

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 16 № 3



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Падения у больных с хронической ишемией головного мозга
Поражение центральной нервной системы при COVID-19
Инсульт и вестибулярный нейронит
Влияние фактора некроза опухоли на когнитивные функции

Экспериментальная неврология

Миопротективное действие неквантового ацетилхолина
Ингибирование белка ABCB1 в гематоэнцефалическом барьере

Научный обзор

ВИСТ-АТГСК при рассеянном склерозе
Цереброваскулярные, нейропротекторные
и антиаритмические свойства афобазола

Технологии

Метапластичность и неинвазивная стимуляция мозга

Клинический разбор

Рассеянный склероз и болезнь Паркинсона
Нарушение мозгового кровообращения в бассейне артерии Першерона

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., акад. 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. — д.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)

Габитов А.Г. — д.х.н., проф., акад. РАН, ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» (Москва, Россия)

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

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

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

Лукьянов С.А. — д.б.н., проф., акад. РАН, ФГАОУ 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, ФГАОУ «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., госпиталь Саутмид (Бристоль, Великобритания)

Серова Н.С. — д.м.н., проф., член-корр. РАН, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

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

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

Терновой С.К. — д.м.н., проф., акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» (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, ФГАОУ 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, ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем» РАН (Москва, Россия)

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

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

Заяллова З.А. — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» (Казань, Россия)

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

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

Лядов К.В. — д.м.н., проф., акад. РАН, Многопрофильный медицинский центр «Клиники Лядова» (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

Шмырев В.И. — д.м.н., проф., ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

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

Том 16 № 3 2022
www.annaly-nevrologii.com

УЧРЕДИТЕЛЬ: ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» (ФГБНУ НЦН).

© 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, 125315, Москва, ул. Усиевича, д. 1, п. 2, оф. 59, www.soveropress.ru

Адрес редакции: Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7(499) 740-80-79, e-mail: annaly-nevrologii@neurology.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 16 февраля 2007 года.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-83204 от 12.05.2022 г.

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.

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. 5 к статье В.А. Аннушкина и соавт. (с. 92)

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarioshkin S.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Academician 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. – D. Sci. (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)

Gabibov A.G. – Prof., D. Sci. (Chem.), Institute of Bioorganic Chemistry named after academicians M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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.), Southmead Hospital (Bristol, 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)

Ternovoy S.K. – D. Sci. (Med.), Prof., Memb. of RAS, Scientific Medical Research Center of Cardiology named after academician E.I. Chazov (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)

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

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

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

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

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

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)

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

Shmyrev V.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Educational and Scientific Medical Center 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)

Zalyalova Z.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

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

Volume 16 No. 3 2022
www.annaly-nevrologii.com

FOUNDER: RESEARCH CENTER OF NEUROLOGY (RCN).

© 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: 125315, Moscow, Usievich str., 1, p. 2, of. 59, 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 # FS77-83204.

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.

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 5 from the article of V.A. Annushkin et al. (p. 92).

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Факторы риска падений у больных различных возрастных групп с хронической ишемией головного мозга **5**
 Гераскина Л.А., Галаева А.А., Шейхова Р.Д., Фоякин А.В., Максимова М.Ю.
 ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Воспаление и эндотелиотоксичность: патогенетические грани поражения центральной нервной системы при новой коронавирусной инфекции **15**
 Прохорова М.В., Яковлев А.И., Вознюк И.А., Морозова Е.М., Гоголева Е.А., Пивоварова Л.П.
 ГБУ СПб «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия; ФГБВОУ 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

Дифференциальный диагноз инсульта и вестибулярного нейронита в неотложной неврологии **25**
 Монак А.А., Кулеш А.А., Парфенов В.А., Астанин П.А.
 ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4», Пермь, Россия; ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера», Пермь, Россия; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Влияние фактора некроза опухоли α на организацию нейронных сетей и когнитивные функции больных хронической ишемией мозга **34**
 Фокин В.Ф., Шабалина А.А., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Кротенкова М.В., Танашия М.М.
 ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Экспериментальная неврология

Миопротективное действие некантового ацетилхолина: модель миопатического компонента хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии *in vitro* **41**
 Гавриченко А.В., Пасатецкая Н.А., Соколова М.Г., Лопатина Е.В.
 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; ФГБНУ «Институт физиологии им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия

Способ ингибирования белка ABCB1 в гематоэнцефалическом барьере *in vivo* **47**
 Черных И.В., Шулькин А.В., Мыльников П.Ю., Кириченко Е.Е., Гацанова М.В., Якушева Е.Н.
 ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, Рязань, Россия

Научный обзор

Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: перспективы снижения рисков **53**
 Полушин А.Ю., Залаялов Ю.Р., Толоян Н.А., Кулагин А.Д., Скоромец А.А.
 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Цереброваскулярные, нейропротекторные и антиаритмические свойства анксиолитика афобазола **65**
 Мирзоян Р.С., Баласаян М.Г., Топчян А.В., Аюкян В.П., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А., Курдюмов И.Н., Турилова А.И., Антипова В.А., Середенин С.Б.
 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия; Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения; Курчатовский комплекс НИКИС-природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия

Технологии

Метапластичность и неинвазивная стимуляция мозга: поиск новых биомаркеров и направлений терапевтической нейромодуляции **74**
 Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Забирова А.Х., Супонева Н.А., Пирадов М.А.
 ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Клинический разбор

Редкое сочетание рассеянного склероза и болезни Паркинсона: клинический случай **83**
 Руина Е.А., Александрова Е.А., Паршина Е.В., Родыгин Д.Н., Юлин В.С.
 ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Россия; ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия

Особенности клинической картины при нарушении мозгового кровообращения в бассейне артерии Першерона (клинические случаи) **92**
 Аннушкин В.А., Никонов А.А., Максимова М.Ю., Лагода О.В., Танашия М.М.
 ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Хроники

НЕЙРОФОРУМ-2022: V Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений **99**

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

- Risk factors for falls in different age groups of patients with chronic cerebral ischaemia 5
Geraskina L.A., Galaeva A.A., Sheikhova R.Dzh., Fonyakin A.V., Maximova M.Yu.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Russian Gerontological Research and Clinical Center of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

- Inflammation and endothelial toxicity: pathogenetic aspects of central nervous system damage due to novel coronavirus disease 15
Prokhorova M.V., Yakovlev A.I., Voznyuk I.A., Morozova E.M., Gogoleva E.A., Pivovarova L.P.
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

- Differential diagnosis of stroke and vestibular neuritis in emergency neurology 25
Monak A.A., Kulesh A.A., Parfenov V.A., Astanin P.A.
Perm City Clinical Hospital No. 4, Perm, Russia; E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

- Effects of tumor necrosis factor α on the structure of brain networks and cognitive functions in patients with chronic cerebral ischemia 34
Fokin V.F., Shabalina A.A., Ponomareva N.V., Konovalov R.N., Medvedev R.B., Lagoda O.V., Krotchenkova M.V., Tanashyan M.M.
Research Center of Neurology, Moscow

Experimental neurology

- The myoprotective effect of non-quantal acetylcholine: *in vitro* model of the myopathy component of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy 41
Gavrichenko A.V., Pasatetskaya N.A., Sokolova M.G., Lopatina E.V.
First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg, Russia; Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia

- A method of inhibiting the ABCB1 protein in the blood-brain barrier *in vivo* 47
Chernykh I.V., Shchul'kin A.V., Mylnikov P.Yu., Kirichenko E.E., Gatsanoga M.V., Yakusheva E.N.
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Reviews

- High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: approaches to risk management 53
Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Totolyan N.A., Kulagin A.D., Skoromets A.A.
Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

- The cerebrovascular, neuroprotective and antiarrhythmic properties of the anxiolytic fabomotizole 65
Mirzoyan R.S., Balasanyan M.G., Topchyan H.V., Hakobyan V.P., Gan'shina T.S., Khailov N.A., Kurdyumov I.N., Turilova A.I., Antipova T.A., Krayneva V.A., Sereidenin S.B., V.V. Zakusov State Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia; M. Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia; Kurchatov Complex of NBICS Nature-Like Technologies NBC «Kurchatov Institute», Moscow, Russia

Technologies

- Metaplasticity and non-invasive brain stimulation: the search for new biomarkers and directions for therapeutic neuromodulation 74
Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Zabirowa A.H., Suponeva N.A., Piradov M.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Clinical analysis

- Rare co-occurrence of multiple sclerosis and Parkinson's disease: a case report 83
Ruina E.A., Aleksandrova E.A., Parshina E.V., Rodygin D.N., Yulin V.S.
Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia; Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia

- Clinical features of stroke in the artery of Percheron territory (case series) 92
Annushkin V.A., Nikonov A.A., Maksimova M.Yu., Lagoda O.V., Tanashyan M.M.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Chronicles

- NEUROFORUM-2022: V National Congress on Parkinson's Disease and Movement Disorders 99



Факторы риска падений у больных различными возрастными групп с хронической ишемией головного мозга

Л.А. Гераскина¹, А.А. Галаева^{2,3}, Р.Д. Шейхова³, А.В. Фоякин¹, М.Ю. Максимова¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Когнитивные расстройства, нарушения ходьбы и равновесия — важнейшие факторы риска (ФР) падений в пожилом и старческом возрасте. При хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) перечисленные неврологические нарушения являются основными клиническими проявлениями и могут развиваться в более молодом возрасте.

Цель: изучить ФР падений у пациентов различного возраста с ХИГМ и определить наиболее значимые предикторы падений.

Материалы и методы. Обследованы 104 пациента с ХИГМ. Выделены группы среднего (40–59 лет; n = 13), пожилого (60–74 года; n = 62) и старческого возраста (75 лет и старше; n = 29). Оценивали частоту и наличие ФР падений.

Результаты. Падения в анамнезе были у 37 (36%) больных, их частота увеличивалась от 8% у лиц среднего возраста до 37% в пожилом и 45% в старческом. Выявлена отягощённость множественными ФР падений, причём наличие 5 ФР увеличивает риск падений в 4 раза. В среднем возрасте наиболее часто регистрировались болевой синдром, обусловленный дегенеративными изменениями позвоночника (85%), тревога (54%), нарушения зрения (31%); в пожилом возрасте — болевой синдром в позвоночнике (77%), когнитивные нарушения (45%), нарушения зрения (39%), снижение скорости ходьбы (23%); в старческом возрасте — снижение зрения (76%), когнитивный дефицит (69%), болевой синдром в позвоночнике (69%), снижение скорости ходьбы (38%), ортостатическая гипотензия (28%). По данным дискриминантного анализа, наиболее значимыми предикторами падений при ХИГМ являются женский пол, возраст старше 69 лет, депрессия, наличие когнитивных нарушений, скорость ходьбы менее 1 м/с.

Заключение. При ХИГМ падения наблюдались во всех возрастных группах. Предиктивное значение имеет не только наличие конкретного ФР падения, но и суммарная отягощённость ими. Наличие 5 и более ФР, как и снижение скорости ходьбы менее 1 м/с, может свидетельствовать о высоком риске падений.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; факторы риска падений; скорость ходьбы

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: neurocor@mail.ru. Гераскина Л.А.

