленький размер выборки<br/>Small sample size</p>  |

Продолжение на странице 68.

| Авторы, страна исследования, возраст и количество участников<br>Authors, study country, age, and number of participants   | Фармакокинетическая результирующая<br>Pharmacokinetic result   | Критерии включения в исследование<br>Study inclusion criteria  | Критерии исключения из исследования<br>Study exclusion criteria   | Ограничения метода и прочие комментарии<br>Method limitations and other comments   |
|---|--|--|---|--|
| <b>Provenzani A. et al., 2015 [17]</b><br>Италия<br>Описание клинического случая. Возраст пациентки 38 лет<br>Italy<br>Case study. Female patient, 38 years old                 | Возможная роль выявленных полиморфизмов в повышении концентрации ( <i>UGT2B7</i> -372A>G, <i>ABCB1</i> 2677G>T/A, <i>ABCB1</i> 1236C>T)<br>Possible role of identified polymorphisms in increasing the concentration ( <i>UGT2B7</i> -372A>G, <i>ABCB1</i> 2677G>T/A, <i>ABCB1</i> 1236C>T)  |  |   | Носительство указанных полиморфизмов может косвенно указывать на их роль в развитии кожной экзантемы и других нарушений.<br>Следует учитывать возможное превышение терапевтической концентрации ЛТД вследствие его приёма в увеличенной дозе, однако при последнем измерении — спустя 110 ч с последнего приёма препарата — концентрация ЛТД составила 1 мг/л (значение, не достигающее терапевтического интервала)<br>Carriership of these polymorphisms may indirectly support their role in the development of skin rash and other disorders. Exceedance of the lamotrigine therapeutic range due to the administration of a higher dose should be considered, but at the last measurement — 110 hours after the last drug administration — the lamotrigine concentration was 1 mg/liter (a value below the therapeutic interval) |
| <b>Zhou Y. et al., 2015 [24]</b><br>Китай<br>140 пациентов, возраст 12–65 лет (средний возраст 30 ± 13 лет)<br>China<br>140 patients, aged 12–65 years (mean age 30 ± 13 years) | Повышение концентрации у носителей SNP <i>ABCG2</i> rs231142, <i>ABCG2</i> rs3114020, <i>ABCB1</i> rs1128503.<br>Снижение концентрации у носителей SNP <i>HNF4a</i> rs2071197<br>Increased concentration in <i>ABCG2</i> rs231142, <i>ABCG2</i> rs3114020 and <i>ABCB1</i> rs1128503 SNP carriers. Reduced concentration in <i>HNF4a</i> rs2071197 SNP carriers  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Установленный диагноз эпилепсии;</li> <li>приём ЛТД в монотерапии без перерыва в течение 1 мес или дольше;</li> <li>сохранная функция печени и почек;</li> <li>согласие на проведение рутинного терапевтического лекарственного мониторинга;</li> <li>высокая приверженность к лечению</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Приём пероральных контрацептивов;</li> <li>беременность;</li> <li>низкая приверженность к лечению</li> <li>Oral contraceptive use;</li> <li>pregnancy;</li> <li>low treatment adherence</li> </ul> | Малый размер выборки<br>Small sample size  |
| <b>Lović M. et al., 2012 [25]</b><br>Хорватия<br>222 пациента, средний возраст 37,6 ± 14,2 года<br>Croatia<br>222 patients, mean age 37,6±14,2 years                            | Снижение концентрации ЛТД у носителей SNP <i>ABCB1</i> C1236T. Пациенты с галопидами, включающие полиморфизмы <i>ABCB1</i> C1236T, G2677T/A, C3435T (1236T–2677G–3435T) и 1236T–2677T–3435C, имели более низкие концентрации ЛТД<br>Reduced lamotrigine concentration in <i>ABCB1</i> C1236T SNP carriers. Patients with haplotypes including the <i>ABCB1</i> polymorphisms C1236T, G2677T/A, and C3435T (1236T–2677G–3435T and 1236T–2677T–3435C) had lower lamotrigine levels | <ul style="list-style-type: none"> <li>Установленный диагноз эпилепсии;</li> <li>сохранная функция печени и почек (нормальные значения мочевины, креатинина, ферментов печени);</li> <li>приём ЛТД в монотерапии или в комбинации с другими ПЭП</li> <li>Established epilepsy diagnosis;</li> <li>preserved liver and kidney function (normal levels of urea, creatinine, and liver enzymes);</li> <li>lamotrigine taken alone or in combination with other antiepileptic drugs</li> </ul> | Не указаны<br>Not specified   | Малый размер выборки. Мало число участников, принимающих ЛТД в монотерапии<br>Small sample size. Small number of participants taking lamotrigine alone   |

Продолжение на странице 69.

| <p><b>Авторы, страна исследования, возраст и количество участников</b><br/>Authors, study country, age, and number of participants</p>  | <p><b>Фармакокинетическая результирующая</b><br/>Pharmacokinetic result</p>   | <p><b>Критерии включения в исследование</b><br/>Study inclusion criteria</p>   | <p><b>Критерии исключения из исследования</b><br/>Study exclusion criteria</p>  | <p><b>Ограничения метода и прочие комментарии</b><br/>Method limitations and other comments</p>   |
|---|---|--|---|---|
| <p><b>Shen C. et al., 2016 [22]</b><br/>Китай<br/>112 пациентов (46 мужчин, 66 женщин), средний возраст 26 ± 14 лет<br/>China<br/>112 patients (46 men, 66 women), mean age 26±14 years</p> | <p>Снижение концентрации у носителей <i>OC11</i> rs628031. Повышение концентрации у носителей <i>ABCG2</i> rs2231142<br/>Reduced concentration in <i>OC11</i> rs628031 carriers.<br/>Increased concentration in <i>ABCG2</i> rs2231142 carriers</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Установленный диагноз эпилепсии;</li> <li>регистрация эпилептических приступов в период 3 мес, предшествующих началу приёма ЛПД;</li> <li>приём ЛПД на протяжении 1 мес и более;</li> <li>сохранная функция печени и почек;</li> <li>отсутствие приёма ЛС, изменяющих метаболизм ЛПД</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Беременность;</li> <li>отягощённый соматический анамнез;</li> <li>наличие психиатрических расстройств;</li> <li>наличие прогрессирующих заболеваний ЦНС, влияющих на концентрацию ЛПД в крови и его эффективность;</li> <li>приём других ПЭП в первый год лечения эпилепсии</li> </ul> | <p>Маленький размер выборки.<br/>Не изучались роль SNP других генов, участвующих в метаболизме ЛПД, и некоторые эпигенетические факторы, например, гормональный профиль Small sample size. The role of SNP of other genes involved in lamotrigine metabolism, and certain epigenetic factors, such as the hormonal profile, were not studied</p>  |
| <p><b>Grant M., 2010 [23]</b><br/>США<br/>96 пациентов, возраст 9–83 года<br/>USA<br/>96 patients, aged 9–83 years</p>  | <p>Повышение концентрации у носителей <i>SLC22A1</i> rs3798173, rs628031, rs456598, rs461473<br/>Increased concentration in <i>SLC22A1</i> rs3798173, rs628031, rs456598 and rs461473 carriers</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Год «свободы от приступов»;</li> <li>приём ЛПД в монотерапии;</li> <li>стабильная концентрация ЛПД в течение года</li> <li>Seizure-free for 1 year;</li> <li>lamotrigine taken alone;</li> <li>stable lamotrigine concentration for 1 year</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ретроспективный анализ. Малый объем выборки. Участники принадлежали к разным этническим группам. Не проводился учёт сопутствующего приёма препаратов. Не учитывались масса тела и статус курения</li> </ul>  | <p>Ретроспективный анализ. Малый объем выборки. Участники принадлежали к разным этническим группам. Не проводился учёт сопутствующего приёма препаратов. Не учитывались масса тела и статус курения<br/>Retrospective analysis. Small sample size. The participants were from different ethnic groups. The use of concomitant medication was not taken into account. Body weight and smoking status were not taken into account</p> |

## SNP и транспортные белки

Транспортные белки осуществляют перенос ЛС через клеточные мембраны внутрь или из клеток, способствуя распределению лекарств в тканях организма или ограничивая их поступление к молекулярным мишеням, таким образом влияя на скорость изменения концентрации препарата в крови после его поступления в организм.

В рамках фармакогенетических исследований ЛТД изучены полиморфизмы генов *ABCB1*, *ABCG2* и *ABCC2*, кодирующих, соответственно, транспортные белки Р-гликопротеин, BCRP (breast cancer resistant protein — белок резистентности рака молочной железы) и MRP2 (multidrug resistance protein 2 — белок множественной лекарственной резистентности). Эти белки осуществляют активное выведение ЛС из клеток. Часть исследований посвящена также изучению полиморфизмов гена *OCT1/SLC22A1*, кодирующего белок OCT1 (organic cation transporter 1 — органический катионный транспортёр). Молекулы OCT1 участвуют в активном захвате и транспорте внутрь гепатоцитов ряда экзогенных и эндогенных веществ, а также экспрессируются в эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера, где они способствуют захвату циркулирующего в крови ЛТД [21].

По результатам исследования С. Shen и соавт., концентрация ЛТД снижалась у носителей полиморфизма *OCT1* rs628031, а в исследовании Z. Wang и соавт. и M.J. Grant данный полиморфизм, напротив, оказался ассоциирован с повышением концентрации ЛТД [19, 22, 23]. В работе M.J. Grant концентрация ЛТД повышалась и в присутствии других полиморфизмов *SLC22A1*: rs3798173, rs456598, rs461473 [23]. Наличие связи *OCT1* rs628031 с изменением концентрации в ходе исследования D. Milosheska и соавт. установить не удалось [10].

Результаты работ по исследованию SNP гена *ABCG2*, кодирующего BCRP, также позволяют предполагать влияние его полиморфизмов rs2231142, rs3114020 на фармакокинетику ЛТД. J. Zhou и соавт. выявили связь этих SNP с повышением концентрации препарата [24]. Роль rs2231142 в повышении концентрации ЛТД была повторно продемонстрирована С. Shen и соавт. [22]. В работе I. Domjanović и соавт. полиморфизм *ABCG2* rs2231142 был ассоциирован со снижением концентрации при его приёме в монотерапии и с повышением концентрации ЛТД при комбинированном приёме ЛТД и других ПЭП [18]. Другой полиморфизм *ABCG2* — rs2231137 — оказался связан с повышением концентрации ЛТД [19].

Среди полиморфизмов гена *ABCB1* наиболее убедительно показана роль SNP *ABCB1* rs1128503 (C1236T) — носительство данного полиморфизма было ассоциировано со снижением концентрации ЛТД [26]. В работах [10, 18] достоверного влияния *ABCB1* rs1128503 (C1236T) на концентрацию ЛТД полиморфизмов *ABCB1* не выявлено. Y. Zhou и соавт. связывают данный полиморфизм с повышением уровня ЛТД в крови [24]. При носительстве гаплотипов *ABCB1* 1236T–2677G–3435T и *ABCB1* 1236T–2677T–3435C (включающих в себя полиморфизмы гена *ABCB1* C1236T, G2677T/A, C3435T) уровень ЛТД в крови снижался [25], как и у пациентов — носителей SNP *ABCB1* -2677TT и C3435TT [19].

Полиморфизм гена *ABCC2*, кодирующего MRP2, rs2273697 не оказал влияния на концентрацию ЛТД, что может объясняться возможным отсутствием у MRP2 функции транспорта в отношении данного препарата [19, 22].

## SNP и факторы транскрипции

Среди факторов транскрипции, предположительно влияющих на вариабельность фармакокинетических показателей ЛТД, рассматриваются ядерный фактор гепатоцитов 4-альфа (HNF4α) и прегнан-Х-рецептор (PXR) — продукты экспрессии генов *NR2A1/HNF4α* и *NR1I2* соответственно.

К функциям HNF4α относится контроль экспрессии генов, кодирующих синтез некоторых транспортных протеинов и ферментов печени, в том числе энзимов семейства UGT, а PXR осуществляет позитивную регуляцию экспрессии гена *ABCB1/MDR1*, кодирующего белок множественной лекарственной резистентности — Р-гликопротеин. Так, при участии PXR повышается синтез Р-гликопротеина — белка, предположительно участвующего в транспорте ЛТД.

Имеются данные о связи полиморфизмов гена *HNF4α* (rs2071197) со снижением концентрации ЛТД [24], тогда как полиморфизмы гена *NR1I2* в проведённых исследованиях не оказались ассоциированы с изменением концентрации препарата, что может быть связано с недостаточным размером выборки [22, 24].

## Обсуждение

Успехи фармакогенетических исследований ЛТД открывают новые перспективы фармакотерапии эпилепсии. Несмотря на получение негативных результатов в части работ, не оставляет сомнений целесообразность дальнейшего поиска ассоциаций генетических полиморфизмов с изменениями фармакокинетических показателей.

Установление причин неполной сопоставимости получаемых данных необходимо для планирования будущих исследований и, в конечном счете, для достижения конечной их цели — формирования алгоритма прогнозирования адекватной, наиболее эффективной и безопасной индивидуальной дозы ЛТД для каждого пациента.

В качестве одной из причин несопоставимости результатов можно привести различия в дизайне проведённых исследований. Так, в одних исследованиях фармакокинетика ЛТД изучалась при его применении в монотерапии, в то время как в других работах участники принимали ЛТД наряду с другими ПЭП или ЛС, индуцирующими или ингибирующими ферменты печени.

В других случаях низкая частота встречаемости ряда SNP мешает объективному заключению о наличии или отсутствии эффекта полиморфизмов на концентрацию. Так, в некоторых публикациях не проводится оценка полиморфизмов, зарегистрировавшихся у малого количества участников, тогда как другие авторы делают выводы об отсутствии статистически значимого влияния полиморфизмов, рассматривая столь же малочисленные (до 10 человек) группы носителей того или иного полиморфизма.



В рассматриваемых исследованиях довольно часто варьирует возраст пациентов — от раннего подросткового (14 лет) до пожилого (65 лет), что следует учитывать при интерпретации результатов в связи с разной степенью экспрессии в зависимости от возраста.

В качестве других ограничений следует выделить недостаточно полное изучение фармакокинетического профиля пациентов, которое часто ограничивается измерением концентрации препарата в крови, тогда как другие фармакокинетические показатели (клиренс ЛТД, концентрация его метаболитов в крови, константа абсорбции, её межличностная вариабельность и пр.), позволяющие более подробно описать процессы всасывания, распределения и элиминации препарата, не регистрируются.

Наконец, применение авторами в процессе обработки полученных данных различных математических методов также в некоторой степени препятствует их объективному сравнению.

## Список источников

1. Vogel F. Moderne probleme der Humangenetik. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd.* 1959; 12: 52–125.
2. Lander E.S., Linton L.M., Birren B. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001; 409(6822):860–921. DOI: 10.1038/35057062. PMID: 11237011.
3. Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W. et al. The sequence of the human genome. *Science.* 2001; 291(5507):1304–51. DOI: 10.1126/science.1058040. PMID: 11181995.
4. Brodie M.J., Barry S.J.E., Bamagous G.A. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012; 78(20): 1548–1554. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19. PMID: 22573629.
5. Cohen A.F., Land G.S., Breimer D.D. et al. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1987; 42(5): 535–541. DOI: 10.1038/clpt.1987.193. PMID: 3677542.
6. Rambeck B., Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1993; 25(6): 433–443. DOI: 10.2165/00003088-199325060-00003. PMID: 8119045.
7. Белоусов Д.Ю. Побочные эффекты противоэpileптических препаратов второго поколения. *Качественная клиническая практика.* 2008; (2): 79–81.
8. Hirsch L.J., Weintraub D., Du Y. et al. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology.* 2004; 63(6): 1022–1026. DOI: 10.1212/01.WNL.0000138424.33979.0c. PMID: 15452293.
9. Singkham N., Towanabut S., Lertkachatarn S., Punyawudho B. Influence of the *UGT2B7*-161C>T polymorphism on the population pharmacokinetics of lamotrigine in Thai patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69(6): 1285–1291. DOI: 10.1007/s00228-012-1449-5. PMID: 23263737.
10. Milosheska D., Lorber B., Vovk T. et al. Pharmacokinetics of lamotrigine and Its metabolite N-2-glucuronide: influence of polymorphism of UDP-glucuronosyltransferases and drug transporters. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 82(2): 399–411. DOI: 10.1111/bcp.12984. PMID: 27096250.
11. Sánchez B., Herranz J.L., Leno C. et al. *UGT2B7*-161C>T polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study. *Ther Drug Monitor.* 2010; 32(2): 177–84. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181ce-eccc6. PMID: 20216122.
12. Inoue K., Yamamoto Y., Suzuki E. et al. Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72(5): 555–562. DOI: 10.1007/s00228-016-2008-2. PMID: 26790665.
13. Reimers A., Sjursen W., Helde G. et al. Frequencies of *UGT1A4*\*2 (P24T) and \*3 (L48V) and their effects on serum concentrations of lamotrigine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2016; 41(2): 149–155. DOI: 10.1007/s13318-014-0247-0. PMID: 25492569.
14. Ozkaynakci A., Gulcebi M.I., Ergec D. et al. The relationship between *UGT1A4* polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011; 95(1–2): 1–8. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2011.01.016. PMID: 21601426.
15. Zhou J., Argikar U., Rimmel R. Functional analysis of *UGT1A4* P24T and *UGT1A4* L48V variant enzymes. *Pharmacogenomics.* 2011; 12(12): 1671–1679. DOI: 10.2217/pgs.11.105. PMID: 22047493.
16. Chang Y., Yang L.Y., Zhang M., Liu S. Correlation of the *UGT1A4* gene polymorphism with serum concentration and therapeutic efficacy of lamotrigine in Han Chinese of Northern China. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70(8): 941–946. DOI: 10.1007/s00228-014-1690-1. PMID: 24820767.

## Выводы

Проведение дальнейших фармакогенетических исследований в отношении ЛТД представляется важным шагом в оптимизации индивидуальной лекарственной терапии эпилепсии, учитывая широкий спектр действия препарата и его высокую эффективность в отношении эпилептических приступов. Накопленные данные демонстрируют наличие взаимосвязи между вариациями в генах, кодирующих белки, участвующих в транспорте и метаболизме ЛТД, существенно влияющими на фармакокинетику ЛТД. Таким образом, представляется необходимым проведение дальнейших поисков подобных ассоциаций с учётом ограничений предшествующих исследований, обсуждаемых в данном обзоре, а также проведение исследований в популяциях, в которых прежде подобные эффекты не изучались. Конечной целью подобных исследований является прогнозирование эффективной и безопасной дозы ЛТД на самых ранних этапах индивидуального подбора терапии.