Для цитирования: Гераскина Л.А., Галаева А.А., Шейхова Р.Д., Фоякин А.В., Максимова М.Ю. Факторы риска падений у больных различными возрастными группами с хронической ишемией головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(3): 5–14.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.1>

Поступила 13.05.2022 / Принята в печать 10.06.2022 / Опубликовано 30.09.2022

Risk factors for falls in different age groups of patients with chronic cerebral ischaemia

Lyudmila A. Geraskina¹, Amina A. Galaeva^{2,3}, Rabiya Dzh. Sheikhova³, Andrey V. Fonyakin¹, Marina Yu. Maximova¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Russian Gerontological Research and Clinical Center of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Cognitive impairment, gait and balance disorders are the most important risk factors for falls in older persons. These neurological impairments are the main clinical manifestations of chronic cerebral ischaemia (CCI), and can develop at a younger age.

Aim: to evaluate the risk factors for falls in patients with CCI in different age groups and to identify the most significant predictors of falls.

Materials and methods. We examined 104 patients with CCI. Patients were divided into three age groups: middle age (40–59 years old; $n = 13$), older age (60–74 years old; $n = 62$), and the elderly (75 years and older; $n = 29$). We assessed the frequency of falls and the presence of risk factors.

Results. Thirty-seven (36%) patients had a history of falls, with its incidence increasing from 8% in the middle-aged group to 37% in the older persons and 45% in the elderly. Some patients had multiple risk factors for falls, while the presence of 5 risk factors increased the risk of falling fourfold. The most common factors in middle age were pain due to degenerative spine conditions (85%), anxiety (54%), and visual impairment (31%); in older age – back pain (77%), cognitive impairment (45%), visual impairment (39%), and decreased walking speed (23%); in the elderly – visual impairment (76%), cognitive impairment (69%), back pain (69%), decreased walking speed (38%), and orthostatic hypotension (28%). Discriminant analysis revealed that the best predictors of falls in CCI were female sex, age over 69 years, depression, cognitive impairment, and a walking speed below 1 m/sec.

Conclusion. Falls were observed in all age groups of people with CCI. Not only the presence of a specific risk factor for falls, but the presence of multiple risk factors, has predictive value. The presence of five or more risk factors, as well as a walking speed below 1 m/sec, can indicate a high risk of falls.

Keywords: chronic cerebral ischaemia; risk factors for falls; walking speed

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: neurocor@mail.ru. Geraskina L.A.

For citation: Geraskina L.A., Galaeva A.A., Shekhova R.Dzh., Fonyakin A.V., Maximova M.Yu. Risk factors for falls in different age groups of patients with chronic cerebral ischaemia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(3): 5–14. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.1>

Received 13.05.2022 / Accepted 10.06.2022 / Published 30.09.2022

Введение

Неуклонная тенденция к старению населения и необходимость обеспечения лицам пожилого и старческого возраста достаточного уровня качества жизни при сохранении мобильности и коммуникационных возможностей сопряжены с возрастанием нагрузки на медико-социальные службы [1]. Сопутствующие старению нарушения равновесия, ходьбы и связанные с ними падения нередко становятся причинами различных травм и инвалидизации, что в дальнейшем определяет негативный прогноз жизни лиц этой возрастной группы [2]. Падение — происшествие, при котором человек внезапно оказывается на земле или на другой низкой поверхности, за исключением случаев, являющихся следствием нанесённого удара, потери сознания, внезапного паралича или эпилептического припадка [3].

Среди наиболее значимых факторов риска (ФР) падений у пациентов пожилого и старческого возраста особо выделяют причины, связанные с неврологическими нарушениями, в частности, двигательные и координаторные постинсультные расстройства, диабетическую полинейропатию, вегетативную дисфункцию с ортостатической гипотензией и возраст-зависимые зрительные и вестибулярные нарушения [3–7]. Кроме того, существенное значение имеет когнитивная дисфункция в виде снижения внимания, дефицита управляющих функций мозга [8, 9]. Перечисленные неврологические нарушения могут быть проявлением хронической ишемии головного мозга (ХИГМ), обусловленной ремоделированием церебральных сосудов на фоне артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза, сахарного диабета (СД). Несмотря на то что ХИГМ является возрастзависимой патологией, она встречается у лиц не только старших возрастных групп, но и в среднем возрасте. В настоящее время рекомендации по диагностике и профилактике падений ориентированы преимущественно на лиц старческого возраста, тогда как своевременная оценка ФР падений у более молодых, оптимизация превентивной терапии и использование целенаправленного тренинга могут способствовать повышению мобильности пациентов и улучшению отдалённого прогноза.

Цель работы — изучить ФР падений у пациентов различного возраста с ХИГМ и определить наиболее значимые предикторы падений.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты, последовательно госпитализированные в неврологическое отделение Российского геронтологического научно-клинического центра в период с марта 2019 г. по апрель 2021 г. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом РУДН (протокол № 25 от 28.01.2021).

Критерии включения:

- пациенты с ХИГМ, обусловленной АГ, атеросклерозом, СД;
- возраст 40 лет и старше;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения/исключения:

- выраженные постинсультные двигательные нарушения, использование вспомогательных средств для передвижения, необходимость посторонней помощи; оценка по модифицированной шкале Рэнкин более 2;
- эпилепсия;
- приступы преходящей потери сознания, включая синкопе;
- выраженные когнитивные, психоэмоциональные, зрительные, слуховые нарушения, препятствующие выполнению тестов;
- соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- отказ от участия в исследовании.

Настоящее исследование проводилось с участием 104 пациентов с ХИГМ, в том числе 15 (14%) мужчин и 89 (86%) женщин. Возраст пациентов варьировал от 40 до 93 лет, средний возраст $69,6 \pm 9,6$ года. Индекс массы тела (ИМТ) пациентов в среднем составил $29,2 \pm 4,9$ кг/м², у большинства имели место избыточная масса тела (ИМТ 25–29 кг/м²) либо ожирение I степени (ИМТ 30–35 кг/м²): 39 и 31%, соответственно.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Table 1. Patient characteristics in the study

Признак Characteristic	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)			
	всего total (n = 104)	средний возраст middle age (n = 13)	пожилой возраст older age (n = 62)	старческий возраст elderly (n = 29)
Пол: Gender:				
мужской / male	15 (14%)	2 (15%)	7 (11%)	6 (20%)
женский / female	89 (86%)	11 (85%)	55 (89%)	23 (80%)
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	29 (26; 31,8)	28,5 (23,5; 32,0)	30 (26,9; 32,7)	27,8 (25,8; 29,9)
Ожирение: Obesity:				
I степени / class 1	32 (31%)	5 (38%)	22 (35%)	5 (17%)
II степени и более / class 2 and above	12 (12%)	0	11 (18%)	1 (3%) [#]
Артериальная гипертензия: Hypertension:	94 (90%)	8 (61%)	57 (92%)*	29 (100%)*
1 степени / stage 1	10 (10%)	2 (15%)	4 (6%)	4 (14%)
2 степени / stage 2	33 (32%)	6 (46%)	19 (31%)	8 (28%)
3 степени / stage 3	51 (49%)	0	34 (55%)*	17 (59%)*
Атеросклероз брахиоцефальных артерий: Extracranial atherosclerosis:				
стеноз < 50%	24 (23%)	5 (38%)	35 (56%)	20 (69%)
стеноз ≥ 50%	45 (44%)	0	4 (7%)	5 (17%)
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий Paroxysmal atrial fibrillation	6 (6%)	0	6 (10%)	0
Постоянная форма фибрилляции предсердий Permanent atrial fibrillation	2 (2%)	0	0	2 (7%)
Желудочковая экстрасистолия Ventricular extrasystoles	3 (3%)	0	1 (2%)	2 (7%)
ИБС, в том числе: IHD, including:				
постинфарктный кардиосклероз post-infarction cardiosclerosis	4 (4%)	0	3 (5%)	1 (3%)
стенокардия напряжения / angina pectoris	15 (14%)	0	7 (11%)	8 (28%)* [#]
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	14 (13%)	0	6 (10%)	8 (28%)* [#]
Нарушение углеводного обмена Impaired carbohydrate metabolism	17 (16%)	0	11 (18%)	6 (21%)
Антигипертензивная терапия Antihypertensive drugs	76/94 (81%)	6/8 (75%)	46/57 (81%)	24/29 (83%)
Количество антигипертензивных препаратов: Number of antihypertensive drugs:				
1	22 (29%)	2 (33%)	13 (28%)	7 (29%)
2	33 (44%)	3 (50%)	18 (39%)	12 (50%)
3	17 (22%)	1 (17%)	12 (26%)	4 (17%)
4	4 (5%)	0	3 (7%)	1 (4%)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: *p < 0,05 по сравнению с группой среднего возраста; #p < 0,05 по сравнению с группой пожилого возраста.

Note. Here and in Tables 2 and 3: *p < 0.05 compared with the middle age group; #p < 0.05 compared with the older age group.

В соответствии с целью работы пациенты были распределены в группы по возрастным категориям: средний возраст — 40–59 лет ($n = 13$), пожилой — 60–74 года ($n = 62$) и старческий возраст — 75 лет и старше ($n = 29$). Группы были сопоставимы по полу (табл. 1).

У пациентов с ХИГМ имелись различные сопутствующие заболевания. У большинства больных диагностирована АГ. Из 94 больных, имевших АГ, только 76 (81%) получали антигипертензивное лечение, частота которого существенно не различалась в исследуемых группах, но пациенты пожилого и старческого возраста чаще принимали многокомпонентную терапию в связи с более тяжёлой степенью АГ (см. табл. 1). У 18% пациентов имелась ишемическая болезнь сердца, у 13% — хроническая сердечная недостаточность, преимущественно IIА стадии. Нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия), ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность были зарегистрированы только в группах пожилого и более старшего возраста, как и нарушения углеводного обмена, которые были выявлены у 17 (16%) пациентов, из них СД — у 11 человек, нарушение толерантности к глюкозе — у 6. Атеросклеротические изменения брахиоцефальных артерий выявлены со сходной частотой во всех изучаемых группах, однако стенозы брахиоцефальных артерий более 50% были верифицированы только у лиц пожилого и старческого возраста.

Оценивали традиционные ФР падений: указания на падения в анамнезе (последние 3 года), ранее перенесённое острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), наличие когнитивных и психоэмоциональных нарушений, дисфункции вегетативной нервной системы, полиневропатия, снижение зрения и слуха, снижение скорости ходьбы, приём гипотензивных и психотропных препаратов. Выраженность болевого синдрома, ассоциированного с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника, суставов нижних конечностей, оценивали по визуальной аналоговой шкале.

Диагноз ХИГМ устанавливали на основании клинических и нейровизуализационных данных [10]. Неврологический осмотр включал исследование когнитивных функций с помощью теста МоСа [11], в соответствии с которым оценка менее 26 баллов свидетельствует о наличии когнитивных нарушений. Выполняли тест равновесия К. Berg [12], оценка менее 40 баллов соответствует высокому риску падений.

Психоэмоциональный статус уточняли с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [13]. Уровень тревоги и депрессии определяли раздельно. Значение 0–7 баллов соответствует норме, 8–10 — субклиническая тревога/депрессия, 11 баллов и более — клинически значимые эмоциональные нарушения.

Всем пациентам выполнена ортостатическая проба для диагностики нарушений вегетативной регуляции. Связанное с вертикализацией снижение систолического артериального давления (АД) на 20 мм рт. ст. и более либо снижение диастолического АД на 10 мм рт. ст. и более расценивали как положительную ортостатическую пробу.

Оценивали наличие нарушений ходьбы. Неустойчивость при выполнении фланговой, тандемной ходьбы определяли как лёгкие нарушения; изменения паттерна ходьбы

в виде укорочения шага, замедления темпа, негрубого расширения базы — как умеренные. Регистрировали время прохождения расстояния 20 м и рассчитывали скорость ходьбы. Снижение скорости ходьбы менее 1 м/с рассматривается как ФР падений [14].

При офтальмологическом осмотре определяли остроту зрения, снижение которой (с коррекцией) в пределах 0,5–0,7 считали умеренным, 0,5 и менее — выраженным. Слух оценивали по сохранности шепотной речи, уменьшение дистанции (менее 5 м) соответствовало снижению слуха.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы «Statistica v.13» («StatSoft») и «SPSS Statistics v.22.0».

Описательная статистика категориальных и порядковых переменных представлена в виде частоты и процентных долей, количественные переменные при нормальном распределении — в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), в случае распределения, отличного от нормального, — в виде медианы и значений нижнего и верхнего квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$).

Качественные показатели по уровням группирующих переменных сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Тип распределения количественных переменных оценивали при помощи построения и оценки частотных гистограмм. Использовали методы непараметрического анализа. Сравнение двух независимых выборок по группирующей переменной проводили с помощью критерия Манна–Уитни.

Выполняли дискриминантный анализ (с пошаговым включением переменных) для определения наиболее значимых ФР падений. Значимость предсказательных признаков оценивали посредством ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) по вероятности бинарного исхода с определением чувствительности, специфичности и площади под кривой. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ) наступления события при наличии признака.

Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Среди обследованных больных ХИГМ ранее перенесли ОНМК 13 пациентов: 10 из группы пожилого возраста и 3 — из группы старческого возраста (табл. 2). У 1 пациента течение ОНМК соответствовало транзиторной ишемической атаке, у остальных — критериям малого инсульта. Неврологическая симптоматика была представлена в основном анизорефлексией, повышением сухожильных рефлексов, наличием мозжечковых нарушений в виде негрубого интенционного дрожания при выполнении координаторных проб, лёгких/умеренных нарушений ходьбы, которые существенно не влияли на двигательный статус, оценка по mRS варьировала в пределах 0–2.

Падения в анамнезе отмечены у 37 (36%) обследованных больных. Частота падений была ожидаемо выше в старших группах пациентов (см. табл. 2). Оценка по шкале равно-

Таблица 2. ФР падений в различных возрастных группах пациентов с ХИГМ

Table 2. Risk factors for falls in different age groups of patients with CCI

ФР падений Risk factors for falls	Число больных, n (%) / Number of patients, n (%)			
	всего total (n = 104)	средний возраст middle age (n = 13)	пожилой возраст older age (n = 62)	старческий возраст elderly (n = 29)
ОНМК, транзиторная ишемическая атака Stroke, transient ischaemic attack	13 (13%)	0	10 (16%)	3 (10%)
Падения в анамнезе History of falls	37 (36%)	1 (8%)	23 (37%)*	13 (45%)*
Тест равновесия Берг, баллы: Berg Balance Scale, points:				
Me [Q ₁ ; Q ₃]	52 [49; 55]	56 [55; 56]	52 [50; 55]*	50 [47; 53]**
мин-макс / min-max	32–56	47–56	32–56	37–55
высокий риск падений, n (%) / high risk of falls, n (%)	5 (4,8%)	0	2 (3%)	3 (10%)
Оценка MoCA, балл, Me [Q ₁ , Q ₃] MoCA score, Me [Q ₁ , Q ₃]	25 [24; 28]	27 [24; 29]	26 [24; 28]	25 [24; 27]
Когнитивные нарушения (MoCA < 26 баллов) Cognitive impairment (MoCA score <26)	53 (51%)	5 (38%)	28 (45%)	20 (69%)*
Оценка депрессии, баллы, Me [Q ₁ , Q ₃] Depression score, Me [Q ₁ , Q ₃]	7 [5; 9]	8 [5; 9]	8 [5; 9]	6 [4; 8]
Депрессия: Depression:				
клиническая / clinical	16 (15%)	2 (15%)	11 (18%)	3 (10%)
субклиническая / subclinical	32 (31%)	5 (38%)	22 (35%)	5 (17%)
Оценка тревоги, баллы, Me [Q ₁ , Q ₃] Anxiety score, Me [Q ₁ , Q ₃]	7 [5; 10]	11 [6; 13]	7 [5; 9,75]	7 [4; 9]
Тревога: Anxiety:				
клиническая / clinical	22 (21%)	7 (54%)	11 (18%)*	4 (14%)*
субклиническая / subclinical	27 (26%)	0	19 (31%)*	8 (28%)*
Ортостатические нарушения / Orthostatic intolerance	20 (19%)	1 (8%)	11 (18%)	8 (28%)
Болевой суставной синдром нижних конечностей Lower limb joint pain	27 (26%)	1 (8%)	20 (32%)	6 (21%)
Болевой синдром, обусловленный дегенеративными изменениями позвоночника Degenerative disc disease related pain	79 (76%)	11 (85%)	48 (77%)	20 (69%)
Полиневропатия / Polyneuropathy	12 (12%)	1 (8%)	9 (15%)	2 (7%)
Снижение зрения, в том числе: Visual impairment, including:	55 (53%)	4 (31%)	29 (47%)	22 (76%)*#
умеренное / moderate	39 (38%)	4 (31%)	24 (39%)	11 (38%)
выраженное / severe	16 (15%)	0	5 (8%)	11 (38%)*#
Снижение слуха / Hearing loss	19 (18%)	0	9 (15%)	10 (34%)*#
Нарушения ходьбы, в том числе: Gait disorders, including:	69 (66%)	2 (15%)	40 (65%)	27 (93%)
лёгкие / mild	29 (28%)	2 (15%)	19 (31%)	8 (28%)
умеренные / moderate	40 (38%)	0	21 (34%)*	19 (65%)*#
Время прохождения дистанции 20 м, с, Me [Q ₁ ; Q ₃] 20 Metre Walk Test, sec, Me [Q ₁ ; Q ₃]	18 [16; 20]	16 [14; 16]	18 [16; 20]*	20 [18; 22]**
мин-макс / min-max	12–46	13–17	12–30	13–46
скорость ходьбы < 1 м/с / walking speed <1 m/sec	25 (24%)	0	14 (23%)	11 (38%)*
Гипотензивные препараты / Antihypertensive drugs	76 (73%)	6 (46%)	45 (74%)*	24 (83%)*
Психотропные препараты / Psychotropic drugs	9 (9%)	2 (15%)	5 (8%)	2 (7%)

весия Берг в среднем по группе соответствовала низкому риску падений. Только у 5 пациентов оценка была менее 40 баллов, т.е. имел место высокий риск падений.

Среди факторов, ассоциированных с риском падений, наиболее часто регистрировали болевой синдром, обусловленный дегенеративными изменениями позвоночника (76%), приём гипотензивных препаратов (73%), снижение зрения (53%), в том числе выраженное (15%). Когнитивные нарушения имелись у половины пациентов. Далее по частоте встречаемости следуют: болевой суставной синдром нижних конечностей (26%), снижение скорости ходьбы менее 1 м/с (24%), клинически значимая тревога (21%), ортостатическая гипотензия (19%), снижение слуха (18%), клинически значимая депрессия (15%), приём психотропных препаратов (9%). Полиневропатия выявлена у 12 пациентов, проявлялась умеренными нарушениями поверхностной чувствительности в виде гипестезии и парестезий, не сопровождалась существенными двигательными расстройствами, ассоциировалась с наличием СД 2-го типа ($n = 11$) и у 1 больного — с умеренным дефицитом витамина В₁₂.

Ортостатическая проба была положительной у 20 (19%) больных, преимущественно пожилого и старческого возраста. При этом снижение АД не сопровождалось клинически значимой симптоматикой.

Когнитивный дефицит в основном носил умеренный характер с нарастанием нарушений при увеличении возраста. Также выявлено возрастзависимое увеличение встречаемости снижения зрения и слуха. Клинически значимая депрессия регистрировалась со сходной частотой во всех возрастных группах, тогда как клинически значимая тревога преобладала у пациентов среднего возраста.

Болевой синдром, обусловленный дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника и суставов нижних конечностей, был лёгкой/умеренной степени выраженно-

сти, оценка по визуальной аналоговой шкале — не более 4–5. В соответствии с критериями в исследование не включались пациенты с парезами и выраженными нарушениями функции суставов (ограничение подвижности, необходимость в дополнительной опоре). При осмотре пациентов также не выявлено корешковых симптомов, выраженных мышечно-тонических расстройств. При этом болевой синдром вследствие дегенеративных изменений позвоночника отмечался со сходной частотой во всех изученных группах больных, а болевой суставной синдром нижних конечностей несколько чаще имел место в пожилом и старческом возрасте.

Установлено преобладание определённых ФР в различных возрастных группах (см. табл. 2). В среднем возрасте наиболее часто регистрировались болевой синдром, обусловленный дегенеративными изменениями позвоночника (85%), тревога (54%), умеренные нарушения зрения (31%); в пожилом возрасте — болевой синдром в позвоночнике (77%), когнитивные нарушения (45%), умеренные нарушения зрения (39%), снижение скорости ходьбы (23%); в старческом возрасте — снижение зрения (76%), в том числе у половины пациентов выраженное, когнитивный дефицит (69%), болевой синдром в позвоночнике (69%), снижение скорости ходьбы (38%), снижение слуха (34%), ортостатическая гипотензия (28%). Многокомпонентная гипотензивная терапия чаще назначалась лицам пожилого и старческого возраста.

Наличие тех или иных ФР падений было отмечено у всех 104 пациентов, при этом индивидуальное количество ФР ожидаемо увеличивалось с возрастом, что связано с отягощённостью сопутствующими заболеваниями и собственно возрастными изменениями (табл. 3).