## References

1. Vogel F. Moderne probleme der Humangenetik. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd.* 1959; 12: 52–125.
2. Lander E.S., Linton L.M., Birren B. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001; 409(6822):860–921. DOI: 10.1038/35057062. PMID: 11237011.
3. Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W. et al. The sequence of the human genome. *Science.* 2001; 291(5507):1304–51. DOI: 10.1126/science.1058040. PMID: 11181995.
4. Brodie M.J., Barry S.J.E., Bamagous G.A. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012; 78(20): 1548–1554. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19. PMID: 22573629.
5. Cohen A.F., Land G.S., Breimer D.D. et al. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1987; 42(5): 535–541. DOI: 10.1038/clpt.1987.193. PMID: 3677542.
6. Rambeck B., Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1993; 25(6): 433–443. DOI: 10.2165/00003088-199325060-00003. PMID: 8119045.
7. Belousov D.Yu. [Side effects of second generation antiepileptic drugs]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2008; (2): 79–81.
8. Hirsch L.J., Weintraub D., Du Y. et al. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology.* 2004; 63(6): 1022–1026. DOI: 10.1212/01.WNL.0000138424.33979.0c. PMID: 15452293.
9. Singkham N., Towanabut S., Lertkachatarn S., Punyawudho B. Influence of the *UGT2B7*-161C>T polymorphism on the population pharmacokinetics of lamotrigine in Thai patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69(6): 1285–1291. DOI: 10.1007/s00228-012-1449-5. PMID: 23263737.
10. Milosheska D., Lorber B., Vovk T. et al. Pharmacokinetics of lamotrigine and Its metabolite N-2-glucuronide: influence of polymorphism of UDP-glucuronosyltransferases and drug transporters. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 82(2): 399–411. DOI: 10.1111/bcp.12984. PMID: 27096250.
11. Sánchez B., Herranz J.L., Leno C. et al. *UGT2B7*-161C>T polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study. *Ther Drug Monitor.* 2010; 32(2): 177–84. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181ce-eccc6. PMID: 20216122.
12. Inoue K., Yamamoto Y., Suzuki E. et al. Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72(5): 555–562. DOI: 10.1007/s00228-016-2008-2. PMID: 26790665.
13. Reimers A., Sjursen W., Helde G. et al. Frequencies of *UGT1A4*\*2 (P24T) and \*3 (L48V) and their effects on serum concentrations of lamotrigine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2016; 41(2): 149–155. DOI: 10.1007/s13318-014-0247-0. PMID: 25492569.
14. Ozkaynakci A., Gulcebi M.I., Ergec D. et al. The relationship between *UGT1A4* polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011; 95(1–2): 1–8. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2011.01.016. PMID: 21601426.
15. Zhou J., Argikar U., Rimmel R. Functional analysis of *UGT1A4* P24T and *UGT1A4* L48V variant enzymes. *Pharmacogenomics.* 2011; 12(12): 1671–1679. DOI: 10.2217/pgs.11.105. PMID: 22047493.
16. Chang Y., Yang L.Y., Zhang M., Liu S. Correlation of the *UGT1A4* gene polymorphism with serum concentration and therapeutic efficacy of lamotrigine in Han Chinese of Northern China. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70(8): 941–946. DOI: 10.1007/s00228-014-1690-1. PMID: 24820767.

17. Provenzani A., Labbozzetta M., Notarbartolo M. et al. Rash and multiorgan dysfunction following lamotrigine: could genetic be involved? *Int J Clin Pharm.* 2015; 37(5): 682–686. DOI: 10.1007/s11096-015-0158-4. PMID: 26173940.
18. Domjanović I.K., Lovric M., Trkulja V. et al. Interaction between *ABCG2* 421C>A polymorphism and valproate in their effects on steady-state disposition of lamotrigine in adults with epilepsy. *Nucleus.* 2018; 84(9): 2106–2119. DOI: 10.1080/19491034.2018.1462635. PMID: 29791014.
19. Wang Z., Zhang Y., Huang W. et al. Effects of comedication and genetic factors on the population pharmacokinetics of lamotrigine: a prospective analysis in Chinese patients with epilepsy. *Front Pharmacol.* 2019. 10: 832. DOI: 10.3389/fphar.2019.00832. PMID: 31404235.
20. Suzuki T., Mihara K., Nagai G. et al. Relationship between *UGT1A4* and *UGT2B7* polymorphisms and the steady-state plasma concentrations of lamotrigine in patients with treatment-resistant depressive disorder receiving lamotrigine as augmentation therapy. *Ther Drug Monit.* 2019; 41(1): 86–90. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000577. PMID: 30489548.
21. Dickens D., Owen A., Alfirevic A. et al. Lamotrigine is a substrate for OCT1 in brain endothelial cells. *Biochem Pharmacol.* 2012; 83(6): 805–814. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.12.032. PMID: 22227272.
22. Shen C.H., Zhang Y.X., Lu R.Y. et al. Specific OCT1 and *ABCG2* polymorphisms are associated with lamotrigine concentrations in chinese patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2016; 127: 186–190. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.09.004. PMID: 27610747.
23. Grant M.J. The Genetic Determinants of Lamotrigine Dosing in Epilepsy. Liverpool, 2010.
24. Zhou Y., Wang X., Li H. et al. Polymorphisms of *ABCG2*, *ABCB1* and *HNFA4* are associated with lamotrigine trough concentrations in epilepsy patients. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2015; 30(4): 282–287. DOI: 10.1016/j.dmpk.2015.05.002. PMID: 26213157.
25. Lovrić M., Božina N., Hajnsek S. et al. Association between lamotrigine concentrations and *ABCB1* polymorphisms in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit.* 2012; 34(5): 518–525. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31826517c6. PMID: 22972536.

## Информация об авторах

*Ажигова Ася Магометовна* — аспирантка кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1345-1049>

*Власов Павел Николаевич* — д.м.н., проф. каф. нервных болезней ФГБУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

*Брутян Амаяк Грачевич* — к.м.н., зав. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6381-2925>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

17. Provenzani A., Labbozzetta M., Notarbartolo M. et al. Rash and multiorgan dysfunction following lamotrigine: could genetic be involved? *Int J Clin Pharm.* 2015; 37(5): 682–686. DOI: 10.1007/s11096-015-0158-4. PMID: 26173940.
18. Domjanović I.K., Lovric M., Trkulja V. et al. Interaction between *ABCG2* 421C>A polymorphism and valproate in their effects on steady-state disposition of lamotrigine in adults with epilepsy. *Nucleus.* 2018; 84(9): 2106–2119. DOI: 10.1080/19491034.2018.1462635. PMID: 29791014.
19. Wang Z., Zhang Y., Huang W. et al. Effects of comedication and genetic factors on the population pharmacokinetics of lamotrigine: a prospective analysis in Chinese patients with epilepsy. *Front Pharmacol.* 2019. 10: 832. DOI: 10.3389/fphar.2019.00832. PMID: 31404235.
20. Suzuki T., Mihara K., Nagai G. et al. Relationship between *UGT1A4* and *UGT2B7* polymorphisms and the steady-state plasma concentrations of lamotrigine in patients with treatment-resistant depressive disorder receiving lamotrigine as augmentation therapy. *Ther Drug Monit.* 2019; 41(1): 86–90. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000577. PMID: 30489548.
21. Dickens D., Owen A., Alfirevic A. et al. Lamotrigine is a substrate for OCT1 in brain endothelial cells. *Biochem Pharmacol.* 2012; 83(6): 805–814. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.12.032. PMID: 22227272.
22. Shen C.H., Zhang Y.X., Lu R.Y. et al. Specific OCT1 and *ABCG2* polymorphisms are associated with lamotrigine concentrations in chinese patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2016; 127: 186–190. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.09.004. PMID: 27610747.
23. Grant M.J. The Genetic Determinants of Lamotrigine Dosing in Epilepsy. Liverpool, 2010.
24. Zhou Y., Wang X., Li H. et al. Polymorphisms of *ABCG2*, *ABCB1* and *HNFA4* are associated with lamotrigine trough concentrations in epilepsy patients. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2015; 30(4): 282–287. DOI: 10.1016/j.dmpk.2015.05.002. PMID: 26213157.
25. Lovrić M., Božina N., Hajnsek S. et al. Association between lamotrigine concentrations and *ABCB1* polymorphisms in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit.* 2012; 34(5): 518–525. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31826517c6. PMID: 22972536.

## Information about the authors

*Asya M. Azhigova* — postgraduate student, Department of neurology, Moscow State University of Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1345-1049>

*Pavel N. Vlasov* — D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology, Moscow State University of Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

*Amayak G. Brutyanyan* — Cand. Sci. (Med.), Head, Laboratory of clinical neurophysiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6381-2925>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

# Принципы персонализированной медицины и современные фармацевтические технологии в оптимизации леводопы-терапии болезни Паркинсона

Д.А. Абаимов<sup>1</sup>, Е.Ю. Федотова<sup>1</sup>, В.В. Полещук<sup>1</sup>, М.Н. Андреев<sup>1</sup>, О.П. Трифонова<sup>2</sup>, П.Г. Лохов<sup>2</sup>, С.Н. Иллариошкин<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Москва, Россия

*Леводопы (3-гидрокси-L-тирозин, левовращающий изомер дигидроксифенилаланина) — биологический прекурсор нейромедиатора дофамина, который более 50 лет остаётся «золотым стандартом» лечения болезни Паркинсона. Широкое использование в клинике данного препарата не только предоставило неврологам уникальный опыт многолетней симптоматической заместительной терапии применительно к тяжёлому нейродегенеративному заболеванию, но и чётко обозначило ряд серьёзных проблем, связанных с особенностями абсорбции и метаболизма леводопы. В настоящей публикации обсуждается роль современных подходов персонализированной медицины, направленных на преодоление многочисленных трудностей ведения пациентов с болезнью Паркинсона на фоне длительного приема леводопы. Основное внимание уделяется обзору стратегий для подбора оптимального режима дозирования леводопы у конкретных пациентов, а также основным инновационным лекарственным формам данного препарата, обеспечивающим улучшение его фармакокинетики.*

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; леводопы; дискинезии; моторные флуктуации; фармакокинетика; терапевтический лекарственный мониторинг

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-29-01125 «Метаболомный анализ биохимических нарушений при продромальной стадии болезни Паркинсона для системной оценки риска возникновения заболевания и персонализации фармакотерапии», номер ЦИТиС № АААА-А19-119070290069-8.

**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: abaimov@neurology.ru. Абаимов Д.А.

**Для цитирования:** Абаимов Д.А., Федотова Е.Ю., Полещук В.В., Андреев М.Н., Трифонова О.П., Лохов П.Г., Иллариошкин С.Н. Принципы персонализированной медицины и современные фармацевтические технологии в оптимизации леводопы-терапии болезни Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(2): 73–82.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.9

Поступила 12.01.2021 / Принята в печать 19.02.2021

## Principles of personalized medicine and modern pharmaceutical technologies to optimize levodopa therapy of Parkinson's disease

Denis A. Abaimov<sup>1</sup>, Ekaterina Yu. Fedotova<sup>1</sup>, Vsevolod V. Poleshchuk<sup>1</sup>, Maksim N. Andreev<sup>1</sup>, Oxana P. Trifonova<sup>2</sup>, Petr G. Lokhov<sup>2</sup>, Sergey N. Illarioshkin<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

*Levodopa (3-hydroxy-L-tyrosine, the levorotatory isomer of 3,4-dihydroxyphenylalanine) is a biological precursor of the neurotransmitter dopamine and has been the "gold standard" in the treatment of Parkinson's disease for over 50 years. The widespread use of levodopa in clinical practice has not only provided neurologists with unique data from many years of symptomatic replacement therapy for a severe neurodegenerative disease but has also clearly identified several serious problems associated with levodopa absorption and metabolism. This article discusses the modern approaches to personalized medicine, which aim to overcome the numerous difficulties in managing patients with Parkinson's disease and long-term levodopa use. A major focus is the review of strategies for selecting the optimal levodopa dosage regimen in specific patients and the main innovative dosage forms of this drug that improve its pharmacokinetics.*

**Keywords:** Parkinson's disease; levodopa; dyskinesia; motor fluctuations; pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring

**Source of funding.** This work was supported by grant No. 19-29-01125 from the Russian Foundation for Basic Research, 'Metabolomic analysis of biochemical disturbances in the prodromal stage of Parkinson's disease for systemic risk assessment of the disease and pharmacotherapy personalization', CITiS number No. AAAAA19-119070290069-8.

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

**For correspondence:** 125367, Moscow, Russia, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: abaimov@neurology.ru. Abaimov D.A.

**For citation:** Abaimov D.A., Fedotova E.Yu., Poleshchuk V.V., Andreev M.N., Trifonova O.P., Lokhov P.G., Illarioshkin S.N. [Principles of personalized medicine and modern pharmaceutical technologies to optimize levodopa therapy of Parkinson's disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 73–82. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.9

Received 12.01.2021 / Accepted 19.02.2021

## Введение

Болезнь Паркинсона (БП) — распространённое нейродегенеративное заболевание, которое поражает примерно 1% популяции пожилых людей старше 60 лет [1]. Диагностически значимыми симптомами БП являются гипокинезия, мышечная ригидность и тремор покоя, хотя при данном заболевании могут наблюдаться и другие двигательные и недвигательные проявления. Основные двигательные симптомы БП обусловлены гибелью дофаминергических нейронов в компактной части чёрной субстанции, при этом характерным патоморфологическим субстратом заболевания являются тельца Леви — цитоплазматические включения  $\alpha$ -синуклеина в комплексе с другими белками в гибнущих нейронах [2].

Исходя из дофаминергической концепции БП для симптоматического лечения данного заболевания широко применяются леводопа (3-гидрокси-L-тирозин, левовращающий изомер дигидроксифенилаланина) как биологический прекурсор дофамина, а также агонисты дофаминовых рецепторов [2, 3]. В качестве препаратов второго ряда с целью дополнительной коррекции имеющегося при БП центрального нейротрансмиттерного дисбаланса могут назначаться вещества, влияющие на метаболизм моноаминов (ингибиторы моноаминоксидазы Б и катехол-О-метилтрансфераза), антагонисты NMDA-рецепторов (амантадины), центральные холинолитики.

Среди дофаминергических агентов наиболее эффективным препаратом для лечения БП, общепризнанным «золотым стандартом» признана леводопа (рис. 1). Леводопа — аминокислота природного происхождения, которая не является мономерным компонентом белковых молекул и не участвует в синтезе структурных белков [2]. Данное соединение служит непосредственным метаболическим прекур-

сором для всех катехоламинов, а также в интермедиатом для нескольких других путей метаболизма. Леводопа может поступать при употреблении в пищу различных продуктов питания, особенно богаты ею бобовые, например, побеги, стручки и семена бобов *Vicia faba*.

В 1938 г. было обнаружено, что в результате декарбоксилирования ферментом дофа-декарбоксилазой (ДДК) инертная в своем изначальном виде леводопа превращается в биологически активное вещество — дофамин. Ключевые фундаментальные исследования, показавшие важную нейротрансмиттерную роль дофамина в организме, были проведены в 1957 г. под руководством нобелевского лауреата 2000 года Арвида Карлссона. Первые шаги по внедрению леводопы в клиническую практику были предприняты в 1959 г. Олегом Горникевичем, который в сотрудничестве с австрийским неврологом Вальтером Биркмайером использовал её для внутривенного введения пациенту с БП [3].

В современной клинической практике леводопа обычно применяется в виде фиксированной комбинации с ингибиторами периферической ДДК (карбидопа, бенсеразид), не проникающими в обычной дозировке через гематоэнцефалический барьер. Увеличение соотношения карбидопа/леводопа с 10 : 1 до 5 : 1 улучшает фармакокинетику (ФК) леводопы [4]. Показано, что ингибиторы периферической ДДК увеличивают абсорбцию леводопы, а совместное введение леводопы и карбидопы приводит к почти двукратному увеличению периода полувыведения леводопы из плазмы крови [5, 6] и к сокращению на 75% общей ежедневно принимаемой дозы леводопы, необходимой для достижения клинических эффектов препарата.

## Фармакокинетические особенности леводопы и их влияние на результаты заместительной дофаминергической терапии при БП

ФК леводопы обладает рядом особенностей. Леводопа имеет низкую гастроинтестинальную биодоступность, низкую жирорастворимость, транспортируется из кишечника в кровь и из крови в центральную нервную систему посредством системы активного транспорта (как и большинство нейтральных аминокислот). Одновременный приём леводопы с белковыми продуктами вызывает нарушения фармакологического эффекта препарата [7, 8]. В то же время при снижении уровня аминокислот в крови концентрация леводопы в крови повышается, и пациенты испытывают клиническое улучшение. Эти данные подтверждают гипотезу, что конкуренция за белки-транспортёры между нейтральными аминокислотами и леводопой действительно

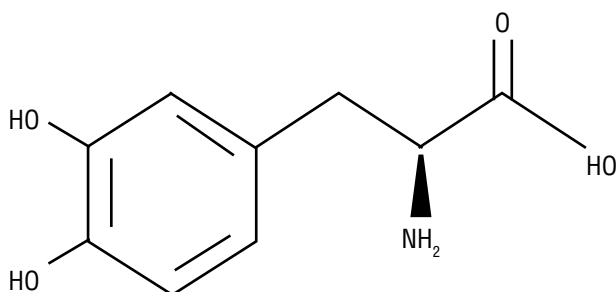


Рис. 1. Структурная формула леводопы.

Fig. 1. Structural formula of levodopa.

имеет место [9]. Уменьшение потребления белка может быть полезно при проведении дофаминергической терапии, а после коррекции диеты клиническое улучшение становится заметным в течение недели [10].

Леводопа выводится из крови путём двухфазного процесса. В организме человека леводопа очень быстро метаболизируется практически во всех тканях, и основным её метаболитом является 3-О-метил-ДОФА [11]. В отличие от кажущегося объёма распределения, клиренс леводопы в плазме крови значительно сокращается в присутствии ингибиторов периферической ДДК [12] и зависит от возраста. На ФК-свойства леводопы в периферическом компартменте не влияет стадия заболевания, что указывает преимущественно на фармакодинамическое происхождение двигательных осложнений проводимой терапии [13, 14]. Однако небольшие изменения в распределении леводопы, не заметные на ранних стадиях БП, могут существенно влиять на терапевтическую реакцию на прогрессирующих стадиях заболевания [12].

Существует много отличий в сывороточной ФК леводопы по сравнению с её ФК в центральной нервной системе (рис. 2) [15]. Несмотря на корреляцию показателей ФК леводопы в крови и ликворе, клиническая динамика более тесно связана с уровнем леводопы и сульфатированного дофамина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Более того, концентрация леводопы в ЦСЖ тесно коррелирует с появлением дискинезий [16]. Концентрации О-метилдопы и гомованилиновой кислоты относительно стабильны на протяжении всего дозового интервала и не коррелируют с уровнем леводопы в плазме и ликворе, а также с развитием клинических эффектов или с дискинезиями. Отношение концентрации дофамина к 3-О-метилдопе в ЦСЖ значительно сдвинуто в сторону 3-О-метилдопы у пациентов с феноменом «истощения дозы» по сравнению с пациентами из контрольной группы [17]. У пациентов с поздней стадией БП уменьшается способность к депонированию дофамина, синтезированного из экзогенной леводопы.

У пациентов, принимающих леводопу, уровни 5-гидроксииндолуксусной кислоты и 3-ОН-кинуренина показывают высокий уровень положительной корреляции с дозой леводопы [18]. Леводопа также достаточно интенсивно поглощается периферическими тканями, например, скелетной мускулатурой. В отличие от плазмы в скелетной мускулатуре наблюдается моноэкспоненциальная убыль леводопы. Сравнение препаратов, содержащих только леводопу, с комбинированными препаратами, содержащими ингибиторы периферической ДДК, обнаруживает сильное увеличение показателя АUC (площадь под ФК-кривой) в мышцах (+128%) и пролонгацию (+90%) полупериода элиминации леводопы в этом компартменте. Более того, карбидопа усиливает аккумуляцию 3-О-метилдопы и дофамина в скелетной мускулатуре, но снижает уровень 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибиторы периферической ДДК обеспечивают леводопосохраняющий эффект в скелетной мускулатуре. Однако при длительном приёме леводопы способна вызывать серьезные двигательные нарушения. Предполагается, что моторные флуктуации и дискинезии могут быть минимизированы благодаря применению минимально эффективной дозировки леводопы в течение первых нескольких лет заболевания [19].

### Современные подходы, направленные на усовершенствование леводопа-терапии БП

Для преодоления сложностей, связанных с особенностями ФК леводопы, существуют два взаимодополняющих подхода:

- 1) применение современных методов рациональной фармакотерапии и терапевтического лекарственного мониторинга с привлечением методов компьютерного фармакокинетико-фармакодинамического (ФК/ФД) моделирования;
- 2) создание инновационных лекарственных форм леводопы с улучшенными ФК-характеристиками.

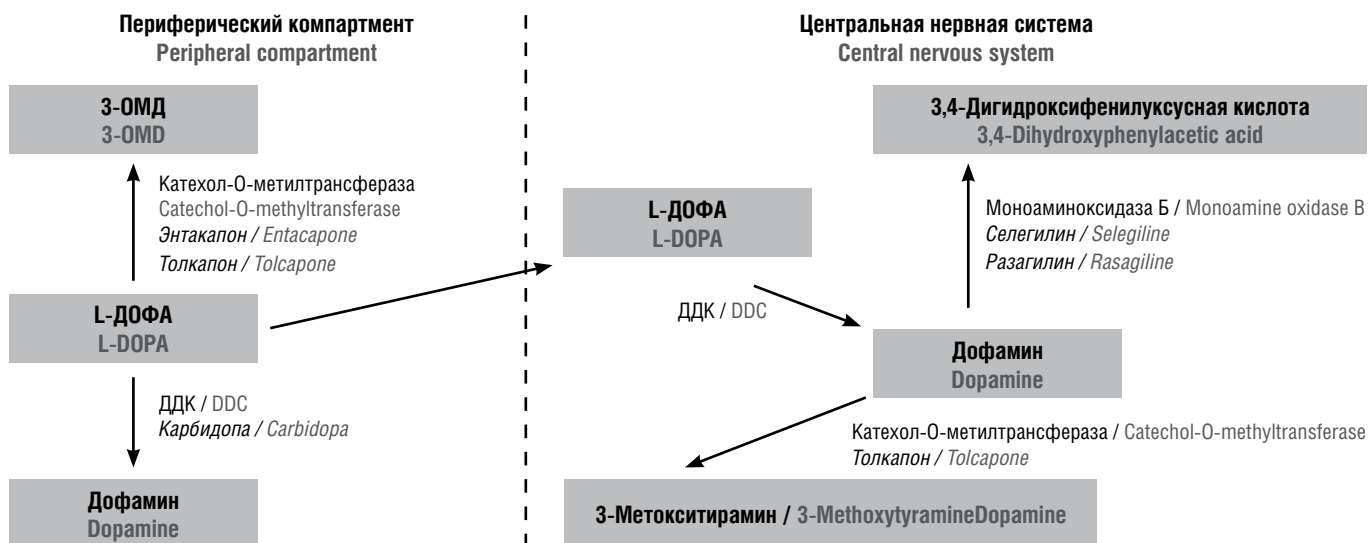


Рис. 2. Метаболизм леводопы в центральной нервной системе и периферических тканях. Курсивом выделены селективные ингибиторы ферментов биотрансформации леводопы.

Fig. 2. Levodopa metabolism in the central nervous system and peripheral tissues. Selective inhibitors of levodopa biotransformation enzymes are in italics.

**Рациональное дозирование с применением ФК-мониторинга как способ избежать нежелательных лекарственных реакций при леводопа-терапии**

Поскольку ФК- и ФД-параметры леводопы отличаются большой вариабельностью, при БП представляется обоснованным применение персонализированной рациональной фармакотерапии. Её главная цель — максимальный лечебный эффект при минимальном побочном действии. Для достижения этой цели в клинике осуществляется разнонаправленный мониторинг различных показателей у пациентов с целью получения исчерпывающей информации об их состоянии. Такого рода информацию можно получить различными способами:

1. Клинический мониторинг: лечебный эффект регистрируется напрямую при осмотре больных и оценке лабораторных анализов с параллельной фиксацией побочных эффектов.
2. ФД-мониторинг: этот подход актуален при невозможности непосредственной фиксации терапевтического эффекта. Для указанной цели может применяться метод позитронно-эмиссионной томографии с оценкой связывания лекарственного вещества с молекулярными мишенями (например, с рецепторами нейромедиаторов).
3. ФК-мониторинг: способ оценки эффективности фармакотерапии, основанный на измерении концентрации лекарственного препарата в крови. Данный подход получил обозначение «терапевтический лекарственный мониторинг» (ТЛМ) [7]. Международной ассоциацией по ТЛМ и клинической токсикологии (IADAMCT) было принято следующее определение: ТЛМ — это лабораторное измерение определённых параметров, которые, при адекватной интерпретации, смогут непосредственно повлиять на режим дозирования лекарственных препаратов [3]. Для проведения ТЛМ леводопы имеется серьёзный ФК-базис. Так, леводопа участвует в огромном числе межлекарственных взаимодействий с различными соединениями, многие из которых также являются противопаркинсоническими препаратами. Кроме того, леводопа имеет короткий период полуэлиминации, со значительными колебаниями её сывороточной концентрации. Эти особенности не вызывают серьёзных негативных последствий во время применения леводопы на ранних стадиях заболевания, но вызывают весьма драматичные эффекты на более поздней стадии БП. Особенности леводопы обуславливают ряд проблем в области применения классических методов ТЛМ. Первая и основная проблема заключается в том, что леводопа является пролекарством, а активным веществом — сам нейромедиатор дофамин. Вторая проблема состоит в том, что в случае леводопы невозможно достижение состояния, называемого «стационарной фармакокинетикой». Третья проблема — существование множества отличий в сывороточной ФК по сравнению с ФК леводопы в мозге.

Прогрессирование БП затрагивает преимущественно пресинаптические терминалы, не только снижая их буферную способность, но и нарушая реализацию контролирующих механизмов, основанных на принципе обратной связи в стриатных нейронах. В то же время модификации уровня дофамина в синаптической щели могут также индуцировать изменение чувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов. По-видимому, нигростриатная денервация ассоциирована с повышением экспрессии D2-рецепторов

в начале болезни и с последующим уменьшением их количества на более поздней стадии заболевания под воздействием как текущей нейродегенерации, так и сопутствующего лечения. Хроническая прерывистая, неритмичная стимуляция постсинаптических дофаминовых рецепторов может вносить негативный вклад в развитие двигательных нарушений, возникающих в результате длительной леводопа-терапии. Стимуляция дофаминовых рецепторов ГАМКергическими эфферентными нейронами может усиливать активацию NMDA-рецепторов, которые, в свою очередь, становятся более чувствительными к глутаматергическим кортикостриатным входным сигналам; соответственно, блокаторы NMDA-рецепторов (амантадины) могут усиливать фармакологический моторный эффект леводопы.

**ФК/ФД-моделирование как основа для выработки стратегии проведения терапевтического лекарственного мониторинга леводопы**

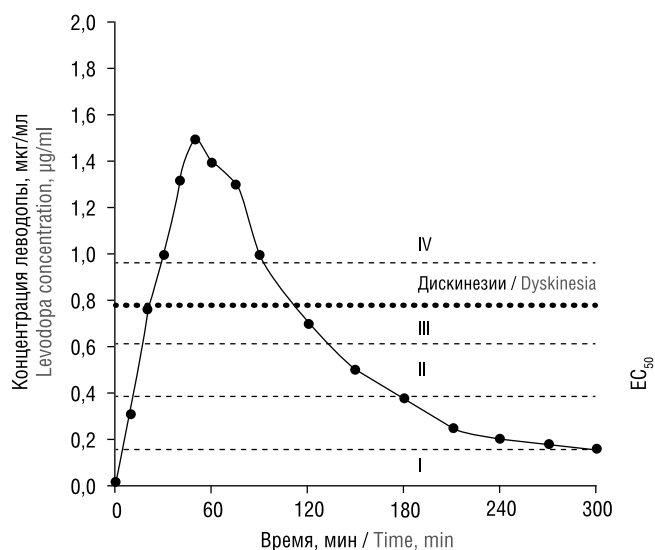
Важным источником информации о фармакологических особенностях леводопы являются исследования в области ФК/ФД-моделирования. В рамках этих исследований оцениваются корреляционные связи между концентрацией лекарственных препаратов в крови/плазме и клиническим ответом с помощью адекватной математической ФД-модели, которая обычно включает линейную или сигмоидальную ( $E_{max}$ ) взаимосвязь между концентрацией и эффектом.

Параметры сигмоидальной модели:

- $E_{max}$  — амплитуда между базовой линией и максимальным эффектом;
- $EC_{50}$  — концентрация, продуцирующая эффект на уровне 50% от  $E_{max}$ , которая может быть интерпретирована как таргетная концентрация, необходимая для достижения клинически значимого эффекта;
- коэффициент Хилла — безразмерная величина, которая отражает крутизну сигмоидальной кривой и в предельном выражении приближается к максимальному тангенсу наклона кривой.

В исследовании М. Contin и соавт. [20], посвящённом ФК/ФД-моделированию параметров леводопы, у больных БП измерялась концентрация леводопы, проводился пальцевой теппинг-тест и оценивалась частота дискинезий: было показано, что ФК леводопы в крови не претерпевает существенных изменений в процессе прогрессирования заболевания. В то же время продолжительность двигательного ответа существенно укорачивалась у пациентов на поздних стадиях заболевания, в то время как продолжительность дискинезии претерпевала минимальные изменения по мере прогрессирования заболевания и не зависела от того, на какой стадии, согласно функциональной шкале Хён-Яра, находился пациент. Медианная эффективная концентрация ( $EC_{50}$ ) повышалась на более поздних клинических стадиях, от медианы 0,2 мкг/мл у пациентов на стадии I по шкале Хён-Яра до 0,9 мкг/мл у пациентов на стадии IV (рис. 3), в то время как амплитуда максимального эффекта не претерпевала существенных изменений.

По мере прогрессирования заболевания терапевтический индекс леводопы существенно сужается. В этом случае снижение дозы леводопы действительно может помочь уменьшить длительность дискинезии, но только за счёт неприемлемого укорочения терапевтического эффекта. Более



**Рис. 3.** Средний концентрационный профиль леводопы в плазме крови. Профиль наложен на различные концентрационные «пороги» леводопы (медианные значения  $EC_{50}$ ), ассоциированные с наступлением прямого фармакологического эффекта препарата либо с наступлением леводопа-индуцированных дискинезий у пациентов, сгруппированных по стадиям I–IV БП согласно шкале Хён-Яра [20].

**Fig. 3.** The mean concentration profile for plasma levodopa.

The profile is superimposed on various levodopa concentration "thresholds" (median  $EC_{50}$  values) associated with the onset of the drug's direct pharmacological effect or with the onset of levodopa-induced dyskinesia in patients grouped according to PD stages 1–4 on the Hoehn and Yahr Scale [20].

позднее исследование в области ФК/ФД-моделирования показало, что по мере прогрессирования БП существенные изменения претерпевает наклон кривой концентрация–эффект (коэффициент Хилла), который постепенно становится значительно круче, а также имеет место сдвиг этой кривой вправо. Это говорит о снижении эффективности препарата по отношению к нигростриарной системе. В целом, результаты исследований по ФК/ФД-моделированию свидетельствуют о том, что существует тесная взаимосвязь между концентрациями леводопы в плазме и двигательной реакцией (но только в случае, когда достигается равновесная концентрация леводопы в эффекторной зоне). Это означает, что именно ФК-профиль леводопы в плазме крови является основным предиктором терапевтического эффекта. ФК/ФД-моделирование может помочь в подборе дозового режима, благоприятного для формирования оптимального ФК-профиля леводопы.

Данные ФК/ФД-моделирования имеют важный практический клинический выход: увеличение крутизны кривой концентрация–эффект и укорочение полупериода уравнивания обуславливают более внезапное «включение», более резкое «выключение» моторного ответа после перорального приёма леводопы и укорочение моторного ответа в целом, что частично объясняет феномен «истощения дозы». Более того, возрастание  $EC_{50}$  по мере развития болезни свидетельствует о том, что стандартная доза может поддерживать пороговую терапевтическую концентрацию только в течение довольно короткого периода времени, что тоже вносит вклад в укорочение эффекта. Уменьшение эффектов леводопы может быть связано с задержкой абсорбции или нерегулярным паттерном абсорбции леводопы. Медленный подъём кон-

центрации леводопы в плазме пролонгирует период низких и субтерапевтических концентраций. Одновременный мониторинг концентраций леводопы в плазме и клинического эффекта может оказать существенную помощь в раскрытии причины, лежащей в основе флуктуаций противопаркинсонического эффекта, которые нередко представляются непредсказуемыми и мало прогнозируемыми. Такой комбинированный подход позволяет более рационально планировать адекватную противопаркинсоническую терапию.

Терапевтический ответ на леводопа-терапию со временем усложняется, появляются различные дискинезии, которые могут быть связаны как с пиковыми значениями концентрации леводопы, так и с низкими, субтерапевтическими концентрациями. Распознавание различных паттернов дискинезий, часто сосуществующих внутри каждого цикла дозирования, может быть весьма сложным с клинической точки зрения, и здесь ФК/ФД-мониторинг может быть весьма ценным.

В частности, в исследовании J.I. Sage и соавт. была доказана полезность мониторинга концентраций леводопы для дифференцировки леводопа-индуцированных хореоформных гиперкинезов [21]. Авторы обнаружили следующие паттерны леводопа-ассоциированных гиперкинезов:

- хорея, вызванная недостаточным уровнем леводопы в крови;
- хорея, обусловленная двухфазной абсорбцией леводопы;
- хореические гиперкинезы, связанные либо с быстрым, либо с медленным поглощением леводопы;
- дискинезии из-за длительного поглощения леводопы, характерные для препаратов с замедленным высвобождением.

Необходимо дополнительно проводить ФК-исследование для выявления нетипичных паттернов концентрации леводопы в плазме крови, которые могут быть улучшены посредством индивидуализации режима дозирования.

### Терапевтический лекарственный мониторинг уровня леводопы в плазме как связующее звено между ФК и ФД при БП

Традиционно лекарственный мониторинг понимается как способ снижения межиндивидуальной вариации ФК-параметров с целью достижения лучшего клинического результата, а также минимизации токсичности. Может ли лекарственный мониторинг леводопы способствовать достижению подобных целей при БП? Данные по этому вопросу весьма противоречивы [21–25]. В настоящее время понятно, что БП неуклонно прогрессирует не только с клинической и фармакодинамической точки зрения, но и с позиций ФК. В то время как ФК в крови сохраняет свои характеристики и не демонстрирует значимой межиндивидуальной вариабельности по ходу развития заболевания, в центральной нервной системе происходят существенные изменения, поскольку характеристики депонирования и высвобождения дофамина серьезно нарушаются. На ранней стадии заболевания не удаётся продемонстрировать взаимосвязь между измеренным уровнем концентрации леводопы в плазме и противопаркинсоническим эффектом, в то время как подобная корреляция чётко прослеживается на поздней стадии заболевания (рис. 4). Кроме того, на более продвинутой стадии заболевания начинают проявляться выраженные побочные эффекты леводопа-терапии.

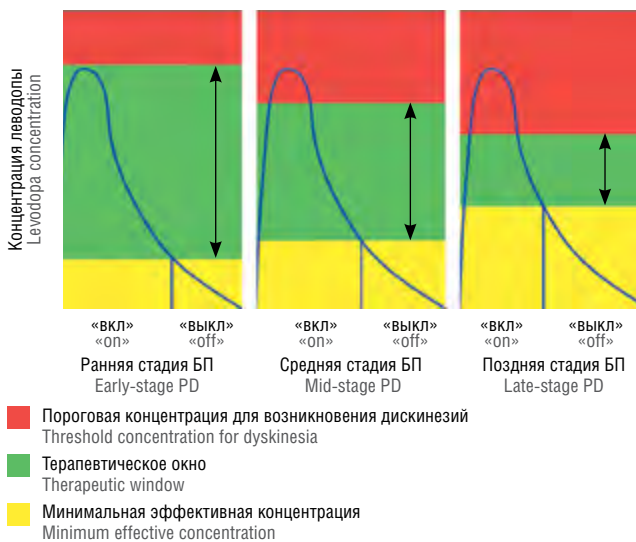


Рис. 4. Сужение терапевтического окна по мере прогрессирования БП.

Fig. 4. Narrowing of the therapeutic window as PD progresses.

Изменения концентрации леводопы в крови вызывают значимый противопаркинсонический ответ, который, однако, при этом легко трансформируется в моторные осложнения терапии, что говорит о драматическом сужении терапевтического окна.

С другой стороны, можно предполагать существование определённого диапазона концентраций препарата в крови, ответственного за получение приемлемого клинического эффекта, что позволяет избежать нежелательных побочных эффектов. Однако исследования, касающиеся терапевтического коридора леводопы, были проведены давно, и их результаты весьма противоречивы. Так, минимальная эффективная терапевтическая концентрация леводопы, согласно этим данным, варьирует в диапазоне 0,6–2,4 мкг/мл.

Это может быть связано с особенностями методов, используемых для оценки клинической эффективности или для измерения концентрации в крови леводопы и ее метаболита 3-О-метил-ДОФА (3-ОМД). Интересно, что все исследования, в которых определяли уровень 3-ОМД, продемонстрировали, что концентрация этого метаболита особенно высока у пациентов, принимавших пролонгированные формы с контролируемым высвобождением леводопы. Хорошо известно, что 3-ОМД является антагонистом эффектов леводопы, возможно, на уровне конкуренции за белок-транспортёр LNAA, отвечающий за перенос леводопы через гематоэнцефалический барьер. Однако концентрация больших нейтральных аминокислот в человеческой крови настолько высока, что на их фоне влияние 3-ОМД, находящегося в крови в несоизмеримо меньшей концентрации, будет ничтожным. Тем не менее данные исследования M. Furlanut и соавт. [26] свидетельствуют в пользу того, что антагонизм леводопы и 3-ОМД на уровне транспортёра больших нейтральных аминокислот всё же стоит учитывать. С помощью модифицированного уравнения Диксона (которое применялось для описания взаимосвязи между концентрациями леводопы и 3-ОМД) и пальцевого тэппинг-теста у 16 пациентов, получающих леводопу с пролонгированным высвобождением в комбинации с карбидопой, был продемонстрирован эффект 3-ОМД, проти-

воположный эффекту леводопы. Результат тэппинг-теста напрямую коррелировал с уровнем леводопы и имел обратную корреляцию с концентрацией 3-ОМД.