При проведении ROC-анализа установлено, что наличие 5 ФР является значимым предиктором падений: площадь под кривой (AUC) = 0,727 (95% ДИ 0,628–0,826), чувстви-

Таблица 3. Количественная отягощённость по факторам риска падений в различных возрастных группах

Table 3. Cumulative number of risk factors for falls in different age groups

Число ФР Number of risk factors	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)			
	всего total (n = 104)	средний возраст middle age (n = 13)	пожилой возраст older age (n = 62)	старческий возраст elderly (n = 29)
Me	5	4	5	6*
[Q ₁ ; Q ₃]	[4; 6]	[3; 5]	[4; 6]	[5; 7]
мин–макс min–max	1–9	2–6	1–9	2–9
1	1 (1%)	0	1 (2%)	0
2	12 (12%)	2 (15%)	8 (13%)	2 (7%)
3	10 (10%)	2 (15%)	4 (6%)	4 (14%)
4	20 (19%)	4 (31%)	15 (24%)	1 (3%)*#
5	21 (20%)	4 (31%)	10 (16%)	7 (24%)
6	15 (14%)	1 (8%)	9 (15%)	5 (17%)
7	14 (13%)	0	6 (10%)	8 (28%)*#
8	6 (6%)	0	5 (8%)	1 (3%)
9	5 (5%)	0	4 (6%)	1 (3%)

Таблица 4. Предикторы падений при ХИГМ (по данным дискриминантного анализа)

Table 4. Predictors of falls in CCI (based on discriminant analysis)

Предиктор Predictor	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove — (1,97)	p	Чувствительность Sensitivity	1 - чувствительность — (R-Sqrt.) 1 - sensitivity — (R-Sqrt.)
Пол Gender	0,909	0,955	4,501	0,036	0,967	0,033
Возраст Age	0,903	0,962	3,818	0,054	0,738	0,261
HADS (депрессия) HADS (depression)	0,892	0,974	2,551	0,113	0,972	0,027
Оценка по МоСА MoCA score	0,891	0,975	2,483	0,118	0,837	0,162
Скорость ходьбы < 1 м/с Walking speed < 1 m/sec	0,895	0,970	2,901	0,092	0,799	0,200
Группирующая переменная: Grouping variable: Wilks' Lambda = 0,86935; approx. F (6,97) = 2,4295; p < 0,0313						

тельность — 78%, специфичность — 73%. При этом наличие 5 ФР увеличивает риск падений почти в 4 раза: ОШ 3,97 (95% ДИ 1,58–9,93).

Другим значимым предиктором падений (по данным ROC-анализа) стало время прохождения 20-метровой дистанции за 18 с и более, т.е. снижение скорости ходьбы менее 1,11 м/с: AUC = 0,618 (95% ДИ 0,503–0,732), ОШ составило 2,92 (95% ДИ 1,24–6,84). При этом скорость ходьбы менее 1 м/с была сопряжена с наличием падений в анамнезе (критерий χ^2 с поправкой Йетса 7,856; p = 0,006), ОШ 3,57 (95% ДИ 1,53–8,32).

С целью определения наиболее значимых ФР — предикторов падений был выполнен дискриминантный анализ с пошаговым включением следующих переменных: пол, возраст, анамнез ОНМК, наличие когнитивных нарушений (суммарный балл по тесту МоСА), оценка равновесия (тест баланса Берг), скорость ходьбы, нарушения зрения, болевые синдромы (табл. 4).

Установлено, что наиболее значимыми предикторами падений при ХИГМ являются женский пол, возраст старше 69 лет, депрессия (оценка по шкале HADS > 9 баллов), наличие когнитивных нарушений (оценка по МоСА < 26 баллов), скорость ходьбы < 1 м/с.

Обсуждение

Известно, что наличие падения в анамнезе является одним из наиболее важных предикторов падений в последующей жизни. Распространённость нарушений походки и равновесия заметно увеличивается с 10% в возрасте 60–69 лет и до более 60% в возрасте старше 80 лет [15]. При этом частота падений также напрямую взаимосвязана с возрастом. С этой точки зрения попытки верифицировать ФР в более молодом возрасте рассматриваются как перспективная стратегия профилактики этих тяжёлых прогностически неблагоприятных событий. Частота падений в целом оценивается как весьма существенная и составляет 20–50%, стабильно удерживаясь на данном уровне в течение последних десятилетий [16–19]. Вариативность частоты падений связана с популяцией обследованных,

наиболее высокая встречаемость падений отмечается при неврологической патологии, в том числе у лиц молодого и среднего возраста [16]. Женский пол также рассматривается как ФР падений, значимость которого увеличивается с возрастом. При этом отчёты регистров свидетельствуют о стабильно высокой частоте падений и среди женщин среднего возраста [17, 20].

У пациентов с ХИГМ также отмечена значительная встречаемость падений в анамнезе (37%), закономерно напрямую взаимосвязанная с возрастом. Причём у обследованных не было выраженных двигательных расстройств (гемипарез, атаксия), требующих использования вспомогательных средств, высокий риск падений (в тесте баланса Берг) был определён только у 5 лиц пожилого/старческого возраста. Вместе с тем имелись нарушения ходьбы лёгкой и умеренной степени, выраженность которых также была сопряжена с возрастом. Однако очевидно, что нарушения ходьбы не являются единственной причиной падений, которые чаще обусловлены совокупностью факторов. У больных с ХИГМ обращает на себя внимание выраженная отягощённость множественными ФР падений во всех возрастных группах, хотя имелись отличия по встречаемости конкретных нарушений.

Спектр ФР падений имеет определённые отличия в зависимости от возраста исследуемой популяции, при этом с течением времени, по мере старения, отмечается трансформация лидирующих причин, связанных с нарушением баланса и падениями [18]. В целом, наличие более 4 ФР падений продемонстрировало прямую взаимосвязь с наличием падений в анамнезе.

Связи между падениями и анамнезом перенесённого ОНМК не установлено, что подчёркивает более значимую роль множественных церебральных очаговых, диффузных изменений на фоне ХИГМ в развитии нарушений ходьбы и удержания равновесия. Встречаемость выраженного некорректируемого снижения остроты зрения у обследованных пациентов также нарастала с возрастом, что ещё больше увеличивает риск падений за счёт резкого ограничения возможности зрительного контроля и компенсации нарушений ходьбы и равновесия.

Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с риском падений у больных с ХИГМ, были женский пол, возраст старше 69 лет, депрессия (оценка > 9 баллов по HADS), наличие когнитивных нарушений (оценка по шкале MoCA < 26 баллов) и снижение темпа ходьбы менее 1 м/с. Перечисленные нарушения являются известными ФР падений у лиц пожилого и старческого возраста. В то же время только у 1 пациента среднего возраста имелись падения в анамнезе, что не позволило провести углублённый анализ предикторов падений в данной группе. Более важно, что у 38% лиц среднего возраста с ХИГМ выявляются умеренные когнитивные расстройства. В отличие от субъективных когнитивных нарушений объективно выявляемые снижение внимания, дефицит управляющих функций мозга на фоне ХИГМ оказывают негативное влияние на все аспекты походки и независимо ассоциируются с риском падений [21, 22]. По результатам нашего исследования, в большинстве случаев когнитивный дефицит соответствовал умеренной степени выраженности, которая усугубляется с увеличением возраста. Ранее детальные исследования показали, что хотя пациенты с деменцией ходят медленно, но из-за двигательного и когнитивного дефицита на самом деле они ходят гораздо быстрее, чем допускается существующими обстоятельствами, что увеличивает риск падения [23]. Причём известна сопряжённость когнитивных расстройств и снижения темпа ходьбы у лиц старческого возраста, а скорость походки менее 1 м/с является надёжным предиктором падений у пожилых людей [14, 24]. В основе данной взаимосвязи лежат единые механизмы развития и прогрессирования возрастзависимой церебральной микроангиопатии. Доказано, что само по себе поражение белого вещества головного мозга — маркер церебральной ангиоэнцефалопатии — является весомым ФР падений среди пожилого населения [25]. А у пациентов с АГ, атеросклерозом, СД подобные изменения начинают формироваться в более раннем возрасте вследствие ускоренного ремоделирования церебральных сосудов [26, 27].

Среди ФР падений необходимо выделить нарушения опорно-двигательного аппарата, которые могут возникать при недостатке 25(ОН) витамина D [28], остеопорозе, артрите, СД, хронической боли [29–32], сердечно-сосудистых заболеваниях [33], гипогликемии [29], неврологических нарушениях, в частности, при двигательных и координаторных постинсультных расстройствах, диабетической полинейропатии [4], вегетативной дисфункции с ортостатической гипотензией [5, 6]. В представленном исследовании высокая частота болевых синдромов, обусловленных дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника и суставов нижних конечностей, отмеченная во всех возрастных группах, может быть объяснена именно совокупностью перечисленных видов патологии у больных ХИГМ. Именно скелетно-мышечная патология рассматривается как ведущий ФР падений в среднем возрасте [18].

Значимым ФР падений является психогенная составляющая — боязнь/страх падений. В ходе обследования лиц с ХИГМ обнаружена существенная встречаемость аффективных (эмоциональных) расстройств — тревоги и депрессии различной степени выраженности, совокупность которых, как доказано в ряде исследований, значительно повышает риск падений, т.к. может быть снижено внимание к окружающей среде либо возможна паническая реакция из-за воспоминаний о предыдущих падениях [34–36]. Также при ХИГМ психоэмоциональные нарушения тесно связаны с

когнитивной дисфункцией и нарушением ходьбы, что сопряжено со значительным повышением риска падений и обусловлено особенностями структурно-функциональной связности на фоне церебральной микроангиопатии [24, 37–39].

Особое место среди ФР падений отводится лекарственной терапии, причём установлена прямая взаимосвязь между одновременным использованием 5 или более лекарственных средств с увеличением риска падений [40]. Прежде всего рассматриваются препараты, оказывающие гипотензивный и антипсихотический эффект. В частности, доказано значительное повышение числа падений при приёме психотропных средств, в первую очередь за счёт седативного действия, а также вследствие побочных эффектов, включая экстрапирамидные симптомы, такие как тремор и атаксия, вегетативную дисфункцию с постуральной гипотензией, беспокойство и нарушение сна [41].

Нами выявлено, что значительное число пациентов с ХИГМ на момент обследования не получали адекватного лечения для коррекции тревожно-депрессивных расстройств. Комбинированная антигипертензивная терапия была назначена большинству пациентов, поэтому требуется тщательная повседневная оценка гипотензивного эффекта во избежание избыточного снижения АД, что может спровоцировать усугубление хронической гипоксемии вещества головного мозга вследствие эпизодов церебральной гипоперфузии [42]. Возрастзависимые ортостатические нарушения, связанные со снижением чувствительности барорецепторов, также могут усиливаться на фоне многокомпонентной гипотензивной терапии и приводить к декомпенсации ХИГМ [5, 41].

Заключение

Падения являются проблемой не только у лиц пожилого и старческого возраста. При ХИГМ средний возраст может рассматриваться как целевой для превентивных вмешательств. Говоря об индивидуальном риске падения у пациента с ХИГМ, необходимо отметить, что предиктивное значение имеет не только наличие того или иного конкретного ФР падения, но и суммарная отягощённость ими. Наличие 5 и более ФР может свидетельствовать о высоком риске падения, как и снижение скорости ходьбы, которое также показало высокую чувствительность и специфичность в выделении лиц с повышенным риском падения. Учитывая ранее отмеченную взаимосвязь нарушений походки с другими ФР, такими как состояние когнитивной и психоэмоциональной сферы, болевой синдром, состояние опорно-двигательного аппарата, снижение зрения, становится понятно, почему именно скорость ходьбы является одним из основных прогностических ФР падений. Хотя доказательств того, что определения одной только скорости ходьбы достаточно для выявления людей с высоким риском падения в настоящее время не получено, нарушения походки и падения в значительной степени недооцениваются и часто не получают адекватной оценки [14].