С этой точки зрения может быть постулирован альтернативный подход к лекарственному мониторингу концентрации леводопы в крови. Пациенты с низким уровнем 3-ОМД, по всей видимости, будут лучшими респондерами по сравнению с теми, кто имеет высокий уровень 3-ОМД в крови. Позднее такой комплексный ФК/ФД-подход может быть использован для лучшей интерпретации взаимосвязи между сывороточной концентрацией леводопы и её фармакологическим эффектом. Результаты ряда исследований, проводимых у «стабильных» пациентов и у пациентов с флуктуациями, демонстрируют, что  $EC_{50}$  выше у пациентов с флуктуациями (особенно в сравнении с теми больными, кто получал препараты леводопы с контролируемым высвобождением). Крутизна кривой взаимосвязи концентрация–эффект (коэффициент Хилла) была выше у «флуктуирующих» пациентов, а равновесный период полувыведения леводопы был короче. Эти модификации являются отражением прогрессирования заболевания (снижение или полное прекращение синтеза и депонирования дофамина). С точки зрения патофизиологии данный подход полезен для интерпретации клинической картины у пациентов, но с практической точки зрения он не позволяет понять, какова реальная концентрация препарата в головном мозге.

### Современные фармацевтические технологии, направленные на улучшение ФК-характеристик леводопа-содержащих препаратов

В настоящее время на рынок вышел целый ряд лекарственных форм леводопы с улучшенными ФК-свойствами [27, 28].

**Паркона (Parcopa®).** Эта лекарственная форма основана на технологии Rapi-Tab™ («Schwarz Pharma»). Главным преимуществом данной пероральной лекарственной формы является возможность приёма препарата без использования воды для запивания. Препарат помещается на язык, рассасывается и затем проглатывается. Оба компонента препарата (леводопа и карбидопа) всасываются в проксимальном отделе тонкого кишечника. В ФК-исследовании данный препарат продемонстрировал более быстрое время достижения максимальной концентрации даже по сравнению с лекарственными формами с немедленным высвобождением, однако в рандомизированном двойном слепом исследовании не удалось продемонстрировать более быстрое наступление клинического эффекта [29, 30].

**Сталево (Stalevo®).** Оригинальным подходом, влияющим не на стадию абсорбции, а на стадию метаболизма леводопы, является добавление к стандартной комбинации леводопа/карбидопа ингибитора фермента катехол-О-метилтрансферазы, метаболизирующего леводопу до 3-ОМД. В ретроспективном объединённом анализе четырёх исследований фазы III [31, 32] у более чем 800 пациентов с БП, испытывающих истощение дозы леводопы, авторы обнаружили, что добавление энтакапона сокращало ежедневное время «выключения» и увеличивало ежедневное время «включения» на 0,8 ч по сравнению с плацебо и исходным состоянием [33]. На основании этого был разработан препарат Сталево («Orion Pharma»), в котором для упрощения дозирования карбидопа, леводопа и энтакапона



были объединены в одну таблетку. Добавление энтакапона увеличивает максимальные значения сывороточной концентрации ( $C_{max}$ ), время её достижения ( $T_{max}$ ) и AUC для леводопы. Однако в рандомизированном исследовании STRIDE-PD [34] с участием 747 пациентов было показано, что применение препарата Сталево 25/100/200 (4 раза в сутки) не даёт существенных преимуществ в сравнении с эквивалентным аналогом, не содержащим энтакапона. Более того, у пациентов, принимавших Сталево, чаще и быстрее возникали дискинезии. В итоге авторы исследования пришли к выводу о том, что назначение Сталево не обеспечивает постоянной дофаминергической стимуляции [34]. В то же время у пациентов, не склонных к дискинезиям, препарат Сталево всё же увеличивал  $C_{max}$  леводопы и уменьшал частоту и амплитуду (глубину) спадов её концентрации на протяжении суток [35].

**Rytary (Rytary®).** Оригинальное решение было применено при создании такой лекарственной формы леводопы/карбидопы, как препарат Ритари («Imrax Pharmaceuticals»). Данный препарат объединяет в своем ФК-профиле комбинацию свойств препаратов с немедленным и пролонгированным высвобождением. Препарат Ритари состоит из гранул карбидопы и леводопы различных размеров и физико-химических свойств, в результате чего гранулы растворяются в желудочно-кишечном тракте с разной скоростью [36]. Цель создания такой лекарственной формы состоит в том, чтобы обеспечить быстрое достижение терапевтических концентраций леводопы в крови пациента с сохранением их оптимальных значений в течение достаточно длительного времени — до 6 ч и дольше [37]. Этот механизм должен позволять обходить ограничения по абсорбции леводопы, связанные с нарушениями скорости эвакуации содержимого желудка, потому что небольшие количества гранул постоянно высвобождают леводопу и карбидопу по мере их растворения. Действительно, исследования фазы II продемонстрировали, что во время терапии препаратом Ритари по сравнению с препаратом леводопы/карбидопы с немедленным высвобождением  $C_{max}$  достигалась быстрее, а период, в течение которого концентрации леводопы в плазме оставались выше 50%  $C_{max}$ , был значительно больше (4 ч против 1,4 ч), причём со значительно меньшим индексом флуктуации у Ритари [38]. Недавнее ФК-исследование у здоровых людей продемонстрировало, что относительная биодоступность леводопы при применении Ритари была выше, чем у аналога с немедленным высвобождением (на 20%), и более чем на 28% превышала биодоступность пролонгированного препарата леводопы. В настоящее время наиболее характерным преимуществом Ритари считается обеспечение большей продолжительности действия каждой отдельной дозы леводопы, что позволяет сглаживать моторные флуктуации; однако ещё предстоит провести более долгосрочное исследование по изучению времени начала дискинезий или моторных флуктуаций на фоне приёма Ритари.

**Duodopa (Duodopa®).** Ещё одним путём преодоления проблем, связанных с нарушениями эвакуации содержимого кишечника и прочих нарушениями абсорбции, стало внедрение инвазивных технологий доставки леводопа-содержащего геля — через гастростому непосредственно в тощую кишку. Наибольшее распространение получил препарат Дуодопа («AbbVie») — интестинальный гель леводопы/карбидопы, в состав которого входит карбоксиметилцеллюлоза; он поставляется в форме стандартизованных кас-

сет и вводится через переносную инфузионную систему со специальной помпой, подключённой к чрескожной эндоскопической гастростомической трубке [39]. Конец трубки находится в проксимальном отделе тонкого кишечника, который является основным местом абсорбции леводопы, что позволяет избежать проблем абсорбции, связанных с нарушением моторики желудка. Пациенты в течение дня носят нательную сумку или ремень, в котором находится помпа и кассеты. Состав вводят в течение 16 ч в день, обычно в часы бодрствования, хотя некоторым пациентам может быть полезно и 24-часовое введение.

Данная лекарственная форма продемонстрировала ряд преимуществ в сравнении со стандартными формами леводопы, что выразилось в увеличении времени «включения», снижении случаев дискинезий и значительном снижении суммы баллов по моторной части шкалы UPDRS [40]. Серьёзные нежелательные явления, связанные с применением Дуодопы, — это преимущественно местные инфекционно-воспалительные осложнения.

На стадии разработки также находится препарат TRIGEL («LobSor Pharmaceuticals»), который представляет собой кишечный гелевый состав в виде комбинации карбидопы, леводопы и энтакапона. В настоящее время завершено одноцентровое открытое рандомизированное перекрёстное исследование TRIGEL с оценкой показателя AUC для леводопы в сравнении с обычным интестинальным гелем леводопы/карбидопы: показано, что применение этой комбинации хорошо переносится пациентами и позволяет снизить дозировку леводопы более чем на 20% без потери фармакологического эффекта [41].

### **Иновационные лекарственные формы леводопы, находящиеся на стадии разработки**

Основные усилия фармакологов при разработке новых пероральных лекарственных форм леводопы связаны преимущественно с оптимизацией процесса абсорбции данного лекарственного вещества [27]. Здесь можно выделить два основных направления. В одном случае при создании новой лекарственной формы леводопы разработчики стараются повлиять на абсорбцию путём создания различных оригинальных лекарственных носителей и вспомогательных веществ, преимущественно полимерной природы. Во втором интерес разработчиков направлен преимущественно на создание химически модифицированных форм леводопы — так называемых пролекарств, обладающих улучшенной способностью к абсорбции за счёт своих химических свойств.

К первой категории можно отнести разработку израильской компании «IntecPharma Ltd.» — препарат AP09004, в котором применена оригинальная технология «Accordion Pill™»: активный фармацевтический ингредиент наносит на многослойные полимерные пленки, которые затем упаковываются в форме гармошки и помещаются в капсулу стандартного размера [42]. После высвобождения в желудке слои разворачиваются, что ведёт к увеличению фазы абсорбции леводопы/карбидопы в течение длительного периода. Это должно повысить эффективность и безопасность при одновременном сокращении частоты введения препарата. AP09004 представляет собой состав, содержащий как компоненты немедленного высвобождения активных ингредиентов, так и элементы с пролонгированным

высвобождением. Препарат прошёл клинические испытания фазы II в открытом двустороннем рандомизированном перекрёстном исследовании у пациентов с БП с двигательными флюктуациями [43], в котором он по сравнению со стандартной лекарственной формой леводопы/карбидопы продемонстрировал более стабильные уровни леводопы в плазме крови с выраженным уменьшением амплитуды колебаний, а также более высокие концентрационные значения в плазме крови перед утренним приемом препарата. В настоящее время планируются испытания фазы III.

Схожую направленность имеет и разработка компании «Depomed Inc.» под названием Ascifo™, в которой используется технология набухающих полимеров, направленная на увеличение удерживания леводопы/карбидопы в желудке, что позволяет контролировать высвобождение и более непрерывно поставлять вещества в желудочно-кишечный тракт, удлинняя фазу всасывания. Препарат DM-1992 представляет собой двуслойную лекарственную форму леводопы/карбидопы с наружным слоем с немедленным высвобождением, под которым располагается «гастроретентивное» ядро с пролонгированным высвобождением [44]. По сравнению с обычными пролонгированными формами леводопы гастроретентивный состав DM-1992 продемонстрировал более стабильную концентрацию леводопы в плазме и лучшую фармакодинамику при меньшей частоте приема. В фазе II клинических испытаний DM-1992 более чем вдвое превосходил стандартный пролонгированный вариант леводопы/карбидопы в отношении уменьшения периода «выключения» у пациентов с БП. Кроме того, при применении DM-1992 была выше утренняя сывороточная концентрация леводопы (перед первой утренней дозой), что коррелировало с улучшением двигательной функции.

Направление, связанное с созданием пролекарств, представлено такими соединениями, как XP21279 и метилированная форма леводопы (мелеводопа). Препарат XP21279 («XenoPort, Inc.») представляет собой леводопа-содержащее пролекарство, аффинное по отношению к протон-зависимым белкам — транспортерам нутриентов, благодаря чему оно способно переноситься через стенки кишечника путём активного транспорта [45]. После абсорбции посредством активного транспорта пролекарство быстро расщепляется неспецифическими карбоксилэстеразами до активного соединения (леводопы) и нетоксичного фрагмента пролекарства, которое безопасно для людей. XP21279 прошёл фазу II клинических испытаний в виде двуслойной таблетки с замедленным высвобождением лекарственных ингредиентов. В ФК-исследовании XP21279 продемонстрировал меньший размах суточных колебаний концентрации леводопы в крови, что, однако, не отразилось на продолжительности периода «выключения» у больных БП по сравнению со стандартной формой леводопы/карбидопы. Применительно к леводопа эта технология потенциально может иметь ограничения, связанные с нарушением кишечной абсорбции, обусловленным конкуренцией с пищевыми белками.

Метилвый эфир леводопы (мелеводопа) (Vernalis, «Chiesi Farmaceutici SpA») обладает улучшенными физико-химическими характеристиками, позволяющими более эффективно преодолевать эпителий кишечника путём пассивной диффузии. Данное вещество синтезируется за счёт этерификации карбоксильной части леводопы [46] и растворяется примерно в 250 раз лучше, чем леводопа [47]. Препарат

демонстрирует более быстрое начало клинического эффекта, чем обычная леводопа, что объясняется более высокой скоростью абсорбции [48]. Однако рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование быстрорастворимых таблеток мелеводопы в комбинации с карбидопой не показало статистически значимого сокращения времени «выключения» у пациентов с БП [46], что ставит вопрос о целесообразности дальнейших исследований в этой области. Потенциальные преимущества обсуждаемой лекарственной формы леводопы остаются неясными, но одно открытое исследование показало большую пользу у пациентов с феноменом «отсроченного включения» [49].

Пероральное введение леводопы связано с проблемами, из-за которых трудно избежать импульсной стимуляции дофаминовых рецепторов. В этой связи разрабатываются лекарственные формы с альтернативными путями введения препарата, в частности подкожные и трансдермальные лекарственные формы леводопы (ND0612/ND0612L), а также ингаляционная леводопа (CVT-301).

Жидкая форма карбидопы и леводопы, вводимая с помощью подкожной помпы или пластыря (ND0612, «NeuroDerm Ltd»), находится на стадии клинической разработки. Этот состав предполагает непрерывное парентеральное введение препарата, что позволяет избежать проблем на стадии кишечного всасывания и метаболизма леводопы в печени при первом прохождении, что должно повысить биодоступность леводопы. Препарат ND0612 прошёл фазы I и II клинических испытаний, в которых он применялся как в качестве дополнительной терапии по отношению к стандартному пероральному приёму леводопы-содержащих препаратов, так и в качестве монотерапии. Во всех вариантах ND0612 давал более стабильные значения концентраций леводопы в крови и снижал размах колебаний концентрации леводопы. В настоящее время применение ND0612 рассматривается как альтернатива непрерывной подкожной инфузии апоморфина.

Ингаляционная композиция леводопы CVT-301 применяется в виде сухого порошка (аэрозоля), который доставляется напрямую в легкие. Препарат разработан с использованием технологии ARCUS («Acorda Therapeutics») с целью более быстрого всасывания и обеспечения постоянного воздействия леводопы. CVT-301 разрабатывается для быстрого восстановления двигательной функции у пациентов с БП, испытывающих выраженные симптомы «выключения». Результаты клинических исследований фаз I и II на здоровых добровольцах [50] продемонстрировали быстрое дозозависимое увеличение уровня леводопы в плазме крови до терапевтических концентраций, которые достигаются в течение 5 мин после ингаляционного введения. Препарат продемонстрировал меньшую вариабельность концентрации по сравнению с обычными пероральными формами леводопы/карбидопы [51]. В настоящее время проводится фаза III клинических испытаний CVT-301.

Таким образом, в настоящее время разрабатываются лекарственные композиции, направленные на поддержание или восстановление концентраций леводопы в плазме, чтобы сгладить клинический эффект и минимизировать нежелательные лекарственные реакции, однако необходимы дальнейшие тщательно спланированные клинические исследования для оценки сравнительной эффективности и потенциальных преимуществ инновационных методов лечения.

## Заключение

Несмотря на то, что значимость классических подходов лекарственного мониторинга до сих пор трудно поддаётся оценке, мониторинг концентрации леводопы в крови, несомненно, способен внести положительный вклад в решение сложных ФК-проблем, помочь в распознавании межлекарственных взаимодействий и создании новых лекарственных форм с контролируемым высвобождением леводопы. Более того, лекарственный мониторинг леводопы может быть полезен для дифференцирования различных дискинезий, вызванных низким либо высоким уровнем леводопы в крови, а также для поддержания уровня леводопы в плазме на стабильном уровне у пациентов, принимающих наименьшую эффективную дозу с целью снижения мотор-

ных флуктуаций [19]. Поддержание минимальной эффективной концентрации леводопы в крови на протяжении I стадии заболевания по шкале Хён–Яра с помощью методов ТЛМ, возможно, позволит сохранить большее количество функционально активных дофаминергических нейронов в чёрной субстанции и оказать влияние на течение болезни. Важно помнить об антагонизме 3-ОМД и леводопы на уровне формирования фармакологического ответа, поскольку пациенты с высоким уровнем 3-ОМД могут быть менее восприимчивы к лечению. В этой связи представляется целесообразным одновременный мониторинг леводопы и 3-ОМД. ТЛМ-подход для леводопы может также сыграть важную роль в постмаркетинговом изучении ФК инновационных лекарственных форм и композиций, позволяя тем самым усовершенствовать их терапевтические характеристики.

## Список источников / References

1. Tysnes O.B., Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2017; 124(8): 901–905. DOI: 10.1007/s00702-017-1686-y. PMID: 28150045.
2. Deleu D., Northway M.G., Hanssens Y. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinetics.* 2002; 41(4): 261–309. DOI: 10.2165/00003088-200241040-00003. PMID: 11978145.
3. Hornykiewicz O. A brief history of levodopa. *J Neurol.* 2010; 257(2): 249–252. DOI: 10.1007/s00415-010-5741-y. PMID: 21080185.
4. Kaakkola S., Männistö P., Nissinen E. et al. The effect of an increased ratio of carbidopa to levodopa on the pharmacokinetics of levodopa. *Acta Neurol Scand.* 1985; 72(4): 385–391. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1985.tb00888.x. PMID: 4082903.
5. Nutt J.G., Woodward W.R., Anderson J.L. The effect of carbidopa on the pharmacokinetics of intravenously administered levodopa: the mechanism of action in the treatment of parkinsonism. *Ann Neurol.* 1985; 18(5): 537–543. DOI: 10.1002/ana.410180505. PMID: 4073849.
6. Durso R., Evans J.E., Josephs E. et al. Variable absorption of carbidopa affects both peripheral and central levodopa metabolism. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40(8): 854–860. DOI: 10.1177/00912700022009585. PMID: 10934669.
7. Pincus J.H., Barry K.M. Plasma levels of amino acids correlate with motor fluctuations in parkinsonism. *Arch Neurol.* 1987; 44(10): 1006–1009. DOI: 10.1001/archneur.1987.00520220012007. PMID: 3632370.
8. Frankel J., Kempster P., Bovingdon M. et al. The effects of oral protein on the absorption of intraduodenal levodopa and motor performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989; 52(9): 1063–1067. DOI: 10.1136/jnnp.52.9.1063. PMID: 2795076.
9. Alexander G.M., Schwartzman R.J., Grothusen J.R., Gordon S.W. Effect of plasma levels of large neutral amino acids and degree of parkinsonism on the blood-to-brain transport of levodopa in naive and MPTP parkinsonian monkeys. *Neurology.* 1994; 44(8): 1491–1499. DOI: 10.1212/wnl.44.8.1491. PMID: 8058155.
10. Sheard J.M., Ash S., Silburn P.A., Kerr G.K. Nutritional status in Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation surgery: a pilot study. *J Nutrition Health & Aging.* 2013; 17(2): 148–151. DOI: 10.1007/s12603-012-0386-4. PMID: 23364493.
11. Lee E.S., Chen H., King J., Charlton C. The role of 3-O-methyldopa in the side effects of L-dopa. *Neurochem Res.* 2008; 33(3): 401–411. DOI: 10.1007/s11064-007-9442-6. PMID: 17713853.
12. Müller T., Mohr J.D. Long-term management of Parkinson's disease using levodopa combinations. *Exp Opin Pharmacother.* 2018; 19(9): 1003–1011. DOI: 10.1080/14656566.2018.1484108. PMID: 29913079.
13. Ganther S.T., Nutt J.G., Woodward W.R. Peripheral pharmacokinetics of levodopa in untreated, stable, and fluctuating parkinsonian patients. *Neurology.* 1987; 37(6): 940–950. DOI: 10.1212/wnl.37.6.940. PMID: 3587644.
14. Chase T., Mouradian M., Fabbri G., Juncos J. Pathogenetic studies of motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 1988; 27: 3–10. DOI: 10.1007/978-3-7091-8954-2\_1. PMID: 3042912.
15. Olanow C.W., Gauger L.L., Cedarbaum J.M. Temporal relationships between plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of levodopa and clinical effect in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1991; 29(5): 556–559. DOI: 10.1002/ana.410290516. PMID: 1859185.
16. Andersen A.D., Blaabjerg M., Binzer M. et al. Cerebrospinal fluid levels of catecholamines and its metabolites in Parkinson's disease: effect of L-DOPA treatment and changes in levodopa-induced dyskinesia. *J Neurochem.* 2017; 141(4): 614–625. DOI: 10.1111/jnc.13997. PMID: 28244186.
17. Nutt J.G., Woodward W.R., Ganther S.T., Merrick D. 3-O-Methyldopa and the response to levodopa in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1987; 21(6): 584–588. DOI: 10.1002/ana.410210610. PMID: 3606046.
18. Tohgi H., Abe T., Takahashi S. et al. Alterations in the concentration of serotonergic and dopaminergic substances in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease, and their changes after L-dopa administration. *Neurosci Lett.* 1993; 159(1): 135–138. DOI: 10.1016/0304-3940(93)90817-5. PMID: 7505410.
19. Koller W.C., Pahwa R. Treating motor fluctuations with controlled-release levodopa preparations. *Neurology.* 1994; 44 (7 Suppl. 6): S23–S28. PMID: 8047257.
20. Contin M., Riva R., Martinelli P. et al. Levodopa therapy monitoring in patients with Parkinson disease: a kinetic–dynamic approach. *Ther Drug Monitor.* 2001; 23(6): 621–629. DOI: 10.1097/00007691-200112000-00005. PMID: 11802094.
21. Sage J.I., Mark M.H., McHale D.M. et al. Benefits of monitoring plasma levodopa in Parkinson's disease patients with drug-induced chorea. *Ann Neurol.* 1991; 29(6): 623–628. DOI: 10.1002/ana.410290609. PMID: 1892365.
22. Benetello P., Furlanut M., Zara G. et al. Plasma levels of levodopa and its main metabolites in parkinsonian patients after conventional and controlled-release levodopa-carbidopa associations. *Eur Neurol.* 1993; 33(1): 69–73. DOI: 10.1159/000116905. PMID: 8440292.
23. Muentner M., Tyce G. L-dopa therapy of Parkinson's disease: plasma L-dopa concentration, therapeutic response, and side effects. *Mayo Clinic Proc.* 1971; 46(4): 231–239. PMID: 5573818.
24. Pilling J., Baker J., Iversen L. et al. Plasma concentrations of L-dopa and 3-methoxydopa and improvement in clinical ratings and motor performance in patients with Parkinsonism treated with L-dopa alone or in combination with amantadine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1975; 38(2): 129–135. DOI: 10.1136/jnnp.38.2.129. PMID: 1097598.
25. Rinne U., Sonninen V., Siirtola T. Plasma concentration of levodopa in patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1973; 10(5): 301–310. DOI: 10.1159/000114285. PMID: 4789106.
26. Furlanut M., Furlanut Jr.M., Benetello P. Monitoring of L-dopa concentrations in Parkinson's disease. *Pharmacol Res.* 2001; 43(5):423–427. DOI: 10.1006/phrs.2001.0819. PMID: 11394933.
27. Jimenez-Shahed J. A review of current and novel levodopa formulations for the treatment of Parkinson's disease. *Ther Deliv.* 2016; 7(3): 179–191. DOI: 10.4155/tde.15.96. PMID: 26893250.
28. Yeh K., August T., Bush D. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies. *Neurology.* 1989; 39 (11 Suppl. 2): 25–38. PMID: 2685649.
29. Gauthier S., Amyot D. Sustained release antiparkinson agents: controlled release levodopa. *Can J Neurol Sci.* 1992; 19(S1): 153–155. PMID: 1571861.
30. Nausieda P.A., Pfeiffer R.F., Tagliati M. et al. A multicenter, open-label, sequential study comparing preferences for carbidopa-levodopa orally disintegrating tablets and conventional tablets in subjects with Parkinson's disease. *Clin Ther.* 2005; 27(1): 58–63. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.01.004. PMID: 15763606.
31. Brooks D.J., Sagar H., Group U-IES. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74(8): 1071–1079. DOI: 10.1136/jnnp.74.8.1071. PMID: 12876237.
32. Poewe W., Deuschl G., Gordin A. et al. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celemen study). *Acta Neurol Scand.* 2002; 105(4): 245–255. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2002.10174.x. PMID: 11939936.

33. Kuoppamäki M., Vahteristo M., Ellmén J., Kiebertz K. Pooled analysis of phase III with entacapone in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2014; 130(4): 239–247. DOI: 10.1111/ane.12278. PMID: 25186800.
34. Stocchi F., Rascol O., Kiebertz K. et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE PD study. *Ann Neurol.* 2010; 68(1): 18–27. DOI: 10.1002/ana.22060. PMID: 20582993.
35. Muhlack S., Herrmann L., Salmen S., Müller T. Fewer fluctuations, higher maximum concentration and better motor response of levodopa with catechol-O-methyltransferase inhibition. *J Neural Transm.* 2014; 121(11): 1357–1366. DOI: 10.1007/s00702-014-1213-3. PMID: 24770794.
36. Hauser R.A., Hsu A., Kell S. et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12(4): 346–356. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70025-5. PMID: 23485610.
37. Pahwa R., Lyons K.E., Hauser R.A. et al. Randomized trial of IPX066, carbidopa/levodopa extended release, in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20(2): 142–148. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.08.017. PMID: 24055014.
38. Hauser R.A., Ellenbogen A.L., Metman L.V. et al. Crossover comparison of IPX066 and a standard levodopa formulation in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26(12): 2246–2252. DOI: 10.1002/mds.23861. PMID: 21755537.
39. Fernandez H., Odin P. Levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27(5): 907–919. DOI: 10.1185/03007995.2011.560146. PMID: 21351823.
40. Nyholm D., Remahl A.N., Dizdar N. et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 64(2): 216–223. DOI: 10.1212/01.WNL.0000149637.70961.4C. PMID: 15668416.
41. Senek M., Nielsen E.I., Nyholm D. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: A randomized crossover study. *Mov Disord.* 2017; 32(2): 283–286. DOI: 10.1002/mds.26855. PMID: 27987231.
42. Poewe W., Antonini A. Novel formulations and modes of delivery of levodopa. *Mov Disord.* 2015; 30(1): 114–120. DOI: 10.1002/mds.26078. PMID: 25476691.
43. LeWitt P.A., Friedman H., Giladi N. et al. Accordion pill carbidopa/levodopa for improved treatment of advanced Parkinson's disease symptoms. *Mov Disord.* 2012; 27 (Suppl. 1): S408.
44. Verhagen M.L., Stover N., Chen C. et al. Gastroretentive carbidopa/levodopa, DM-1992, for the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(9): 1222–1228. DOI: 10.1002/mds.26219. PMID: 25847690.
45. LeWitt P.A., Ellenbogen A., Chen D. et al. Actively transported levodopa prodrug XP21279: a study in patients with Parkinson disease who experience motor fluctuations. *Clin Neuropharmacol.* 2012; 35(3): 103–110. DOI: 10.1097/WNF.0b013e31824e4d7d. PMID: 22406623.
46. Stocchi F., Zappia M., Dall'Armi V. et al. Melevodopa/carbidopa effervescent formulation in the treatment of motor fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25(12): 1881–1887. DOI: 10.1002/mds.23206. PMID: 20669296.
47. Stocchi F., Vacca L., Grassini P. et al. L-dopa pharmacokinetic profile with effervescent melevodopa/carbidopa versus standard-release levodopa/carbidopa tablets in Parkinson's disease: a randomised study. *Parkinson's Dis.* 2015; 2015: 369465. DOI: 10.1155/2015/369465. PMID: 26171276.
48. Stocchi F., Barbato L., Bramante L. et al. The clinical efficacy of a single afternoon dose of levodopa methyl ester: a double-blind cross-over study versus placebo. *Funct Neurol.* 1994; 9(5): 259–264. PMID: 7750809.
49. Bosco D., Plastino M., Bosco F. et al. Daily motor performance after switching levodopa to melevodopa: an open-label on advanced Parkinson's disease with «delayed-on» and/or «wearing-off». *Minerva Med.* 2011; 102(2): 125–132. PMID: 21483399.
50. LeWitt P.A., Hauser R.A., Pahwa R. et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019; 18(2): 145–154. DOI: 10.1016/s1474-4422(18)30405-8. PMID: 30663606.
51. Freed M., Grosset D., Worth P. et al. Rapid levodopa augmentation following inhaled CVT-301 results in rapid improvement in motor response when administered to PD patients in the off state (S7.007). *AAN Enterprises.* 2014.

## Информация об авторах

**Абаимов Денис Александрович** — к.б.н., с.н.с. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической и лабораторной диагностикой ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6888-3223>

**Федотова Екатерина Юрьевна** — д.м.н., зав. 5-м неврологическим отделением ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

**Полежаук Всеволод Владимирович** — к.м.н., с.н.с. 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7986-1430>

**Андреев Максим Николаевич** — аспирант 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3718-6238>

**Трифонов Оксана Петровна** — к.б.н., с.н.с. лаб. масс-спектрометрической метаболомной диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5803-2529>

**Лохов Петр Генриевич** — д.б.н., зав. лаб. масс-спектрометрической метаболомной диагностики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», <https://orcid.org/0000-0002-0730-1725>

**Иллариошкин Сергей Николаевич** — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, заместитель директора ФГБНУ НЦН по научной работе, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

**Denis A. Abaimov** — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics with clinical and laboratory diagnostics, Research center of neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6888-3223>

**Ekaterina Yu. Fedotova** — D. Sci. (Med.), Head, 5th Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

**Vsevolod V. Poleshchuk** — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 5th Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7986-1430>

**Maksim N. Andreev** — postgraduate student, 5th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3718-6238>

**Oxana P. Trifonova** — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of mass spectrometry-based metabolomic diagnostics, Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5803-2529>

**Petr G. Lohov** — D. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of mass spectrometry-based metabolomic diagnostics, Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0730-1725>

**Sergey N. Illarioshkin** — D. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

# Стимуляция крылонёбного ганглия при рефрактерной кластерной головной боли: клинический случай и обзор литературы

В.М. Джафаров, А.Б. Дмитриев, Г.И. Мойсак, Д.А. Рзаев

ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии», Новосибирск, Россия

*Кластерная головная боль характеризуется крайне выраженной интенсивностью боли среди других видов цефалгий. Около 10–20% пациентов не отмечают эффекта от консервативной терапии. Научные поиски в этой области способствовали появлению метода стимуляции крылонёбного ганглия. Авторы представляют современный обзор применения данного метода, вопросов отбора больных на операцию, показаний к ней, определения её эффективности и риска осложнений. Представлен клинический случай кластерной головной боли, для лечения которой пациентке была имплантирована система стимуляции с динамическим наблюдением в течение 17 мес.*

**Ключевые слова:** кластерная головная боль; пучковая боль; головная боль; нейростимуляция; крылонёбный ганглий; крылонёбный узел

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 132/1. ФГБУ ФЦН.  
E-mail: dzhafarow.vidzhai@mail.ru. Джафаров В.М.

**Для цитирования:** Джафаров В.М., Дмитриев А.Б., Мойсак Г.И., Рзаев Д.А. Стимуляция крылонёбного ганглия при рефрактерной кластерной головной боли: клинический случай и обзор литературы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(2): 83–88.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.10

Поступила 02.12.2019 / Принята в печать 19.02.2021

## Sphenopalatine ganglion stimulation in refractory cluster headache: clinical case and literature review

Vidzhai M. Dzhafarov, Alexander B. Dmitriev, Galina I. Moysak, Jamil A. Rzaev

Federal Center of Neurosurgery, Novosibirsk, Russia

*Cluster headache is characterized by specifically intense pain when compared to other types of headache. About 10–20% of patients report no effect from conservative therapy. Research in this area has led to the use of sphenopalatine ganglion stimulation. The authors provide an up-to-date review of this method, how to select suitable patients, indications for surgery, determining its efficacy, and the risk of complications. The article presents a clinical case of a patient with cluster headache who was implanted with a stimulation system and followed up for 17 months.*

**Keywords:** cluster headache; cluster pain; headache; neurostimulation; sphenopalatine ganglion

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

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

**For correspondence:** 630087, Novosibirsk, Russia, Nemirovicha-Danchenko str., 132/1. Federal Center of Neurosurgery.

E-mail: dzhafarow.vidzhai@mail.ru. Dzhafarov V.M.

**For citation:** Dzhafarov V.M., Dmitriev A.B., Moysak G.I., Rzaev J.A. [Sphenopalatine ganglion stimulation in refractory cluster headache: clinical case and literature review]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 83–88. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.10

Received 02.12.2019 / Accepted 19.02.2021

## Введение

Кластерная головная боль (КГБ) характеризуется крайне выраженной интенсивностью среди других цефалгий. Согласно последнему пересмотру Международной классификации головных болей (2018 г.) заболевание характеризуется ежедневными или почти ежедневными атаками односторонней чрезмерно выраженной периорбитальной боли длительностью до 3 ч. Нередко приступы возникают в ночное время и сопровождаются вегетативными симптомами [1]. Выделяют эпизодическую и хроническую формы, преимущественно отличающиеся по длительности ремиссий [2, 3]. Встречаемость КГБ в России варьирует в пределах 0,3–0,4%, а в мире эта цифра составляет 1–3 человека на 1000 населения [4]. Исследования показывают, что мужчины страдают этой болью в 4,3 раза чаще, чем женщины [3]. Заболевание оказывает негативное влияние на качество жизни и влечёт значительные затраты [5].

Среди методов консервативного лечения приоритетную роль придают инъекционным формам суматриптана и ингаляциям кислорода [6, 7]. Однако существенным ограничением в терапии являются сопутствующие кардиоваскулярные заболевания, а 10–20% пациентов остаются рефрактерными к медикаментозному лечению [8].

Крылонёбный ганглий (КНГ) является большим вегетативным, преимущественно парасимпатическим ганглием, расположенным в одноимённой щели, волокна которого иннервируют структуры лица и оболочки головного мозга. При его возбуждении происходит высвобождение нейротрансмиттеров и вазодилататоров, которые активируют тригеминальные волокна, запуская тем самым механизм тригеминально-автономного рефлекса и появление вегетативной симптоматики. Данные проявления (слезотечение, риноррея, гиперемия глаза, синдром Горнера), помимо чрезмерной интенсивности боли, являются яркой особенностью КГБ. При воздействии на крылонёбный узел, в частности использовании интраназальных форм лидокаина, радиочастотных абляций, облучения гамма-ножом, хирургической резекции ганглия был выявлен положительный эффект, сказывающийся на течении болевого синдрома при КГБ. Большинство этих процедур сопровождаются частично обратимыми или необратимыми побочными эффектами и имеют кратковременный анальгетический эффект, что в последующем может потребовать повторных вмешательств через различные промежутки времени [9].

Учитывая анатомию ганглия и его обширные связи с другими структурами головного мозга, исследователи вновь стали рассматривать его в качестве потенциальной цели вмешательства. Нейростимуляция — относительно новое направление в нейрохирургии, занявшее нишу в области лечения головных болей, благодаря своим преимуществам в полной обратимости эффекта и мини-инвазивности среди других хирургических методов лечения. Последние исследования в области воздействия на КНГ для лечения различных видов головных болей показали убедительные результаты, подтверждающие хороший противоболевой эффект данного метода. Стимуляция ганглия, являющаяся потенциально новым методом лечения, раскрывает новые горизонты эффективности и безопасности [10].

## Механизм действия

Нейромодуляция подразумевает использование слабого постоянного электрического тока имплантируемых устройств для уменьшения дисфункции нервной системы, которое происходит путём балансировки процессов возбуждения и торможения [11].

Механизм воздействия стимуляции на КНГ остаётся до конца неясным. Феномен появления вегетативной симптоматики при атаках КГБ являлся основой к рациональному подходу изучения влияния данного метода на ганглий [12, 13]. Вероятно, в процессе стимуляции происходит остановка передачи парасимпатических патологических импульсов из ганглия, что служит сигналом к прекращению приступа или уменьшению его интенсивности и частоты появления последующих приступов. Предполагается, что профилактическое действие стимуляции объясняется влиянием на тригемино-цервикальный комплекс, ядра ствола и опосредованно на гипоталамус. Отсроченный эффект уменьшения частоты болевого синдрома при включении стимуляции, вероятно, связан не только с подавлением электрической активности от патологически гиперактивных нейронов, но и с изменением баланса нейротрансмиттеров.

## Технология проведения хирургической процедуры

Оперативное лечение разделено на два этапа. Первый этап, называемый тестовым периодом, подразумевает полную имитацию действующей системы стимуляции. Пациенту устанавливают электрод и в течение некоторого времени (7–10 сут и более) наблюдают его в стационаре. Пациент включает стимуляцию с помощью специального дистанционного пульта при появлении первых признаков боли и ожидает её уменьшения или даже полного прерывания, фиксируя любые изменения в дневнике болей.

Для проведения тестового этапа после тщательной обработки операционного поля выполняется пункция специальной иглой на стороне боли под скуловой дугой. В то же время проводится постоянный рентгенологический контроль. Игла должна следовать до крылонёбной щели с целью проведения электрода для стимуляции. Операцию можно проводить как под общей анестезией, так и под местной. В случае общей анестезии интраоперационная КТ головы позволяет подтвердить анатомическую позицию электрода. Важным преимуществом проведения операции под местной анестезией является возможность подтверждения корректного расположения электрода. В крылонёбной щели располагаются, помимо ганглия, вторая ветвь тройничного нерва, альвеолярные, небные нервы, крылонёбная артерия. При включении стимуляции (воздействии слабого постоянного тока) пациент ощущает парестезии в зависимой от стимулируемой мишени области. Недостатками такого подхода является возможный дискомфорт и болезненность для пациента при осуществлении доступа к ганглию.

При уменьшении боли в тестовом периоде принимается решение об имплантации системы стимуляции. Операция повторяет вышеописанные шаги. Дополнительно наносятся небольшие эстетические разрезы за ухом пациента и в подключичной области для проведения электродов и имплантации стимулятора.

## Эффективность

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании на 28 пациентах было зафиксировано около 566 атак КГБ, при которых применялась стимуляция КНГ [14]. Показано, что облегчение при приступах боли в течение 15-минутной стимуляции наблюдалось в 67,1% приступов, при этом в 34,1% случаев происходило полное прекращение приступов. В контрольной группе (плацебо-эффект) стимуляция была эффективна в 7,4% приступов. Средняя частота приступов до операции была 17,4 в неделю, а после операции стала 12,5. У 7 (25%) пациентов происходило значительное уменьшение интенсивности боли, у 10 (36%) снизилась частота приступов, у 2 (7%) уменьшились оба показателя. Стимуляция вносила положительные изменения в качество жизни у большинства пациентов.