Учитывая, что наличие падения в анамнезе является ведущим предиктором падений в последующей жизни и, соответственно, фактором, ассоциированным с неблагоприятным отдалённым прогнозом, выявление прогностических маркеров риска падений у больных ХИГМ должно осуществляться как можно в более раннем возрасте.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / References

- Barnard A.N., Furmedge D.S. What you need to know about falls. *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*. 2021; 82(6): 1–8. DOI: 10.12968/hmed.2020.0747
- Katz R., Shah P. The patients who falls: challenges for families, clinicians, and communities. *JAMA*. 2010; 303: 273–274. DOI: 10.1001/jama.2009.2016
- Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации МЗ РФ. М.; 2020. 72 с. Falls in elderly and senile patients. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2020. 72 p. (In Russ.)
- Brown S.J., Handsaker J.C., Bowling F.L. et al. Diabetic peripheral neuropathy compromises balance during daily activities. *Diabetes Care*. 2015; 38(6): 1116–1122. DOI: 10.2337/dc14-1982
- Frith J. The association of orthostatic hypotension with falls—an end to the debate? *Age Ageing*. 2017; 46(4): 540–541. DOI: 10.1093/ageing/afx053
- Mol A., Bui Hoang P.T.S., Sharmin S. et al. Orthostatic hypotension and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2019; 20(5): 589–597.e5. DOI: 10.1016/j.jamda.2018.11.003
- Hohtari-Kivimäki U., Salminen M., Vahlberg T., Kivelä S.L. Orthostatic hypotension is a risk factor for falls among older adults: 3-year follow-up. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2021; 22(11): 2325–2330. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.07.010
- Holtzer R., Friedman R., Lipton R.B. et al. The relationship between specific cognitive functions and falls in aging. *Neuropsychology*. 2007; 21(5): 540–548. DOI: 10.1037/0894-4105.21.5.540
- Allali G., Launay C.P., Blumen H.M. et al. Falls, cognitive impairment, and gait performance: results from the GOOD initiative. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017; 18(4): 335–340. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.10.008
- Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Полякова Т.А., Араблинский А.В. 60 лет концепции дисциркуляторной энцефалопатии — можно ли в старые межи налить молодое вино? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(6; вып. 2): 13–26. Levin O.S., Chimagomedova A.Sh., Polyakova T.A., Arablinsky A.V. 60 years towards definition of dyscirculatory (vascular) encephalopathy: can we put new wine into old wineskins? *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova*. 2018; 118(6; Вып. 2): 13–26. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201811806213
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53(4): 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221
- Berg K.O., Wood-Dauphinee S.L., Williams J.I., Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can. J. Public Health*. 1992; 83 (Suppl 2): S7–S11.
- Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. 1983; 67(6): 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
- Kyrödalén I.L., Thingstad P., Sandvik L., Ormstad H. Associations between gait speed and well-known fall risk factors among community-dwelling older adults. *Physiother. Res. Int.* 2019; 24(1): e1743. DOI: 10.1002/pri.1743
- Mahlknecht P., Kiechl S., Bloem B.R. et al. Prevalence and burden of gait disorders in elderly men and women aged 60–97 years: a population-based study. *PLOS One*. 2013; 8 (7): e69627. DOI: 10.1371/journal.pone.0069627
- Saverino A., Moriarty A., Playford D. The risk of falling in young adults with neurological conditions: a systematic review. *Disabil. Rehabil.* 2014; 36(12): 963–977. DOI: 10.3109/09638288.2013.829525
- White A.M., Tooth L.R., Peeters G.M.E.E.G. Fall risk factors in mid-age women: the Australian longitudinal study on women's health. *Am. J. Prev. Med.* 2018; 54(1): 51–63. DOI: 10.1016/j.amepre.2017.10.009
- Peeters G., Cooper R., Tooth L. et al. A comprehensive assessment of risk factors for falls in middle-aged adults: co-ordinated analyses of cohort studies in four countries. *Osteoporos. Int.* 2019; 30(10): 2099–2117. DOI: 10.1007/s00198-019-05034-2
- Koç Z., Memiş A., Sağlam Z. Prevalence, etiology and risk factors for falls in neurological patients admitted to the hospital in Northern Turkey. *Acta Clin. Croat.* 2020; 59(2): 199–208. DOI: 10.20471/acc.2020.59.02.01
- Wang M., Wu F., Callisaya M.L. et al. Incidence and circumstances of falls among middle-aged women: a cohort study. *Osteoporos. Int.* 2021; 32(3): 505–513. DOI: 10.1007/s00198-020-05617-4
- Vérghese J., Annweiler C., Ayers E. et al. Motoric cognitive risk syndrome: multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology*. 2014; 83(8): 718–726. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000717
- Hoogendijk E.O., Rijnhart J.J.M., Skoog J. et al. Gait speed as predictor of transition into cognitive impairment: Findings from three longitudinal studies on aging. *Exp. Gerontol.* 2020; 129: 110783. DOI: 10.1016/j.exger.2019.110783
- van Iersel M.B., Verbeek A.L., Bloem B.R. et al. Frail elderly patients with dementia go too fast. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2006; 77(7): 874–876. DOI: 10.1136/jnnp.2005.084418
- MacAulay R.K., Boeve A., D'Errico L. et al. Slower gait speed increases risk of falling in older adults with depression and cognitive complaints. *Psychol. Health Med.* 2021: 1–6. DOI: 10.1080/13548506.2021.1903056
- Srikanth V., Beare R., Blizzard L. et al. Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study. *Stroke*. 2009; 40(1): 175–180. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.524355
- Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Кардионеврология: современное состояние и перспективные направления. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012; 67(2): 4–10. Suslina Z.A., Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Cardioneurology: current state and promising areas. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012; 67(2): 4–10. (In Russ.)
- Гнедовская Е.В., Кравченко М.А., Кротенкова М.В. и др. Гиперинтенсивность белого вещества головного мозга у лиц 40–59 лет и факторы риска цереброваскулярной патологии. *Российский неврологический журнал*. 2020; 25(5): 36–44. Gnedovskaya E.V., Kravchenko M.A., Krotenkova M.V. et al. Brain white matter hyperintensity in persons 40–59 years old and risk factors for cerebrovascular pathology. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal*. 2020; 25(5): 36–44. (In Russ.) DOI: 10.30629/2658-7947-2020-25-5-36-44
- Kachroo S., Kawabata H., Colilla S. et al. Association between hypoglycemia and fall-related events in type 2 diabetes mellitus: analysis of a U.S. commercial database. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2015; 21(3): 243–253. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.3.243
- Lips P., Bouillon R., van Schoor N.M. et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2010; 73(3): 277–285. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03701.x
- Nakamura Y., Suzuki T., Yoshida T. et al. Vitamin D and calcium are required during denosumab treatment in osteoporosis with rheumatoid arthritis. *Nutrients*. 2017; 9(5): 428. DOI: 10.3390/nu9050428
- van der Leeuw G., Leveille S.G., Dong Z. et al. Chronic pain and attention in older community-dwelling adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2018; 66(7): 1318–1324. DOI: 10.1111/jgs.15413
- Cai Y., Leveille S.G., Shi L. et al. Chronic pain and circumstances of falls in community-living older adults: an exploratory study. *Age Ageing*. 2022; 51(1): afab261. DOI: 10.1093/ageing/afab261
- Rich M.W., Chyun D.A., Skolnick A.H. et al. Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67(20): 2419–2440. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.004
- Hallford D.J., Nicholson G., Sanders K., McCabe M.P. The association between anxiety and falls: a meta-analysis. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2017; 72(5): 729–741. DOI: 10.1093/geronb/gbv160
- Choi N.G., Marti C.N., DiNitto D.M., Kunik M.E. Longitudinal associations of falls and depressive symptoms in older adults. *Gerontologist*. 2019; 59(6): 1141–1151. DOI: 10.1093/geront/gny179
- Scarlett L., Baikie E., Chan S.W.Y. Fear of falling and emotional regulation in older adults. *Aging Ment. Health*. 2019; 23(12): 1684–1690. DOI: 10.1080/13607863.2018.1506749
- Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Сергеева А.Н. и др. Субклинические церебральные проявления и поражение головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016; 10(3): 33–38. Dobrynina L.A., Gnedovskaya E.V., Sergeeva A.N. et al. Subclinical cerebral manifestations and brain damage in asymptomatic newly diagnosed arterial hypertension. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2016; 10(3): 33–38. (In Russ.)
- Sakurai R., Ishii K., Yasunaga M. et al. The neural substrate of gait and executive function relationship in elderly women: a PET study. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2017; 17(11): 1873–1880. DOI: 10.1111/ggi.12982
- Snir J.A., Bartha R., Montero-Ordasso M. White matter integrity is associated with gait impairment and falls in mild cognitive impairment. Results from the gait and brain study. *Neuroimage Clin.* 2019; 24: 101975. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101975

40. Dhalwani N.N., Fahami R., Sathanapally H. et al. Association between polypharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England. *BMJ Open*. 2017; 7(10): e016358.

DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016358

41. Chen Y., Zhu L.L., Zhou Q. Effects of drug pharmacokinetic/pharmacodynamic properties, characteristics of medication use, and relevant pharmacological interventions on fall risk in elderly patients. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2014; 10: 437–448.

DOI: 10.2147/TCRM.S63756

Информация об авторах

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

Галаева Амина Аюповна — невролог, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФGAOY BO PИMИY им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова Медицинского института ФGAOY BO PУДН, Москва, Россия,

<https://orcid.org/0000-0002-7543-1943>

Шейхова Рабият Джалалудиновна — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. Ю.С. Мартынова Медицинского института ФGAOY BO PУДН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2200-6502>

Фонякин Андрей Викторович — д.м.н., профессор, в.н.с., рук. лаб. кардионеврологии 2-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5452-2152>

Максимова Марина Юрьевна — д.м.н., профессор, зав. 2-м неврологическим отделением Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

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

42. Фонякин А.В., Машин В.В., Гераскина Л.А., Машин В.В. Кардиогенная энцефалопатия. Факторы риска и подходы к терапии. *Consilium Medicum*. 2012; 14(2): 5–9.

Fonyakin A.V., Mashin V.V., Geraskina L.A., Mashin V.V. Cardiogenic encephalopathy. Risk factors and approaches to therapy. *Consilium Medicum*. 2012; 14(2): 5–9. (In Russ.)

Information about the authors

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

Amina A. Galaeva — neurologist, Department of nervous diseases, Russian Gerontological Research and Clinical Center, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; postgraduate student, Department of nervous diseases and neurosurgery named after Yu.S. Martynov, Medical Institution, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-7543-1943>

Rabiyat Dzh. Sheikhova — postgraduate student, Department of nervous diseases and neurosurgery named after Yu.S. Martynov, Medical Institution, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2200-6502>

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

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

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.