Двухлетнее наблюдение, представленное в работе М. Vagloese и соавт., демонстрирует результаты лечения 33 пациентов [15]. Как минимум одного периода ремиссии заболевания длительностью больше 1 мес достигли 10 (30%) пациентов. За 2 года наблюдения из 5956 приступов стимуляция была эффективна в 65% приступов и в 2958 (50%) полностью прерывала боль. Средняя длительность стимуляции составляла 11,2 мин. В 4682 (79%) приступах пациенты обходились только стимуляцией, не принимая медикаментозной терапии в момент начала приступа. У 45% пациентов отмечено снижение частоты приступов на 83% по сравнению с исходной частотой. Прекратили профилактическую терапию 9 (27%) пациентов, 6 (18,1%) завершили её частично [16]. Около 69% пациентов отметили стимуляцию КНГ полезным методом в лечении головной боли.

## Отбор кандидатов на оперативное лечение

Учитывая лишь одно проведенное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, критерии для отбора на оперативное лечение в настоящее время являются относительно строгими [12]. При выборе кандидата на операцию необходимо убедиться в точности верификации вида головной боли. Важным пунктом является соответствие заболевания критериям КГБ современной классификации головных болей [1]. При проведении МРТ головного мозга не должны присутствовать изменения, которые также могут быть причиной головной боли или затруднять манипуляции в области крылонобной щели. Наличие дополнительных абзусных и других видов боли не является противопоказанием к оперативному лечению, но при этом надо учитывать возможность четкого дифференцирования пациентом различных видов головной боли. Показанием к данному хирургическому вмешательству является боль с частыми (ежедневными или еженедельными) приступами головной боли, которые ограничивают социальные функции, что приводит к дезадаптации. Кроме того, КГБ должна быть фармакорезистентна, т.е. иметь признаки рефрактерности к медикаментозной терапии при соблюдении всех необходимых принципов: оптимальный и доказанный подбор препаратов, адекватность дозировок, регулярный и продолжительный приём. Перед операцией схема медикаментозной терапии не должна меняться в течение минимум 1 мес, т.к. любые изменения накануне могут привести к неправильной оценке результата хирургического лечения. Сторона боли не должна меняться в течение 12 последних месяцев. В долгосрочном периоде благоприятным фактором является наличие реалистичных ожида-

ний от хирургического лечения и возможность заполнения пациентом дневника головных болей. Ключевой задачей невролога и нейрохирурга, занимающихся отбором пациентов с КГБ на оперативное лечение, является выявление и исключение пациентов с вторичными головными болями, соматоформными расстройствами, выраженными депрессивно-тревожными, когнитивными изменениями, а также пациентов, имеющих вторичную выгоду от заболевания и оперативного лечения. Такие пациенты имеют отрицательный прогностический эффект от операции [11].

## Риск оперативного вмешательства

Из осложнений наиболее часто (у 81% пациентов) встречается легкая гипестезия в проекции дерматома второй ветви тройничного нерва, которая в 65% случаев разрешается в течение 3 мес [14]. По данным исследователей, серьезные осложнения, требующие дополнительных операций, наблюдались в следующих случаях: 2 ревизионных операции среди 28 пациентов ввиду миграции электрода и 3 случая удаления систем вследствие некорректного расположения электрода. Встречаются единичные случаи пункции верхнечелюстной пазухи. Для сравнения, при деструктивных методиках (абляция, спиртовая блокада гассерова узла) серьезные осложнения встречаются чаще: носовые кровотечения (в 8 случаях из 66) и гематомы щечной области (у 11 пациентов) [17].

## Применение стимуляции КНГ при других болях

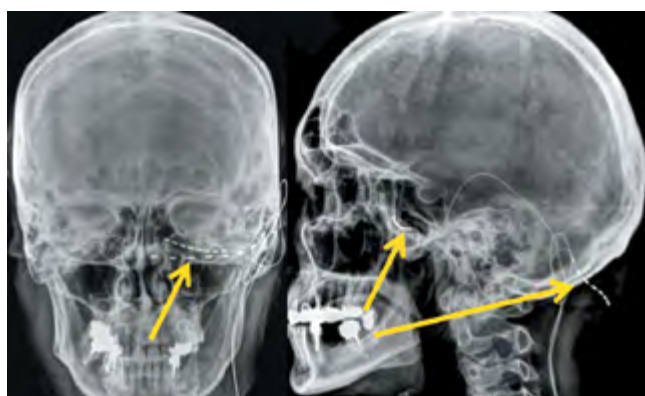
S. Terreg и соавт. использовали данную методику у 10 пациентов с трудно купируемой формой мигрени [18]. Двое пациентов отметили полный контроль над болью через 3 мин от начала стимуляции, у 3 отмечено снижение интенсивности боли, у 5 — отсутствие эффекта. Авторы связывают относительно низкую эффективность при мигрени в связи с наличием абзусного синдрома, затрудняющего оценку лечения, и сомнительным расположением электрода.

A. William и соавт. использовали сочетанную стимуляцию тригеминального и крылонобного ганглиев у 5 сложных больных с рефрактерными прозоцефалгиями и отрицательными результатами предыдущих видов хирургического лечения [19]. Четверо пациентов сообщили о хорошем эффекте при включении стимуляции, на основании чего авторы утверждают о возможности использования ганглионарного вида стимуляции в сложных случаях труднокупируемых краниофациальных болей.

## Клинический случай

В клинику поступила пациентка 55 лет с жалобами на постоянную левостороннюю головную боль ноющего, тупого характера с периодически возникающими интенсивными приступами головной боли пульсирующе-жгучего характера в левой лобно-височной области. На высоте боли отмечала слезотечение из левого глаза, его покраснение, перiorбитальный отёк.

Приступы головной боли отмечает с 1990-х гг. При обследовании в 2004 г. был выставлен диагноз затылочной невралгии, впоследствии была выполнена декомпрессия корешка С2 слева с полным купированием болевого синдрома, которое продлилось до 2007 г. В дальнейшем длительно наблюдалась у невролога, на фоне подбора терапии



**Рис. 1.** Рентенограмма черепа в прямой (А) и боковой (В) проекциях слева. Отображены электроды в крылонебной щели и мягких тканях затылочной области (показаны стрелками).

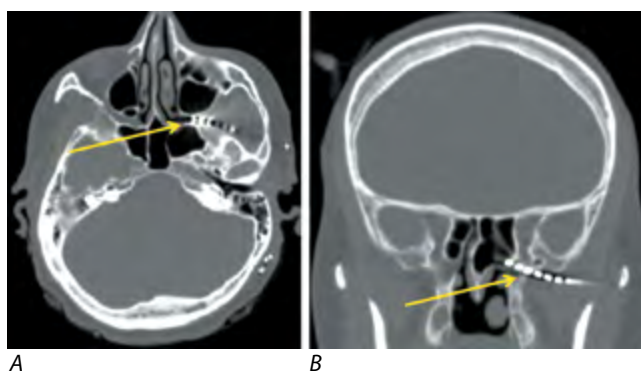
**Fig. 1** Skull X-ray on the left frontal (A) and lateral (B) views. The electrodes in the sphenopalatine fossa and occipital soft tissues are visible (indicated by arrows).

индометацином, литием, топираматом, препаратами группы триптанов, сильнодействующих препаратов, дексаметазона отмечались короткие эпизоды ремиссии, но без существенного эффекта. Неоднократно проходила стационарное лечение.

Пациентка на протяжении многих лет принимала габапентин 300 мг 3 раза в сутки, карбамазепин 200 мг 3 раза в сутки, а также инъекционные формы кетопрофена и диклофенака натрия до 4 раз в сутки с минимальным эффектом. При отмене лекарств пациентка отмечала значительное ухудшение головных болей, нарастание их частоты и интенсивности. Приступы выраженной боли с вегетативной симптоматикой отмечались ежедневно, возникали преимущественно в ночное время, по вербальной шкале боли (от 0 до 10) интенсивность болевого синдрома составляла 10 баллов, с частотой в среднем до 25 приступов в месяц и средней продолжительностью до 2 ч. По данным опросников выявлены значительные нарушения функциональной активности и качества жизни (SF-36 PH — 26,6; SF-36 MH — 39,2; EQ-5D — 55), значительное влияние головной боли на ежедневную активность (MIDAS — 275, HIT-6 — 64), признаки депрессии (шкала Бэка — 19).

При неврологическом осмотре изменений не выявлено. По МРТ и КТ головного мозга значимой патологии, а также образований, объясняющих наличие боли, не отмечено. В Федеральном центре нейрохирургии была проведена тестовая стимуляция КНГ. Исходя из сведений в анамнезе о затылочной невралгии и оперативном лечении в объеме декомпрессии С2 корешка, а также учитывая возможность влияния затылочной стимуляции на КГБ (посредством ретроградной стимуляции на тригеминоцервикальный комплекс), дополнительно был установлен электрод с целью стимуляции затылочного нерва (рис. 1).

На фоне комбинированной стимуляции КНГ и затылочного нерва в течение 8 дней развилось 6 приступов, каждый из них был купирован методом стимуляции в течение 10–30 мин. При включении стимуляции низкой частоты (предполагается провокационная проба или плацебо-контроль) пациентка отметила усиление болей. Субъективно она почув-



**Рис. 2.** КТ головного мозга. А — аксиальная проекция; В — коронарная проекция. Электрод в крылонебной щели слева (стрелки).

**Fig. 2.** Brain CT. A — axial view; B — coronal view. The electrode is in the left sphenopalatine fossa (arrows).



**Рис. 3.** Фотография пациентки через 17 мес после операции. Небольшой послеоперационный рубец в правой подключичной области (место расположения стимулятора обозначено стрелкой).

**Fig. 3.** Photo of the patient 17 months after surgery. A small postoperative scar in the right subclavian area (location of the stimulator is indicated by an arrow).

ствовала общее улучшение состояния на 60%, что расценивалось как эффективный тестовый период. Через 3 мес пациентке была имплантирована система стимуляции (рис. 2).

Дальнейшее динамическое наблюдение в течение 17 мес показало существенное облегчение болевого синдрома (рис. 3).



Отмечено достоверное уменьшение как частоты, так и интенсивности головных болей: около 5 атак в месяц со средней интенсивностью 4 балла по вербальной шкале боли и средней продолжительностью боли около 10 мин при включённой стимуляции. Анализ опросников показал улучшение параметров функциональной активности и качества жизни (SF-6 PH — 34; SF-36 MH — 22; EQ-5D — 100), регресс влияния боли на ежедневную активность (MIDAS — 20, НПТ-6 — 48), отсутствие клинических признаков депрессии (шкала Бэка — 8). Медикаментозная терапия была представлена нерегулярным и редким приёмом препаратов нестеро-

идной группы. При субъективной оценке метода лечения пациентка остается довольна стимуляцией и рекомендовала бы её пациентам с аналогичным болевым синдромом.

## Заключение

Стимуляция КНГ может быть достаточно эффективным методом хирургического лечения при рефрактерной КГБ. Малоинвазивность данного метода позволяет считать его безопасным вмешательством с низкой частотой осложнений.

## Список источников

1. International Headache Society, Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33: 629–808. DOI: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949.
2. Russel M. Current status of genetic discoveries in cluster headache. *Ital J Neurol Sci*. 1999; 20(S1): S7–S9. DOI: 10.1007/pl00015007. PMID: 10662928.
3. Fischera M., Marziniak M., Gralow I., Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*. 2008; 28(6): 614–618. DOI:10.1111/j.1468-2982.2008.01592.x. PMID: 18422717.
4. Кондратьев А.В., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В. Эпидемиология головных болей. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 6: 23.
5. Jensen R., Lyngberg A., Jensen R. Burden of cluster headache. *Cephalalgia*. 2007; 27(6): 535–541. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01330.x. PMID: 17459083.
6. Cohen A., Burns B., Goadsby P. High-flow oxygen for treatment of cluster headache. *JAMA*. 2009; 302(22): 2451. DOI:10.1001/jama.2009.1855. PMID: 19996400.
7. Ekbohm K., Monstad I., Prusinski A. et al. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. *Acta Neurol Scand*. 2009; 88(1): 63–69. DOI:10.1111/j.1600-0404.1993.tb04189.x. PMID: 8396833.
8. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2005; 366(9488): 843–855. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)67217-0. PMID: 16139660.
9. Ho K., Przkora R., Kumar S. Sphenopalatine ganglion: block, radiofrequency ablation and neurostimulation — a systematic review. *J Headache Pain*. 2017; 18(1). DOI: 10.1186/s10194-017-0826-y. PMID: 29285576.
10. Ansarinia M., Rezaei A., Tepper S. et al. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache*. 2010; 50(7): 1164–1174. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01661.x. PMID: 20438584.
11. Исагулян Э.Д., Осипова В.В., Екушева Е.В. и др. Нейромодуляция в лечении кластерной головной боли. *Российский медицинский журнал*. 2017; 25(24): 1779–1784.
12. Jürgens T., Schoenen J., Rostgaard J. et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion in intractable cluster headache: expert consensus on patient selection and standards of care. *Cephalalgia*. 2014; 34(13): 1100–1110. DOI: 10.1177/0333102414530524. PMID: 24740514.
13. Pedersen J., Barloese M., Jensen R. Neurostimulation in cluster headache: A review of current progress. *Cephalalgia*. 2013; 33(14): 1179–1193. DOI: 10.1177/0333102413489040. PMID: 23687279.
14. Schoenen J., Jensen R., Lantéri-Minet M. et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia*. 2013; 33(10): 816–830. DOI:10.1177/0333102412473667. PMID: 23314784.
15. Barloese M., Jürgens T., May A. et al. Cluster headache attack remission with sphenopalatine ganglion stimulation: experiences in chronic cluster headache patients through 24 months. *J Headache Pain*. 2016; 17(1): 67. DOI: 10.1186/s10194-016-0658-1. PMID: 27461394.
16. Jürgens T., Barloese M., May A. et al. Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalalgia*. 2016; 37(5): 423–434. DOI: 10.1177/0333102416649092. PMID: 27461394.
17. Sanders M., Zuurmond W. Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: a 12- to 70-month follow-up evaluation. *J Neurosurg*. 1997; 87(6): 876–880. DOI: 10.3171/jns.1997.87.6.0876. PMID: 9384398.
18. Tepper S., Rezaei A., Narouze S. et al. Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation. *Headache*. 2009; 49(7): 983–989. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2009.01451.x. PMID: 19486173.
19. William A., Azad T., Brecher E. et al. Trigeminal and sphenopalatine ganglion stimulation for intractable craniofacial pain—case series and literature review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016; 158(3): 513–520. DOI: 10.1007/s00701-015-2695-y. PMID: 26743912.

## References

1. International Headache Society, Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33: 629–808. DOI: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949.
2. Russel M. Current status of genetic discoveries in cluster headache. *Ital J Neurol Sci*. 1999; 20(S1): S7–S9. DOI: 10.1007/pl00015007. PMID: 10662928.
3. Fischera M., Marziniak M., Gralow I., Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*. 2008; 28(6): 614–618. DOI:10.1111/j.1468-2982.2008.01592.x. PMID: 18422717.
4. Kondratev A.V., Shnyder N.A., Shulmin A.V. [Epidemiology of headaches]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 6: 23. (In Russ.)
5. Jensen R., Lyngberg A., Jensen R. Burden of cluster headache. *Cephalalgia*. 2007; 27(6): 535–541. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01330.x. PMID: 17459083.
6. Cohen A., Burns B., Goadsby P. High-flow oxygen for treatment of cluster headache. *JAMA*. 2009; 302(22): 2451. DOI:10.1001/jama.2009.1855. PMID: 19996400.
7. Ekbohm K., Monstad I., Prusinski A. et al. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. *Acta Neurol Scand*. 2009; 88(1): 63–69. DOI:10.1111/j.1600-0404.1993.tb04189.x. PMID: 8396833.
8. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2005; 366(9488): 843–855. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)67217-0. PMID: 16139660.
9. Ho K., Przkora R., Kumar S. Sphenopalatine ganglion: block, radiofrequency ablation and neurostimulation — a systematic review. *J Headache Pain*. 2017; 18(1). DOI: 10.1186/s10194-017-0826-y. PMID: 29285576.
10. Ansarinia M., Rezaei A., Tepper S. et al. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache*. 2010; 50(7): 1164–1174. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01661.x. PMID: 20438584.
11. Isagulyan E.D., Osipova V.V., Ekusheva E.V. [Invasive neuromodulation in the treatment of refractory migraine and refractory cluster headache: inclusion criteria and review of efficacy]. *RMZh*. 2017; 25(24): 1779–1784. (In Russ.)
12. Jürgens T., Schoenen J., Rostgaard J. et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion in intractable cluster headache: expert consensus on patient selection and standards of care. *Cephalalgia*. 2014; 34(13): 1100–1110. DOI: 10.1177/0333102414530524. PMID: 24740514.
13. Pedersen J., Barloese M., Jensen R. Neurostimulation in cluster headache: A review of current progress. *Cephalalgia*. 2013; 33(14): 1179–1193. DOI: 10.1177/0333102413489040. PMID: 23687279.
14. Schoenen J., Jensen R., Lantéri-Minet M. et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia*. 2013; 33(10): 816–830. DOI:10.1177/0333102412473667. PMID: 23314784.
15. Barloese M., Jürgens T., May A. et al. Cluster headache attack remission with sphenopalatine ganglion stimulation: experiences in chronic cluster headache patients through 24 months. *J Headache Pain*. 2016; 17(1): 67. DOI: 10.1186/s10194-016-0658-1. PMID: 27461394.
16. Jürgens T., Barloese M., May A. et al. Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalalgia*. 2016; 37(5): 423–434. DOI: 10.1177/0333102416649092. PMID: 27461394.
17. Sanders M., Zuurmond W. Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: a 12- to 70-month follow-up evaluation. *J Neurosurg*. 1997; 87(6): 876–880. DOI: 10.3171/jns.1997.87.6.0876. PMID: 9384398.
18. Tepper S., Rezaei A., Narouze S. et al. Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation. *Headache*. 2009; 49(7): 983–989. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2009.01451.x. PMID: 19486173.
19. William A., Azad T., Brecher E. et al. Trigeminal and sphenopalatine ganglion stimulation for intractable craniofacial pain—case series and literature review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016; 158(3): 513–520. DOI: 10.1007/s00701-015-2695-y. PMID: 26743912.