Воспаление и эндотелиотоксичность: патогенетические грани поражения центральной нервной системы при новой коронавирусной инфекции

М.В. Прохорова¹, А.И. Яковлев¹, И.А. Вознюк^{1,2,3}, Е.М. Морозова¹, Е.А. Гоголева¹, Л.П. Пивоварова¹

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

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. Данные о частоте развития инсультов у пациентов с COVID-19, в том числе о случаях острого нарушения мозгового кровообращения у лиц молодого возраста, не имеющих облигатных факторов риска, а также о риске заражения SARS-CoV-2 пациентов в остром периоде инсульта противоречивы.

Цель исследования — оценить особенности течения инсульта в сочетании с COVID-19 и роль воспаления и эндотелиотоксичности в патогенезе церебрального поражения.

Материалы и методы. В исследование включены 1524 пациента, находившихся на стационарном лечении в сети сосудистых центров г. Санкт-Петербурга в 2020–2021 гг., в том числе 1068 человек с подтверждённой COVID-19, 551 случаев с летальным исходом. Для анализа клиничко-лабораторных данных пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от тяжести течения заболевания.

Результаты. Выявлены выраженные изменения лабораторных показателей активации системы воспаления, гемостаза, фибринолиза, цитолиза, обмена железа, ишемии мозга, протеолиза, иммунной недостаточности (лимфоцитопения, моноцитопения, увеличение содержания в крови лейкоцитов, концентрации С-реактивного белка, фибриногена, D-димера, креатинкиназы, ферритина, эластазы нейтрофильных гранулоцитов), которые достоверно отличались от таковых у пациентов без COVID-19. Наиболее информативной была динамика изменений маркеров воспаления в первые 24–72 ч. Многократное увеличение (эскалация) значений всегда коррелировало с ближайшим неблагоприятным исходом и, как правило, сопровождало последующему лабораторному подтверждению COVID-19 или появлению специфичных признаков вирусной пневмонии.

Заключение. COVID-19 следует рассматривать как самостоятельный фактор риска развития острого нарушения мозгового кровообращения, а вирус-индуцированный тромбоваскулярный процесс, проявляющийся эскалацией воспалительных факторов и продуктов повреждения эндотелия, должен расцениваться как патогенетическое звено, обуславливающее повреждение вещества головного мозга.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения; инсульт; новая коронавирусная инфекция; COVID-19; лабораторные предикторы

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: 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А. ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». E-mail: airty@mail.ru. Прохорова М.В.

Для цитирования: Прохорова М.В., Яковлев А.И., Вознюк И.А., Морозова Е.М., Гоголева Е.А., Пивоварова Л.П. Воспаление и эндотелиотоксичность: патогенетические грани поражения центральной нервной системы при новой коронавирусной инфекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(3): 15–24.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.2>

Поступила 10.06.2022 / Принята в печать 25.07.2022 / Опубликовано 30.09.2022

Inflammation and endothelial toxicity: pathogenetic aspects of central nervous system damage due to novel coronavirus disease

Maria V. Prokhorova¹, Aleksandr I. Yakovlev¹, Igor A. Voznyuk^{1,2,3}, Elena M. Morozova¹, Ekaterina A. Gogoleva¹, Lyudmila P. Pivovarova¹

¹St. Petersburg I.I. Dzhaneldidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. There are inconsistent data on the incidence of stroke in patients with COVID-19, including acute cerebrovascular accidents in younger people without obligate risk factors, as well as the risk of SARS-CoV-2 infection in patients with acute stroke.

The aim of the study was to evaluate the features of concomitant stroke and COVID-19, and the role of inflammation and endothelial toxicity in cerebral damage. **Materials and methods.** The study included 1,524 patients admitted to vascular clinics across St. Petersburg in 2020–2021, including 1,068 people with confirmed COVID-19 infection and 551 death cases. The patients were divided into four groups depending on disease severity, for clinical and laboratory data analysis.

Results. There were marked changes in the laboratory markers of inflammation, haemostasis, fibrinolysis, cytolysis, iron metabolism, cerebral ischaemia, proteolysis, immunodeficiency (lymphocytopenia, monocytopenia, elevated white blood cell count, elevated levels of C-reactive protein, fibrinogen, D-dimer, creatine kinase, ferritin and neutrophil elastase), with statistically significant differences when compared with patients without COVID-19. Changes in inflammatory markers in the first 24–72 hours provided the most information. A multifold increase (escalation) in the marker values was always correlated with an imminent adverse outcome and was usually accompanied by subsequent laboratory confirmation of COVID-19 infection or specific signs of viral pneumonia.

Conclusion. COVID-19 should be considered an independent risk factor for acute stroke, while the virus-induced thrombosis, manifesting in an escalation in inflammatory factors and products of endothelial damage, should be considered a pathogenetic link leading to cerebral tissue damage.

Keywords: acute cerebrovascular accident; stroke; novel coronavirus infection; COVID-19; laboratory predictors

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: 192242, Russia, St. Petersburg, Budapeshtskaya str., 3, liter A. St. Petersburg I.I. Dzhaneldidze Research Institute of Emergency Care. E-mail: airtym@mail.ru. Prokhorova M.V.

For citation: Prokhorova M.V., Yakovlev A.I., Voznyuk I.A., Morozova E.M., Gogoleva E.A., Pivovarova L.P. Inflammation and endothelial toxicity: pathogenetic aspects of central nervous system damage due to novel coronavirus disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(3): 15–24. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.2>

Received 10.06.2022 / Accepted 25.07.2022 / Published 30.09.2022

Введение

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии инфекции COVID-19. Первые сообщения из Китая указывали на то, что неврологические симптомы наблюдаются примерно у 36% госпитализированных пациентов с COVID-19 [1].

Уже в ранних публикациях ряд исследователей высказали предположение, что у пациентов с COVID-19 может быть выше риск ишемического инсульта, аналогично тому, как он повышается при другой инфекции дыхательных путей [2]. По некоторым данным, риск инсульта увеличивается на 3,20–7,82% в течение трех первых дней после других инфекций [3, 4]. В настоящее время опубликованы противоречивые данные о частоте инсульта у пациентов с COVID-19, в том числе о случаях развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у лиц молодого возраста и риске заражения SARS-CoV-2 среди пациентов с инсультом в анамнезе. По результатам крупного мета-анализа, частота встречаемости инсульта среди пациентов с COVID-19 колеблется от 0,9% до 2,7% [5].

К настоящему времени описаны четыре потенциальных механизма, способные приводить к повреждению нервной системы пациента с COVID-19 как самостоятельно, так и в сочетании друг с другом:

1) прямое вирусное повреждение нервной ткани, схожее с воздействием на центральную нервную систему (ЦНС) вируса простого герпеса, т.е. нейроинвазия. Коронавирус, проникая через эпителий горизонтальной части решётчатой кости, попадает в ЦНС у через нейрорецепторный аппарат обонятельного нерва и путём вирусной репликации индуцирует повреждение клеток ЦНС (нейротропизм);

2) иммуно-обусловленное повреждение, заключающееся в том, что внедрение вируса в клетки-мишени структур ЦНС (нейроглия, макрофаги, эндотелиоциты в составе гематоэнцефалического барьера) активирует неспецифические механизмы противовирусной защиты в виде продукции интерферонов и воспалительных клеточных медиаторов (цитокинов и хемокинов) с развитием иммунного ответа на антигены вируса в виде синтеза антител IgM и IgG. Вследствие чрезмерной клеточной активации в виде

«цитокинового шторма» (интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, CCL2, CCL3, CCL5, CXCL10 и др.) цитокины могут проникать через гематоэнцефалический барьер и приводить к острой некротической энцефалопатии;

3) аутоиммунное повреждение структур нервной системы после перенесённой острой инфекции (острое воспалительное демиелинизирующее заболевание);

4) трансэндотелиальное поражение, которое заключается в развитии системных воспалительных реакций, приводящих к поражению нервной ткани опосредованно, вследствие расстройств макро- и микроциркуляции.

Патогенез воспаления сопряжён с активацией свёртывания крови, т.к. моноциты, макрофаги и фибробласты одновременно являются источниками как медиаторов воспаления, так и факторов свёртывания, а эндотелиоциты служат активной платформой для этих процессов. Эндотелиальная дисфункция является основной детерминантой нарушения микроциркуляции, приводящей к вазоконстрикции, ишемии, воспалению, прокоагулянтному состоянию, периваскулярному отёку и отёку тканей.

В центре актуальной дискуссии — несколько главных вопросов:

- является ли ОНМК дебютом или осложнением COVID-19?
- есть ли диагностические маркеры, отражающие влияние COVID-19 в острой стадии ОНМК на исход заболевания?
- можно ли считать COVID-19 самостоятельным фактором риска развития инсульта?

Одним из новых признаков тяжёлого COVID-19 является коагулопатия, которая была названа сепсис-индуцированной коагулопатией с высоким уровнем D-димера и повышенным уровнем фибриногена [6]. Сепсис-индуцированная коагулопатия ассоциируется с уменьшением протромбинового времени, увеличением содержания D-димера и тромбоцитопенией, но без гипофибриногенемии. Это связано с инфекционно-индуцированной системной воспалительной реакцией, эндотелиальной дисфункцией и микротромбозом с органной недостаточностью, но без кровоизлияния [7].

В исследовании P. Velani и соавт. сделана попытка оценить COVID-19 как независимый фактор риска сосудистых событий [8]. Исследование подтвердило статистически значимое увеличение частоты инсульта у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой пациентов без инфекции, но имеющих такой же уровень риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, есть данные, что ишемический инсульт может являться дебютом COVID-19 [9]. Выводы сделаны на основании 4 случаев возникновения инсульта у пациентов без ранее установленного диагноза COVID-19, у которых ПЦР-анализ был взят в первый день госпитализации по поводу ОНМК.

Данные о возникновении ишемического инсульта в бассейне крупных церебральных артерий у пациентов молодого возраста (в исследовании — до 50 лет) также подтверждают значение COVID-19 в развитии острых цереброваскулярных событий [10]. При сравнении пациентов с инсультом в сочетании с COVID-19 и без неё в первой группе выявлено преобладание лиц с инсультом, обусловленным поражени-

ем крупного сосуда [11]. Однако точные патофизиологические механизмы, стоящие за этим, ещё предстоит определить. Большинство исследователей объясняют данные закономерности тромбообразования с точки зрения связи инфекционного (воспалительного) процесса и изменения систем гемостаза, а именно: развития протромботического состояния, изменения липидного обмена, агрегации тромбоцитов, изменения в эндотелиальной функции и нестабильности и разрыва бляшки [12]. По последним данным, связывание SARS-CoV-2 с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2, потенциально приводящее к «цитокиновому шторму», обусловленному повышенным уровнем ИЛ-6, является причиной гиперкоагуляционного состояния у пациентов с COVID-19. Влияние цитокинов на систему гемостаза было доказано на мышах, заражённых вирусом гриппа, у которых после селективного блокирования цитокинов уменьшался объём инфаркта и улучшались показатели выживаемости [13].

Широко обсуждается потенциальная возможность вируса SARS-CoV-2 повышать риск спонтанного внутримозгового кровоизлияния в сочетании с микротромбозом мелких проникающих артерий [14]. К повышенному риску геморрагического инсульта ведут системные реакции, ассоциированные с SARS-CoV-2: коагулопатия потребления, метаболический ацидоз или синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания [15].

Учитывая все вышесказанное, можно выделить несколько лабораторных параметров, способных указать на наличие вероятной «инфекционной причины» инсульта: уровень ИЛ-6, повышение скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка (СРБ), эритроцитов, фибриногена, D-димера [16].

Воспаление, связанное с COVID-19 и последующей активацией коагуляции, является вероятной причиной повышенного уровня D-димера. В ряде исследований доказано, что увеличение данного параметра связано со многими состояниями, отличными от тромбоза [17]. Повышенные уровни D-димера при госпитализации или увеличении D-димера с течением времени связаны с повышенной смертностью при COVID-19 [18].

Как показали N. Tang и соавт., уровень фибриногена у всех пациентов был повышен при поступлении [19]. M. Ranucci и соавт. сообщили о 16 пациентах с COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом, которым требовалась искусственная вентиляция лёгких и у которых были измерены уровни фибриногена, D-димера и ИЛ-6. Важный вывод из этого отчёта — повышенный уровень ИЛ-6 коррелировал с повышенным уровнем фибриногена, демонстрируя и подтверждая связь между воспалением и прокоагулянтными изменениями [16].

Таким образом, помимо стандартного диагностического поиска, включающего визуализацию мозга, внутримозговую и внекраниальную визуализацию сосудов, эхокардиографию, суточный мониторинг ЭКГ, дополнительную актуальную информацию может дать оценка маркеров коагуляции (D-димер, уровень фибриногена) и маркеров воспаления (СРБ и уровень ИЛ-6). Особенно это касается пациентов молодого возраста с криптогенным подтипом инсульта, не имеющих облигатных факторов риска развития инсульта. Рассматриваемые параметры помогут

выявить пациентов, имеющих в качестве основного патогенетического фактора протромботический или воспалительный факторы, что в дальнейшем может быть использовано при определении тактики лечения ОНМК.

Цель исследования — оценить особенности течения инсульта в сочетании с COVID-19 и роль воспаления и эндотелиальной дисфункции в патогенезе церебрального поражения.

Материалы и методы

В исследование включены 1524 пациента, находившиеся на стационарном лечении в сети сосудистых центров г. Санкт-Петербурга в 2020–2021 гг. Проанализированы случаи как в стационарах, перепрофилированных для оказания помощи пациентам с COVID-19, так и в стационарах «чистой» зоны.

У 1068 пациентов подтверждена COVID-19. Зафиксирован 551 летальный исход. Для анализа клиничко-лабораторных данных пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от тяжести течения заболевания.

Оценка состояния пациентов включала неврологический осмотр с применением шкалы Национального института здоровья США (The National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS). Для оценки уровня сознания применяли Шкалу комы Глазго, для оценки коморбидной патологии — индекс Чарлсона.

Лабораторная диагностика включала общеклинические анализы крови (в том числе определение уровня эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов на анализаторе «Sysmex XT4000») и мочи («Urisys 2400»), биохимический анализ крови («Cobas c501»), коагулограмму (международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время; «Sta Compact»), исследование уровня D-димера, маркеров воспалительной реакции (СРБ, ИЛ-6, ферритина), определение антител IgG и IgM к SARS-CoV-2 (иммуноферментный анализ, «ELx800»), ПЦР-диагностику РНК SARS-CoV-2, у ряда пациентов — уровня эластазы нейтрофильных гранулоцитов, антител IgG к NR2-субъединицам NMDA-рецепторов, прокальцитонина («Architect i2000»).

В инструментальную часть обследования входило выполнение ЭКГ для исключения нарушений сердечного ритма, у части больных — эхокардиография («Siemens AcusonS 2000»). Наряду с мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ) головного мозга (на аппарате «General Electric Lightspeed-32» с толщиной среза 0,5 мм) применялась магнитно-резонансная томография головного мозга («Toshiba»). Помимо стандартной рентгенографии органов грудной клетки, части пациентов проводили МСКТ грудной клетки.

Статистический анализ данных проводили в программном пакете «Statistica v.10.0» («StatSoft») с использованием критерия Стьюдента для расчёта P-value, ROC-анализа, теста Колмогорова–Смирнова, коэффициента ранговой корреляции τ Кэнделла. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали за $p < 0,05$ (за исключением интерпретации коэффициента ранговой корреляции τ Кэнделла, где значение 0,35 считали высокой корреляцией, 0,21 — средней). Для получения информации о важности различных клинических параметров с большим количеством данных была построена модель машинного

обучения искусственного интеллекта на базе программного обеспечения Python: Pandas, Matplotlib, Sklearn, Numpy, Statistics, Shap.

Этическая экспертиза. Работа одобрена локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (протокол № 8 от 03.11.2020).

Результаты

В группе анализа из 1068 человек с подтверждённой COVID-19 зарегистрирован 551 летальный исход. Для получения информации о важности различных клинических параметров, с учётом большого объёма данных, была построена модель машинного обучения искусственного интеллекта для решения задачи классификации методом градиентного бустинга на цель. Для модели, обученной на наборе данных общей исследуемой группы из 1524 человек с инсультом, у части из которых во время госпитализации обнаружена COVID-19, были проведены расчёты коэффициента SHAP-value, с помощью которого описывается влияние всех выбранных нами клинических параметров на прогноз выявления COVID-19 у пациентов с ОНМК (рис. 1).

Наиболее значимыми оказались следующие показатели: возраст, тяжесть инсульта по NIHSS, уровень СРБ, лейкоцитов, фибриногена, креатинина при поступлении. Таким образом, выявление COVID-19 наиболее ожидаемо у пациента с тяжёлым неврологическим дефицитом, старшей возрастной группы, с соответствующими повышенными лабораторными показателями.

Сформированы 4 группы в соответствии с тяжестью состояния пациентов при поступлении в центр по лечению ОНМК и характером течения заболевания, наличием подтверждённой COVID-19 с помощью ПЦР-исследования материала, полученного со слизистой оболочки ротоглотки и носа или тканевых биоптатов, и определения антител классов M и G (IgM и IgG) в сыворотке крови, лучевой диагностики характерной вирусной пневмонии (табл. 1).

Первую группу составили 457 человек (29,9%) без осложнений ОНМК, без отрицательной динамики по неврологическому дефициту, без подтверждённой новой коронавирусной инфекции; с небольшим преобладанием мужчин (237 против 220). Средний возраст 68 (28–97) лет. Средний балл по NIHSS при поступлении — 4, при выписке — 2. Данная группа расценивалась как группа контроля.

Во 2-ю группу вошли пациенты с территориальным инфарктом головного мозга, но также без отрицательной динамики за время госпитализации по неврологическому дефициту, всего 279 человек (155 мужчин и 124 женщины). Средний возраст, как и в 1-й группе, составил 68 (31–96) лет. Средний балл по NIHSS при поступлении — 14, при выписке — 12. COVID-19 диагностирована у 175 пациентов, из них 140 были переведены в профильный стационар. Летальный исход был у 24,3% больных, при этом большую часть составили пациенты, потребовавшие межстационарного перевода. У пациентов с диагностированной COVID-19 наблюдалась тенденция к увеличению тяжести неврологических проявлений по NIHSS, повышению содержания в крови D-димера и СРБ. При поступлении в стационар выявлены достоверные изменения относительно

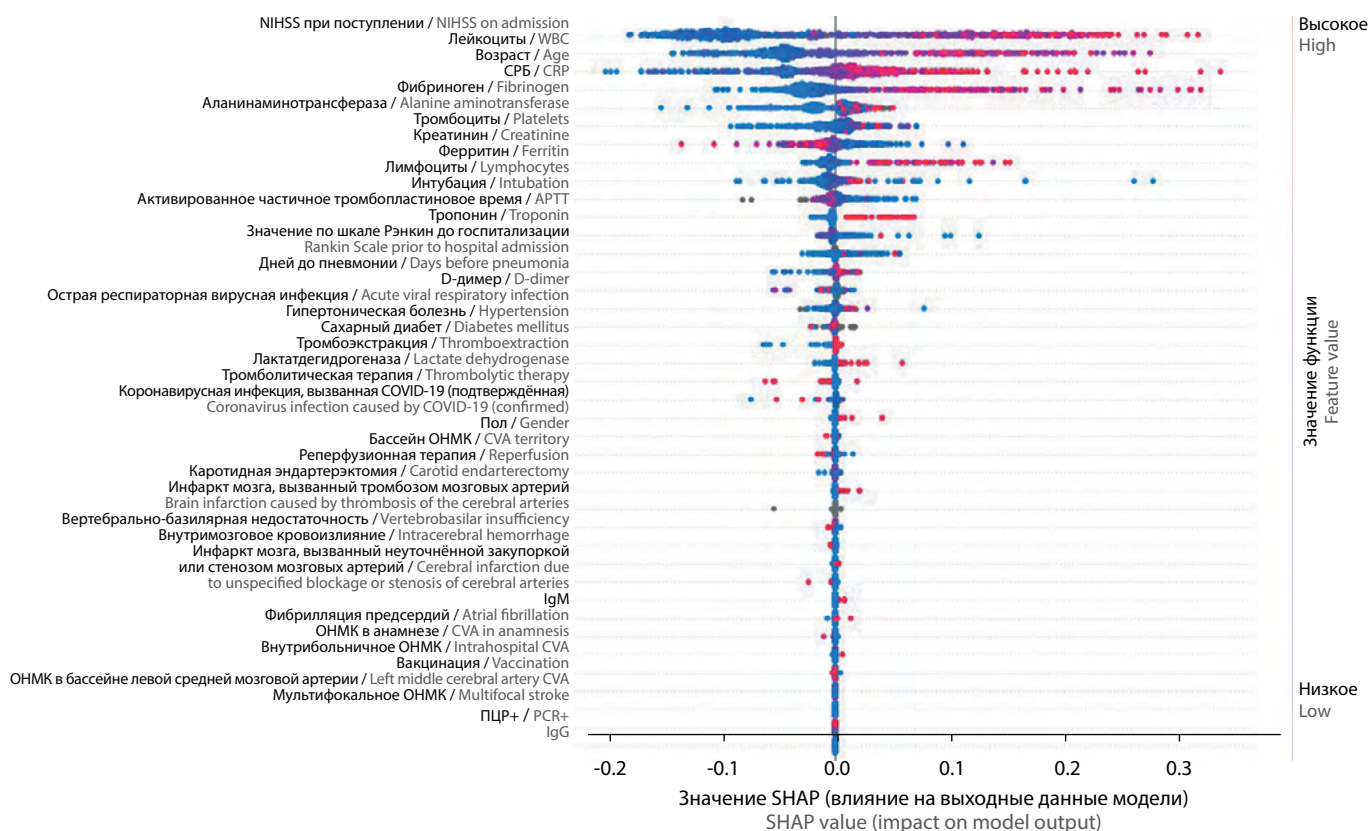


Рис. 1. Влияние клинических параметров на прогноз выявления COVID-19 у пациентов с ОНМК.