**Информация об авторах**

*Джафаров Виджай Маисович* — врач-нейрохирург отделения функциональной нейрохирургии ФГБУ ФЦН, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5337-8715>

*Дмитриев Александр Борисович* — к.м.н., зав. отд. функциональной нейрохирургии ФГБУ ФЦН, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3578-6915>

*Мойсак Галина Ивановна* — врач-невролог ФГБУ ФЦН, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3885-3004>

*Рзаев Джамиль Афетович* — врач-нейрохирург, главный врач ФГБУ ФЦН, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1209-8960>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Information about the authors**

*Vidzhai M. Dzhaifarov* — neurosurgeon, Department of functional neurosurgery, Federal Center of Neurosurgery, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5337-8715>

*Alexander B. Dmitriev* — chief neurosurgeon, Department of functional neurosurgery, neurosurgeon, Federal Center of Neurosurgery, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3578-6915>

*Galina I. Moysak* — neurologist, Federal Center of Neurosurgery, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3885-3004>

*Jamil A. Rzaev* — neurosurgeon, Chief doctor, Federal Center of Neurosurgery, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1209-8960>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

# Фенотипические особенности российской семьи со спиноцереbellарной атаксией 6-го типа из Хабаровского края

Т.Н. Проскокова<sup>1</sup>, Д.В. И<sup>1</sup>, Н.Б. Сердюк<sup>1</sup>, Н.Ю. Абрамычева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет», Хабаровск, Россия;

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

Представлен семейный случай спиноцереbellарной атаксии 6-го типа — 7 больных в 4 поколениях от смешанного брака якутов, эвена и русского, проживающих на севере Хабаровского края. Мутантный аллель гена CACNA1A имел 27 стабильных CAG-повторов у всех больных (при норме <18 CAG-повторов), нормальный аллель — 13 CAG-повторов. Клиническими особенностями являлись быстрое прогрессирование мозжечковой атаксии у лиц мужского пола (0,96–9,00 баллов в год по SARA); наличие психических расстройств в виде алкоголизации, раннего запойного пьянства, завершённых суицидальных действий; снижение продолжительности жизни у 2 больных до 27 и 36 лет.

**Ключевые слова:** спиноцереbellарная атаксия 6-го типа; стабильная экспансия CAG-повторов; быстрое прогрессирование заболевания; снижение продолжительности жизни

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35. ФГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет». E-mail: proskokova2011@yandex.ru. Проскокова Т.Н.

**Для цитирования:** Проскокова Т.Н., И Д.В., Сердюк Н.Б., Абрамычева Н.Ю. Фенотипические особенности российской семьи со спиноцереbellарной атаксией 6-го типа из Хабаровского края. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(2): 89–88.

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.11

Поступила 23.07.2020 / Принята в печать 19.02.2021

## Phenotypic features of a Russian family with spinocerebellar ataxia type 6 from Khabarovsk Krai

Tatyana N. Proskokova<sup>1</sup>, Dmitry V. I<sup>1</sup>, Natal'ya B. Serdyuk<sup>1</sup>, Natal'ya Yu. Abramycheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

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

The article presents a familial case of spinocerebellar ataxia type 6, consisting of 7 people across 4 generations from a mixed marriage of Yakut, Even, and Russian ethnicities, living in Khabarovsk Krai. The mutant allele of the CACNA1A gene had 27 stable CAG repeats in all patients (normal is <18 CAG repeats), while the normal allele had 13 CAG repeats. Clinical features included rapidly progressing cerebellar ataxia in males (0.96–9.00 points per year on the SARA scale); presence of psychological disorders in the form of alcoholism, early-onset binge drinking, completed suicidal behaviors; life expectancy reduced in 2 patients to 27 and 36 years.

**Keywords:** spinocerebellar ataxia type 6; stable expansion of CAG repeats; rapid disease progression; decreased life expectancy

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

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

**For correspondence:** 680000, Khabarovsk, Russia, Murav'yeva-Amurskogo str., 35. Far-Eastern State Medical University. E-mail: proskokova2011@yandex.ru. Proskokova T.N.

**For citation:** Proskokova T.N., I D.V., Serdyuk N.B., Abramycheva N.Yu. [Phenotypic features of a Russian family with spinocerebellar ataxia type 6 from Khabarovsk Krai]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(2): 89–94. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.11

Received 23.07.2020 / Accepted 19.02.2021

## Введение

Спиноцереbellарная атаксия 6-го типа (СЦА6) — нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся поздним началом, медленным прогрессированием мозжечковой атаксии, дизартрией, нистагмом [1, 2]. СЦА6 вызывается экспансией CAG-повторов в 47-м экзоне гена *CACNA1A* и относится к полиглутаминовым (ПГ) заболеваниям (в данную группу входят *ATXN1/SCA1*, *ATXN2/SCA2*, *ATXN3/SCA3*, *CACNA1A/SCA6*, *ATXN7/SCA7*, *TBP/SCA17*, *ATN1/DRPLA*), являющимися наиболее частыми формами аутосомно-доминантных (АД) СЦА [3]. ПГ-заболевания вызываются кодирующими экспандированными (CAG)<sub>n</sub>-повторами в соответствующих генах, при них более тяжёлая клиническая картина и меньше продолжительность жизни, чем при неполиглутаминовых АД СЦА. Нестабильность повторов в половых и соматических клетках наблюдается в большинстве ПГ-заболеваний, более длинные повторы связаны с более ранним началом заболевания и более тяжёлым течением [4]. Игрет роль и наличие вставок — «чистые», без вставок, повторы являются более нестабильными [4]. Особенностью СЦА6 являются небольшие размеры экспандированных аллелей (в норме 4–18 CAG-повторов, при мутации — 20–33 CAG-повтора, 19 CAG-повторов — промежуточный аллель, склонный к экспансии), ниже ожидаемого патогенного порога (при других ПГ-заболеваниях мутантный аллель обычно содержит 35–40 и более CAG-повторов). Кроме того, CAG-повторы в гене *CACNA1A* являются значительно более стабильными, чем при других ПГ-заболеваниях, несмотря на отсутствие вставок. При исследовании 173 ДНК больных с СЦА6 в Великобритании получены только «чистые» CAG-повторы [2, 4].

## Обзор литературы

Ген *CACNA1A* является бицистронным — его мРНК имеет две открытые рамки считывания с одновременной трансляцией в полипептиды, которые функционально связаны и регулируются вместе [5]. Ген *CACNA1A* кодирует два полипептида:

- 1) трансмембранную  $\alpha 1A$ -субъединицу P/Q-типа вольтаж-зависимого кальциевого канала Cav2.1, ответственную за инициацию синаптической передачи в быстрых синапсах;
- 2)  $\alpha 1ACT$  — растворимый 75 КДа белок, контролирующий последовательность в цитоплазматическом С-терминальном домене  $\alpha 1A$  белка и вовлечённый в инактивацию и модулирование канала с помощью внутриклеточных сигнальных белков [5].

$\alpha 1A$ -субъединица — это 4-доменный трансмембранный белок (28 КДа) с цитоплазматическими N- и С-терминальными регионами [2, 5]. Белок  $\alpha 1ACT$  транслируется через внутреннее рибосомное место (IRES), действует как транскрипционный фактор, может перемещаться в ядро и активировать гены, обеспечивающие выживание нейронов: гранулин (*GRN*), TATA-бокс-связывающий белковый фактор 1 (*TAF1*), транслокационный белок  $\beta$ -клеток (*IBTG1*). Мутантный  $\alpha 1ACT$  белок, несущий ПГ-экспансию, не способен активировать экспрессию данных генов [5]. В результате формируются нерастворимые белковые агрегаты, содержащие  $\alpha 1ACT$ , в клетках Пуркинье, т.е. мутированный  $\alpha 1ACT$  может действовать как токсический ПГ-белок [5]. Мутантный  $\alpha 1A$ -белок является нерастворимым мембран-

ном белком, в отличие от ядерных и цитоплазматических белков при большинстве ПГ-заболеваний [2, 6]. P. Giunti и соавт. описывают три возможных молекулярных механизма при СЦА6: ПГ-заболевание, каналопатия и дизрегуляция транскрипции [2].

СЦА имеет наиболее поздний возраст начала в сравнении с другими ПГ-заболеваниями и другими АД СЦА — 19–73 года, в среднем между 43–52 годами [1, 6, 7, 8]. СЦА6-мутации с наибольшей частотой найдены среди больных со спорадической мозжечковой атаксией — в 36% случаев (при СЦА1 — в 7,1%, СЦА2, 3, 8, ДРПЛА — по 3,6%) [7].

Аллельными вариантами СЦА6 являются заболевания, вызванные другими мутациями в гене *CACNA1A*, кроме экспансии тринуклеотидных повторов (миссенс-, нонсенс-мутации, мутации мест сплайсинга, экзонные/мультиэкзонные делеции): эпизодическая атаксия 2-го типа, прогрессирующая мозжечковая атаксия с тяжёлым течением, семейная гемиплегическая мигрень. Данные заболевания имеют клиническое перекрытие с СЦА6 [1, 8].

Аллели с 20–33 CAG-повторами полностью пенетрантны, наиболее частым аллелем является CAG<sub>22</sub> [1, 8]. У некоторых больных с CAG<sub>30</sub> или CAG<sub>33</sub> начало СЦА6 было более поздним, чем у больных с CAG<sub>22</sub> и CAG<sub>23</sub> [9]. Есть мнение, что наблюдается обратная корреляция между возрастом начала СЦА6 и суммарным числом CAG-повторов в нормальном и экспандированном аллелях [8]. Гомозиготы по патологической экспансии в гене *CACNA1* имели более раннее начало заболевания и более быстрое прогрессирование в сравнении с родителями [9, 10].

Возраст начала и клиническая картина СЦА6 значительно варьируют в одной семье. Сибсы с одним размером тринуклеотидных повторов с полностью пенетрантным аллелем могут различаться по возрасту начала заболевания до 12 лет [1, 8]. Экспансия в гене *CACNA1A* не часто наблюдается при передаче мутации от родителей потомству, т.е. антиципация при СЦА6 отсутствует. Возраст начала, тяжесть болезни, специфические симптомы и прогрессирование варьибельны и не могут быть предсказаны по родословной или по размеру CAG-повторов [1].

У всех больных с СЦА6 имеется мозжечковая атаксия с интенционным тремором, дизартрией, часто с дисфагией; в 70–100% случаев наблюдается горизонтальный нистагм при крайних отведениях, в 65–83% — гиперрефлексия, симптом Бабинского [1, 8]. Дистония (блефароспазм, спастическая кривошея, писчий спазм, дистония мышц ноги) встречаются в 5–25% случаев [1, 11, 12], постуральный тремор — в 16,9% [11]. Наличие дистонии при СЦА6 связано с более медленным прогрессированием атаксии [11]. При АД СЦА больные с тремором имеют более выраженную атаксию, чем больные без тремора; данный эффект наиболее очевиден для постурального тремора при СЦА3 и СЦА6 [13]. Могут быть артефакты и периферическая невропатия [14]. Встречаются дисфункция мочевого пузыря, мышечная атрофия, снижение вибрационной чувствительности; у пресимптомных лиц найдены изменение саккад и медленных следящих движений глаз [8]. Описаны случаи СЦА6-мутации у больных с паркинсонизмом без атаксии [15, 16]. При транскраниальной магнитной стимуляции выявлено уменьшение времени центрального проведения, что свидетельствует о поражении пирамидных трактов

[8]. Эпизодическое головокружение или диплопия могут встречаться за несколько лет до нарушений походки [8, 17]. Продолжительность жизни при СЦА6 не снижена [1, 6, 8]. Высшие когнитивные функции при СЦА6 сохранены, но имеются снижение плавности речи, зрительной памяти, дефицит внимания [8]; описана когнитивная дисфункция в виде лёгких нарушений исполнительных функций, психической гибкости, зрительно-пространственных функций, ограничения запоминания информации как проявление лобных расстройств, что может быть связано с повреждением лобно-мозжечковых путей [18–20].

Среди АД СЦА доля СЦА6 составляет 1–2% в Испании, Франции, Италии, Южной Африке, 3,3% — в Китае, 4% — в Бразилии, 13% — в Германии, 17% — в Австралии, 24% — в Нидерландах, 26–31% — в Японии [8]. Распространённость СЦА6 оценивается как 0,02–5,00 на 100 тыс. населения [21].

### Собственные наблюдения

В ходе экспедиционной работы нами выявлена семья с СЦА6, проживающая в Охотском районе на севере Хабаровского края, в селе Арка (население 648 человек) — административном центре Аркинского сельского поселения. Данная семья представлена 7 больными в 4 поколениях от смешанного брака якутов, эвена и русского (родословная представлена на рисунке).

Молекулярно-генетический анализ выполнен на базе ДНК-лаборатории 5-го отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии» после получения информированного согласия больных и их родственников. ДНК-диагностика проведена членам семьи: II-2, II-7-10, III-1-11, 16-18 (II-12-15 не обследованы, т.к. их родители здоровы), IV-9, IV-10 (IV-11 отсутствует в стране, IV-19 — возраст до 1 года). Члены семьи II-1, II-3, II-5 умерли от ишемической болезни сердца в 56, 54 и 42 года соответственно; II-4 умерла в 3 года после прививки, II-6 убили в 28-летнем возрасте. Все носители СЦА6-мутации (II-2, II-9, II-10, III-4, III-16, IV-9) имеют 27 CAG-повторов в гене *CACNA1A*, нормальный аллель у всех членов родословной — и здоровых, и больных — содержит 13 CAG-повторов.

Больная I-2, 1925 г. рождения, родилась от смешанного брака якутки и эвена в Якутии, Оленекском районе, её муж I-1 — от смешанного брака якута и русской, в Якутии, в пос. Большой Камень Покровского района. У всех больных в I–II поколениях, кроме одной, дебют заболевания представлен нарушением походки и речи, у пациентки II-9 в дебюте отмечались эпизодические головокружение и атакия.

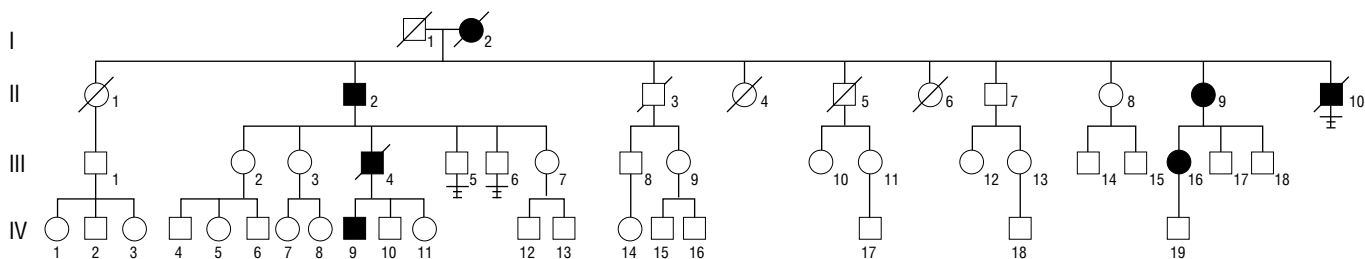
Данные по больной I-2 получены анамнестически, т.к. она умерла в 1994 г. в возрасте 69 лет (во время ссоры с женой младшего сына II-10 получила ножевое ранение брюшной полости с последующим развитием гнойного перитонита): начало атаксии в 1972 г., в возрасте 47 лет, с медленным прогрессированием, оценка по Шкале оценки и определения степени атаксии (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia — SARA) исходно 10 баллов, в 69 лет — 28 баллов, темп прогрессирования — 0,82 балла в год; оценка по Международной объединённой шкале оценки атаксии (International Cooperative Ataxia Rating Scale — ICARS) — 70/100 баллов.

Больной II-2, 1950 г. рождения — дебют заболевания в 43 года, с 48 лет инвалид I группы. На компьютерной томограмме головного мозга: атрофия затылочных долей, полушарий мозжечка. Оценка по SARA — исходно 7 баллов, в настоящее время — 32 балла, темп прогрессирования — 0,96 балла/год; оценка по ICARS — 72/100 балла.

Больная II-9, 1965 г. рождения, начало заболевания в 33 года с эпизода головокружения и нарушения походки длительностью несколько дней, возникшего через несколько месяцев после родов, повторное аналогичное ухудшение состояния в 36 лет связывала с анемией, ночными дежурствами (работает медсестрой). С 2002 г. (37 лет) после пищевого отравления появились диплопия, дизартрия, постоянное головокружение, нарушение походки. При осмотре в 2004 г., в возрасте 39 лет: горизонтальный нистагм с ротаторным компонентом, дизартрия, оживление сухожильных и периостальных рефлексов, лёгкая атакия в позе Ромберга, выраженная атакия в усложнённой позе Ромберга, лёгкая гиперметрия слева, координаторные пробы в норме. Снижена вибрационная чувствительность на ногах до 3–5 с. Осмотр в 2019 г. (54 года) — нарастание атаксии по SARA с 2,5 до 11,0 баллов (медленное прогрессирование на 0,4 балла/год), оценка по ICARS — 35/100 баллов. По данным электронейромиографии — признаки выраженной сенсомоторной аксональной невропатии с вторичной демиелинизацией. МРТ головного мозга: умеренная атрофия полушарий мозжечка.

Больной II-10, 1968 г. рождения, заболел в 2000 г. в возрасте 32 лет, после выхода из тюрьмы (взял на себя вину жены, нанёсшей телесное повреждение его матери в 1994 г.). Злоупотреблял алкоголем, мозжечковая атакия и дизартрия быстро прогрессировали — с 4 до 10 баллов по SARA со скоростью 1,5 балла/год, оценка по ICARS — 39/100 баллов. В феврале 2004 г. после очередной ссоры с женой повесился.

Больной III-4, 1978 г. рождения, дебют СЦА6 осенью 2004 г. в возрасте 26 лет с нарушениями речи и походки связывал



Родословная семья с СЦА6.  
Family tree of the family with SCA6.

с психотравмирующей ситуацией (смерть любимого дяди). Из анамнеза: закончил 9 классов, 9-й класс дублировал, учился слабо, в армию не взял из-за лёгкой степени умственной отсталости (дебильность). Занимался охотой, с молодых лет злоупотреблял алкоголем, к 27 годам стал запойным алкоголиком (запой ежемесячно по 1 нед). В связи с нарастающей атаксией больного перестали брать друзья на охоту. Осмотрен в сентябре 2005 г. (27 лет): умеренные оральные рефлексы, неустойчив в позе Ромберга, в усложнённой позе Ромберга не стоит, грубое промахивание и интенционное дрожание при координаторных пробах, оживление сухожильных рефлексов, чувствительность в норме. МТР головного мозга: расширение субарахноидальных пространств, базальных цистерн, атрофия полушарий мозжечка. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертония II степени, риск II. Врождённая ядерная катаракта. Оценка по SARA: исходно — 6 баллов, через год — 15 баллов, прогрессирование — 9 баллов в год. Оценка по ICARS: 39/100 баллов. В декабре 2005 г. трагически погиб: жена легла в больницу, закрыв больного дома, чтобы он не смог выпиться. Пациент выбил оконное стекло, выбрался из дома, вернувшись пьяным, не смог забраться в окно, замёрз в сугробе. Дети больного IV-9, IV-10, IV-11 остались сиротами (причину смерти их матери родственники скрывают), девочка IV-11 удочерена в Испанию, остальные под опекуном бабушки. Сын IV-9 является пресимптомным носителем, от дальнейшего обследования отказывается. Больная III-16 имеет лёгкую симптоматику в виде неустойчивости в усложнённой позе Ромберга; оценка по SARA — 1 балл. За период наблюдения с 2012 по 2019 г. (возраст 21–28 лет) симптоматика не выросла, оценка по ICARS — 3/100 балла.

## Обсуждение

Представленная нами семья с СЦА6 является четвертой диагностированной в России. Первая небольшая семья из европейской части России описана сотрудниками ФГБНУ «Научный центр неврологии» в 2001 г. [22]. Две неродственные семьи башкирской этнической принадлежности выявлены в Баймакском районе Республики Башкортостан: 4 больных в 2 поколениях одной семьи и 1 больной из второй семьи [23]. В данных 3 семьях у всех больных мутантный аллель гена *CACNA1A* содержал 25 CAG-повторов, число которых было стабильным во всех поколениях [22, 23].

Описанная нами семья является первой в российской популяции с более протяжённой экспансией — 27 CAG-повторов.

Важной особенностью нашей семьи является более раннее начало заболевания в последующих поколениях с превы-

шением разницы между поколениями в 12 лет, описанной в литературе [1, 8]. Больная I-2 из 1-го поколения имела дебют заболевания в 47 лет, а больные 2-го поколения (II-2, II-9, II-10) при среднем возрасте начала  $36,0 \pm 4,7$  года — в 43, 33 и 32 года соответственно; разница составила 4, 14 и 15 лет. В 3-м поколении (III-4, III-16) дебют заболевания составил 26 и 21 год (в среднем  $23,5 \pm 2,5$  года), что было на 11–12 лет раньше, чем во 2-м поколении. СЦА6 имеет наименьший балл прогрессирования по SARA — 0,80 балла в год (для СЦА-1 — 2,11 балла в год, СЦА3 — 1,56, СЦА2 — 1,49) [3]. В исследуемой семье темп прогрессирования заболевания составил у лиц женского пола от 0 до 0,40 и 0,75 балла в год; значительно более быстрое прогрессирование наблюдалось у мужчин — у больного II-2 — 0,96 балла в год, у больного II-10 — 2,00 балла в год и катастрофически быстрое нарастание симптоматики в 9,00 баллов в год у больного III-4, что можно объяснить злоупотреблением алкоголем лицами мужского пола. У больного III-4 наблюдалось быстрое развитие запойного пьянства, мозжечковой симптоматики и, как следствие, трагическая смерть в 27 лет. У пациента II-2 на фоне злоупотребления алкоголем в первые 5 лет от начала заболевания скорость прогрессирования составила 4,20 балла в год, после грубого нарушения походки полностью прекратил употребление алкоголя, следствием чего явилось замедление темпов прогрессирования симптоматики до 0,15 балла в год.

Следует обратить внимание на развитие психических расстройств в семье (алкоголизация, раннее формирование запойного пьянства, суицидальные действия), обусловленных как злоупотреблением спиртным, так и возможным влиянием СЦА6-мутации, что привело к уменьшению продолжительности жизни пациента II-10 до 36 лет, пациента III-4 — до 27 лет. Семейная отягощённость по психопатологии подтверждается наличием эндогенного заболевания у члена семьи IV-5, не имеющей СЦА6-мутации.

Больная III-16 с лёгкой мозжечковой атаксией в 28 лет родила здорового ребёнка, во время беременности неврологическая симптоматика не выросла, в то время как А. Solodkin и соавт. сообщают об ухудшении состояния больных с СЦА6 во время беременности при отсутствии влияния заболевания на жизнеспособность плода [8].

Важность изучения СЦА6 обусловлена, в частности, и тем, что в последние годы предложена потенциально новая терапия данных больных в виде селективного подавления транскрипционного фактора  $\alpha$ 1ACT [24, 25]. Эта информация открывает широкие перспективы разработки подходов к лечению различных видов АД СЦА в обозримом будущем.

## Список источников

1. Casey H.L., Gomez C.M. Spinocerebellar ataxia type 6. Gene Reviews. Seattle, 1998. PMID: 20301319.
2. Guinti P., Mantuano E., Frontali M. et al. Molecular mechanism of spinocerebellar ataxia type 6: glutamine repeat disorder, channelopathy and transcriptional dysregulation. The multifaceted aspects of a single mutation. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 36. DOI: 10.3389/fncel.2015.00036. PMID: 25762895.
3. Coarelli G., Brice A., Durr A. Recent advances in understanding dominant spinocerebellar ataxias from clinical and genetic points of view. *F100 Res.* 2018; 7: F1000FacultyRev-1781. DOI: 10.12688/f1000research.15788.1. PMID: 30473770.

## References

1. Casey H.L., Gomez C.M. Spinocerebellar ataxia type 6. Gene Reviews. Seattle, 1998. PMID: 20301319.
2. Guinti P., Mantuano E., Frontali M. et al. Molecular mechanism of spinocerebellar ataxia type 6: glutamine repeat disorder, channelopathy and transcriptional dysregulation. The multifaceted aspects of a single mutation. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 36. DOI: 10.3389/fncel.2015.00036. PMID: 25762895.
3. Coarelli G., Brice A., Durr A. Recent advances in understanding dominant spinocerebellar ataxias from clinical and genetic points of view. *F100 Res.* 2018; 7: F1000FacultyRev-1781. DOI: 10.12688/f1000research.15788.1. PMID: 30473770.

4. Wiethoff S., O'Connor E., Haridy N.A. et al. Sequencing analysis of the SCA6 CAG expansion excludes an influence of repeat interruptions on disease onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89(11): 1226–1227. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317253. PMID: 29367260.
5. Bavassano C., Eigentler A., Stanika R. et al. Bicistronic *CACNA1A* gene expression in neurons derived from spinocerebellar ataxia type 6 patients-induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Dev*. 2017; 26(22): 1612–1625. DOI: 10.1089/scd.2017.0085. PMID: 28946818.
6. Paulson H.L., Shakkottai V.G., Clark H.B., Orr H.T. Polyglutamine spinocerebellar ataxias — from genes to potential treatments. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 18(10): 613–626. DOI: 10.1038/nrn.2017.92. PMID: 28855740.
7. Sakakibara R., Tateno F., Kishi M. et al. Genetic screening for spinocerebellar ataxia genes in a Japanese single hospital cohort. *J Mov Disord*. 2017; 10(3): 116–122. DOI: 10.14802/jmd.170.11. PMID: 28782341.
8. Solodkin A., Gomez C.M. Spinocerebellar ataxia type 6. *Handb Clin Neurol*. 2012; 103: 461–473. DOI: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00029-2. PMID: 21827907.
9. Soga K., Ishikawa K., Furuya T. et al. Gene dosage effect in spinocerebellar ataxia type 6 homozygotes: a clinical and neuropathological study. *J Neurol. Sci*. 2017; 15(373): 321–328. DOI: 10.1016/j.jns.2016.12.051. PMID: 28131213.
10. Takahashi H., Ishikawa K., Tsutsumi T. et al. A clinical and genetic study in a large cohort of patients with spinocerebellar ataxia type 6. *J Hum Genet*. 2004; 49: 256–264. DOI: 10.1007/s10038-004-0142-7. PMID: 15362569.
11. Kuo P.H., Gan S.R., Wang J. et al. Dystonia and ataxia progression in spinocerebellar ataxias. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2017; 45: 75–80. DOI: 10.1016/j.parkrelid.2017.10.1007. PMID: 29089256.
12. Chen S.J., Lee N.C., Chien Y.H. et al. Heterogeneous nonataxic patients of spinocerebellar ataxia in Taiwanese population. *Brain Behav*. 2019; 9(10): e01444. DOI: 10.1002/brb3.1414. PMID: 31523939.
13. Lay R.Y., Tomishon D., Figueroa K.P. et al. Tremor in the degenerative cerebellum: towards the understanding of brain circuitry for tremor. *Cerebellum*. 2019; 18(3): 519–526. DOI: 10.1007/s12311-019-01016-6. PMID: 30830673.
14. Schols L., Linnemann C., Globas C. Electrophysiology in spinocerebellar ataxias: spread of disease and characteristic findings. *Cerebellum*. 2008; 7: 198–203. DOI: 10.1007/s12311-008-0024-1. PMID: 18418678.
15. Yun J.Y., Kim J.M., Kim H.J. et al. SCA6 presenting with young-onset parkinsonism without ataxia. *Mov Disord*. 2012; 27(8): 1067–1068. DOI: 10.1002/mds.241077. PMID: 22605520.
16. Takeshima S., Takeda I., Kobatake K. et al. SCA6 presenting parkinsonism without ataxia — a case report. *Rinsho Shinkeigaku*. 2015; 55(4): 243–247. DOI: 10.5692/clinicalneuro.55.243. PMID: 25904253.
17. Globas C., du Montcel S. T., Balik et al. Early symptoms spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3 and 6. *Mov Disord*. 2008; 23: 2232–2238. DOI: 10.1002/mds.22288. PMID: 18759344.
18. Pereira L., Airan R.D., Fishman A. et al. Resting-state functional connectivity and cognitive dysfunction correlations in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *Hum Brain Mapp*. 2017; 38(6): 3001–3010. DOI: 10.1002/hbm.23568. PMID: 28295805.
19. Tamura L., Takei A., Hamada S. et al. Cognitive dysfunction in patients with spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol*. 2017; 264(2): 260–267. DOI: 10.1007/900415-016-8344-4. PMID: 27878440.
20. Indelicato E., Nachbauer W., Karner E. et al. The neuropsychiatric phenotype in *CACNA1A* mutations: a retrospective single center study and review of the literature. *Eur J Neurol*. 2019; 26(1): 66–67. DOI: 10.1111/ene.13765. PMID: 30063100.
21. Craig K., Takiyama Y., Soong B. W. et al. Pathogenic expansions of the SCA6 locus are associated with a common *CACNA1A* haplotype across the globe: founder effect or predisposing chromosome? *Eur J Hum Genet*. 2008; 16: 841–847. DOI: 10.1038/ejhg.2008.20. PMID: 18285829.
22. Новикова Л.В. Клинико-генетический анализ спиноocerebellарной атаки 6-го типа: дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. С. 108.
23. Мингарова Э.З. Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение прогрессирующих спиноocerebellарных атак в республике Башкортостан: дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. С. 171.
24. Pastor P.D.H., Du X., Fazal S., Davies A.N. Targeting the *CACNA1A* IRES as a treatment for spinocerebellar ataxia type 6. *Cerebellum*. 2018; 17(1): 72–77. DOI: 10.1007/s12311-018-0917-6. PMID: 29374372.
25. Govek E.E., Hatten M.E. Tag-team genetics of spinocerebellar ataxia type 6. *Neuron*. 2019; 102: 707–709. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.04.041. PMID: 31121118.
4. Wiethoff S., O'Connor E., Haridy N.A. et al. Sequencing analysis of the SCA6 CAG expansion excludes an influence of repeat interruptions on disease onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89(11): 1226–1227. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317253. PMID: 29367260.
5. Bavassano C., Eigentler A., Stanika R. et al. Bicistronic *CACNA1A* gene expression in neurons derived from spinocerebellar ataxia type 6 patients-induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Dev*. 2017; 26(22): 1612–1625. DOI: 10.1089/scd.2017.0085. PMID: 28946818.
6. Paulson H.L., Shakkottai V.G., Clark H.B., Orr H.T. Polyglutamine spinocerebellar ataxias — from genes to potential treatments. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 18(10): 613–626. DOI: 10.1038/nrn.2017.92. PMID: 28855740.
7. Sakakibara R., Tateno F., Kishi M. et al. Genetic screening for spinocerebellar ataxia genes in a Japanese single hospital cohort. *J Mov Disord*. 2017; 10(3): 116–122. DOI: 10.14802/jmd.170.11. PMID: 28782341.
8. Solodkin A., Gomez C.M. Spinocerebellar ataxia type 6. *Handb Clin Neurol*. 2012; 103: 461–473. DOI: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00029-2. PMID: 21827907.
9. Soga K., Ishikawa K., Furuya T. et al. Gene dosage effect in spinocerebellar ataxia type 6 homozygotes: a clinical and neuropathological study. *J Neurol. Sci*. 2017; 15(373): 321–328. DOI: 10.1016/j.jns.2016.12.051. PMID: 28131213.
10. Takahashi H., Ishikawa K., Tsutsumi T. et al. A clinical and genetic study in a large cohort of patients with spinocerebellar ataxia type 6. *J Hum Genet*. 2004; 49: 256–264. DOI: 10.1007/s10038-004-0142-7. PMID: 15362569.
11. Kuo P.H., Gan S.R., Wang J. et al. Dystonia and ataxia progression in spinocerebellar ataxias. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2017; 45: 75–80. DOI: 10.1016/j.parkrelid.2017.10.1007. PMID: 29089256.
12. Chen S.J., Lee N.C., Chien Y.H. et al. Heterogeneous nonataxic patients of spinocerebellar ataxia in Taiwanese population. *Brain Behav*. 2019; 9(10): e01444. DOI: 10.1002/brb3.1414. PMID: 31523939.
13. Lay R.Y., Tomishon D., Figueroa K.P. et al. Tremor in the degenerative cerebellum: towards the understanding of brain circuitry for tremor. *Cerebellum*. 2019; 18(3): 519–526. DOI: 10.1007/s12311-019-01016-6. PMID: 30830673.
14. Schols L., Linnemann C., Globas C. Electrophysiology in spinocerebellar ataxias: spread of disease and characteristic findings. *Cerebellum*. 2008; 7: 198–203. DOI: 10.1007/s12311-008-0024-1. PMID: 18418678.
15. Yun J.Y., Kim J.M., Kim H.J. et al. SCA6 presenting with young-onset parkinsonism without ataxia. *Mov Disord*. 2012; 27(8): 1067–1068. DOI: 10.1002/mds.241077. PMID: 22605520.
16. Takeshima S., Takeda I., Kobatake K. et al. SCA6 presenting parkinsonism without ataxia — a case report. *Rinsho Shinkeigaku*. 2015; 55(4): 243–247. DOI: 10.5692/clinicalneuro.55.243. PMID: 25904253.
17. Globas C., du Montcel S. T., Balik et al. Early symptoms spinocerebellar ataxias type 1, 2, 3 and 6. *Mov Disord*. 2008; 23: 2232–2238. DOI: 10.1002/mds.22288. PMID: 18759344.
18. Pereira L., Airan R.D., Fishman A. et al. Resting-state functional connectivity and cognitive dysfunction correlations in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *Hum Brain Mapp*. 2017; 38(6): 3001–3010. DOI: 10.1002/hbm.23568. PMID: 28295805.
19. Tamura L., Takei A., Hamada S. et al. Cognitive dysfunction in patients with spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol*. 2017; 264(2): 260–267. DOI: 10.1007/900415-016-8344-4. PMID: 27878440.
20. Indelicato E., Nachbauer W., Karner E. et al. The neuropsychiatric phenotype in *CACNA1A* mutations: a retrospective single center study and review of the literature. *Eur J Neurol*. 2019; 26(1): 66–67. DOI: 10.1111/ene.13765. PMID: 30063100.
21. Craig K., Takiyama Y., Soong B. W. et al. Pathogenic expansions of the SCA6 locus are associated with a common *CACNA1A* haplotype across the globe: founder effect or predisposing chromosome? *Eur J Hum Genet*. 2008; 16: 841–847. DOI: 10.1038/ejhg.2008.20. PMID: 18285829.
22. Novikova L.V. [Clinical and genetic analysis of type 6 spinocerebellar ataxia: dis. ... Cand. med. sci.]. Moscow, 2002. S. 108.
23. Mingarova E.Z. [Clinical-epidemiological and molecular-genetic study of progressive spinocerebellar ataxias in the Republic of Bashkortostan: dis. ... Cand. med. sci.]. Moscow, 2009. S. 171.
24. Pastor P.D.H., Du X., Fazal S., Davies A.N. Targeting the *CACNA1A* IRES as a treatment for spinocerebellar ataxia type 6. *Cerebellum*. 2018; 17(1): 72–77. DOI: 10.1007/s12311-018-0917-6. PMID: 29374372.
25. Govek E.E., Hatten M.E. Tag-team genetics of spinocerebellar ataxia type 6. *Neuron*. 2019; 102: 707–709. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.04.041. PMID: 31121118.

**Информация об авторах**

*Проскокова Татьяна Николаевна* — д.м.н., проф. каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВПО ДГМУ, Хабаровск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5209-2440>

*И Дмитрий Витальевич* — ассистент каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВПО ДГМУ, Хабаровск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9967-0279>

*Сердюк Наталья Борисовна* — к.м.н., доц. каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВПО ДГМУ, Хабаровск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7359-5752>

*Абрамычева Наталья Юрьевна* — к.б.н., с.н.с. ДНК-лаборатории 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Information about the authors**

*Tatyana N. Proskokova* — D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology and neurosurgery, Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5209-2440>

*Dmitry V. I* — assistant, Department of neurology and neurosurgery, Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9967-0279>

*Natal'ya B. Serdyuk* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology and neurosurgery, Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7359-5752>

*Natal'ya Yu. Abramychева* — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, DNA Laboratory, 5th Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.



Издательство  
ЗАО «РКИ Соверо пресс»  
продолжает подписку на 2021 год

www.annaly-nevrologii.ru

12 месяцев (четыре журнала в год) 1900 руб.  
6 месяцев (два журнала в полугодие) 950 руб.  
3 месяца (один журнал) 475 руб.

Подписной индекс  
в каталоге «Пресса России»

29662  
на полугодие

11878  
на год

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## БЛАНК-ЗАКАЗ на 2021 год

Название организации (или ФИО) \_\_\_\_\_

Адрес (с почтовым индексом) \_\_\_\_\_

Телефон: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

Номера журналов: (1, 2, 3, 4)     нужное отметить

Отправьте заполненный бланк-заказ и квитанцию, оплаченную в любом отделении Сбербанка РФ (или их копию) по адресу: 125130, Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4, ЗАО «РКИ Соверо пресс», тел.: +7 916 691 92 65, [www.soveropress.ru](http://www.soveropress.ru)

Извещение

ЗАО «РКИ Соверо пресс»

Форма № ПД-4  
КПП: 770401001

(наименование получателя платежа)  
7 7 0 4 1 9 3 7 2 1 4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 4 0 7  
(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ "ЦЕНТРАЛЬНЫЙ" БАНКА ВТБ (ПАО) Г. МОСКВА БИК 0 4 4 5 2 5 4 1 1  
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа 3 0 1 0 1 8 1 0 1 4 5 2 5 0 0 0 4 1 1

Журнал «Анналы клинической и  
экспериментальной неврологии»

(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_

Адрес плательщика \_\_\_\_\_

Сумма платежа \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. Сумма платы за услуги \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Итого \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика \_\_\_\_\_

Кассир

Квитанция

ЗАО «РКИ Соверо пресс»

КПП: 770401001

(наименование получателя платежа)  
7 7 0 4 1 9 3 7 2 1 4 0 7 0 2 8 1 0 5 0 0 1 7 0 0 0 4 0 7  
(ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ "ЦЕНТРАЛЬНЫЙ" БАНКА ВТБ (ПАО) Г. МОСКВА БИК 0 4 4 5 2 5 4 1 1  
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа 3 0 1 0 1 8 1 0 1 4 5 2 5 0 0 0 4 1 1

Журнал «Анналы клинической и  
экспериментальной неврологии»

(наименование платежа) (номер лицевого счета (код) плательщика)

Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_

Адрес плательщика \_\_\_\_\_

Сумма платежа \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. Сумма платы за услуги \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Итого \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен.

Подпись плательщика \_\_\_\_\_

Кассир

# ЦЕЛЛЕКС®

НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ!\*



Что бы назначили Вы,  
если бы инсульт случился  
с Вашими близкими?

**ВИДИМАЯ ДИНАМИКА  
ВОССТАНОВЛЕНИЯ УЖЕ ЧЕРЕЗ 5 ДНЕЙ\***