Fig. 1. Effect of clinical parameters on the likelihood of a COVID-19 diagnosis in patients with CVA.

ного содержания в крови моноцитов ($p < 0,05$) и уменьшение активированного частичного тромбопластинового времени ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами 1-й группы, что отражает активацию плазменных факторов свёртывания крови у пациентов 2-й группы. Соотношение частоты выявления IgM/IgG = 9.

Третья и 4-я группы были выделены на основании обнаруженных значимых лабораторных параметров.

В качестве наиболее важных параметров были выделены уровни СРБ, D-димера, ферритина у пациентов с инсультом, сочетавшимся с поражением одного или более паренхиматозных органов. Значимое увеличение уровней маркеров воспаления в крови достоверно коррелировало с ранней летальностью, тяжестью течения инсульта и фактом заболевания COVID-19 (табл. 2). При проведении ROC-анализа выявили диагностическую информативность увеличения уровня СРБ и ферритина у пациентов с инсультом, осложнённым вирусной инфекцией (рис. 2). Наиболее информативной оказалась динамика изменений маркеров воспаления (повреждения) в первые 24–72 ч (табл. 3): многократное увеличение (эскалация) значений всегда коррелировало с ближайшим неблагоприятным исходом и, как правило, сопутствовало лабораторному подтверждению COVID-19 или появлению специфичных признаков вирусной пневмонии на МСКТ лёгких.

Третью группу составили 297 человек с тяжёлым инсультом и отрицательной динамикой за время госпитализации, но

без увеличения показателей гиперкоагуляции. Средний возраст составил 74 (65–101) года. Средний балл по NIHSS при поступлении — 15. У 31,9% пациентов 3-й группы диагностирована вирусная пневмония, частота летальных исходов составила 37,5%.

В 3-й группе наблюдалось развитие умеренной лимфоцитопении, у 21% пациентов — значительное увеличение содержания в крови D-димера и у 42% пациентов — креатинкиназы. Через 1 сут после поступления в среднем в 4 раза возросли концентрации СРБ и креатинкиназы, которые расценивались как маркеры воспаления и цитолиза миоцитов. К 3-м суткам заболевания концентрации D-димера, СРБ и креатинкиназы приближались к референтным значениям, но достоверно возросла концентрация фибриногена. При этом нарастание маркеров воспаления не коррелировало с наличием пневмонии. Соотношение частоты выявления IgM/IgG = 0,67, т.е. наблюдалось заметное преобладание IgG-позитивных пациентов.

В 4-й группе, состоящей из 491 человек с тяжёлым течением ОНМК, сопровождавшимся повышением концентраций СРБ, D-димера, фибриногена, средний возраст составил 76 (34–97) лет. Средний балл по NIHSS при поступлении — 15. У всех пациентов диагностирована COVID-19. У 379 (77,1%) пациентов был летальный исход.

У больных 4-й группы выявили выраженные изменения лабораторных показателей активации воспаления, гемостаза и фибринолиза, цитолиза, обмена железа и ишемии

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Table 1. Study group characteristics

Группа Group	Характеристика пациентов Patient characteristics	Критерии включения Inclusion criteria	Критерии исключения Exclusion criteria	Количество пациентов (%) Number of patients (%)
1	Пациенты с лёгким ОНМК без осложнений Patients with mild CVA, no complications	Тяжесть неврологического дефицита при поступлении по NIHSS < 10 баллов	1. Выявление COVID-19 за период госпитализации 2. Выявление пневмонии за период госпитализации 3. Нарастание неврологического дефицита более чем на 3 балла по NIHSS 1. COVID-19 diagnosed during hospitalization 2. Pneumonia diagnosed during hospitalization 3. Neurological worsening, > 3 points increase on the NIHSS	457 (29,9%)
2	Пациенты с тяжёлым течением ОНМК без пневмонии	Тяжесть неврологического дефицита при поступлении по NIHSS > 10 баллов Neurological deficit severity on admission, NIHSS score >10 points	1. Выявление пневмонии за период госпитализации 2. Нарастание неврологического дефицита более чем на 5 баллов по NIHSS 1. Pneumonia diagnosed during hospitalization 2. Neurological worsening, > 5 points increase on the NIHSS	279 (18,3%)
3	Пациенты с ОНМК и COVID-19, прогрессирующее течение Patients with CVA and COVID-19, progressive disease	1. Выявление COVID-19 за период госпитализации 2. Нарастание неврологического дефицита более чем на 5 баллов по NIHSS 1. COVID-19 diagnosed during hospitalization 2. Neurological worsening, > 5 points increase on the NIHSS	Значение СРБ при поступлении выше нормы Elevated CRP level on admission	297 (19,4%)
4	Пациенты с ОНМК и COVID-19 и признаками воспаления при поступлении Patients with CVA and COVID-19, with signs of inflammation on admission	1. Выявление COVID-19 за период госпитализации 2. Значение СРБ при поступлении выше нормы 1. COVID-19 diagnosed during hospitalization 2. Elevated CRP level on admission		491 (32,8%)

Примечание. Данные группы были выделены в первую очередь для поиска закономерностей между клиническими и лабораторными данными. Все параметры также отдельно сравнивали в двух больших группах: пациенты с диагностированной COVID-19 и без неё.

Note. The group data was collected primarily to look for correlations between clinical and laboratory findings. All parameters were also compared individually between two groups: patients with or without a diagnosis of COVID-19 infection.

мозга, протеолиза, иммунной недостаточности (увеличение содержания в крови лейкоцитов, лимфоцитопения и моноцитопения, увеличение концентрации СРБ, фибриногена, D-димера, ферритина, эластазы нейтрофильных гранулоцитов креатинкиназы и активности креатинкиназы), которые достоверно отличались от таковых у пациентов без COVID-19. Соотношение частоты выявления IgM/IgG = 0,25. Тенденция к увеличению доли IgG у пациентов с тяжёлым течением инсульта может косвенно свидетельствовать о том, что острое сосудистое событие случилось на более позднем этапе вирусного процесса.

Для более детального анализа были выделены пациенты ($n = 30$) реанимационного отделения с тяжёлым течением и развитием выраженной ферритинемии (табл. 4). Высокий уровень ферритина у больных сопровождался снижением содержания трансферрина крови и сывороточного железа. Для пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и гиперферритинемией было характерно значительное повышение концентрации СРБ и ИЛ-6 в сыворотке крови. При этом концентрация прокальцитонина в крови больных находилась в пределах нормы и составила 0,07 [0,07; 0,09].

Таблица 2. Клинические признаки и лабораторные показатели, достоверно связанные с тяжестью ОНМК, у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2

Table 2. Clinical signs and laboratory findings that had a statistically significant correlation with CVA severity in patients infected with the SARS-CoV-2 virus

	Показатель Parameter	Летальный исход Mortality	Концентрация СРБ CRP level	Концентрация фибриногена Fibrinogen level	Количество лимфоцитов Lymphocyte level	Концентрация ферритина Ferritin level
Тяжесть ОНМК по NIHSS CVA severity on the NIHSS	Тест Колмогорова–Смирнова Kolmogorov–Smirnov test	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Коэффициент ранговой корреляции τ Кэнделла Kendall's τ coefficient of concordance	$r = 0,347$	$r = 0,476$	$r = 0,368$	$r = 0,223$	$r = 0,354$
COVID-19	Коэффициент ранговой корреляции τ Кэнделла Kendall's coefficient of concordance	$r = 0,489$	$r = 0,158$	$r = 0,256$		

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей в 1–3-и сутки у пациентов с ОНМК и различным течением COVID-19, Ме [25%; 75%]

Table 3. Changes in laboratory parameters on day 1–3 in patients with CVA and varying severity of COVID-19 infection, Me [25%; 75%]

Группы пациентов Patient groups	Сутки после ОНМК Days after CVA	n (%)	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ WBC, $\times 10^9/\text{L}$	Лимфоциты, % Lymphocytes, %	СРБ, мг/л CRP, mg/L	Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	D-димер, мкг/мл D-dimer, mcg/mL	Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	Креатинкиназа, ЕД/л Creatine kinase, U/L
1	0	457 (29,9%)	8,25 (6,04; 9,41)	20,4 (9,2; 25,28)	3,4 (1,55; 5,1)	4,1 (3,51; 4,7)	0,217 (0,075; 0,285)	90,77 (49,76; 177,6)	107 (94,5; 221,5)
	1		8,2 (7; 9,7) $p_{0-1} < 0,01$	19,6 (13; 27,5)	10 (3,8; 20,4)	4,5 (3,7; 4,9)	0,171 (0,06; 0,36)	81,6 (43,6; 182,2)	106 (88; 281)
	3		7,5 (6; 9,5) $p_{0-3} < 0,01$	23,4 (13,7; 29,7)	27,7 $p_{0-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,05$	4,9 (3,8; 5,4)	0,11 (0,06; 0,278)	114,6 (43,3; 201,6)	179 (108; 484)
2	0	279 (18,3%)	7,98 (6,46; 9,91)	22,55 (15; 27)	6,04 (2,71; 15,2)	4,31 (3,72; 4,92)	0,308 (0,151; 0,425)	116,5 (55; 242)	89 (52,5; 186)
	1		9,9 (6,2; 19,4)	11,9 (9,5; 17,6)	7,1 (2,2; 6,3)	4,3 (4; 4,5)	0,313 (0,09; 0,416)	129,8 (62,6; 243)	124 (71,4; 298)
	3		11 (9; 13,2)	13,8 (8,1; 22)	Нет данных No data	Нет данных No data	0,200 (0,118; 0,639)	29 (23; 35,5)	41 (n = 1)
3	0	297 (19,4%)	9,36 (8,07; 11,42)	13,9 (8; 23,7)	4,71 (1,53; 16,66)	4,07 (3,51; 4,51)	0,217 (0,11; 0,42)	82,66 (26,54; 192,3)	96 (53; 313,8)
	1		8,6 (8,2; 12)	18,5 (8,6; 24,8)	20,1 (n = 1)	4,2 (4; 5)	0,21 (0,16; 0,5)	140 (27,5; 212,6)	417 (302; 643)
	3		9,6 (6,8; 11,5)	10,9 (9,1; 25,7)	10,4 (n = 1)	6,18 (4,9; 6,6)	0,09 (0,05; 0,09)	72,3 (55,2; 89,3)	157 (67; 354)
4	0	491 (32,8%)	10,17 (8,08; 11,92)	13,8 (5,5; 19,5)	46,6 (7,2; 133)	5,2 (4,2; 6,8)	1,458 (0,675; 2,508)	319,1 (133,6; 680,2)	211 (104,5; 603,5)
	1		9,2 (7,1; 10,5)	11,2 (5,4; 18,2)	175,8 (99; 238)	7,15 (5,6; 7,5) $p_{1-3} < 0,05$	1,163 (0,707; 2,67)	325,8 (173,8; 434)	190 (155; 375)
	3		7,9 (6,9; 14,4)	14,1 (6,4; 20,2)	148,6 (13,3; 363)	5,15 (4,2; 5,2)	0,407 (0,384; 1,317)	295 (198; 380)	272 (108; 451)

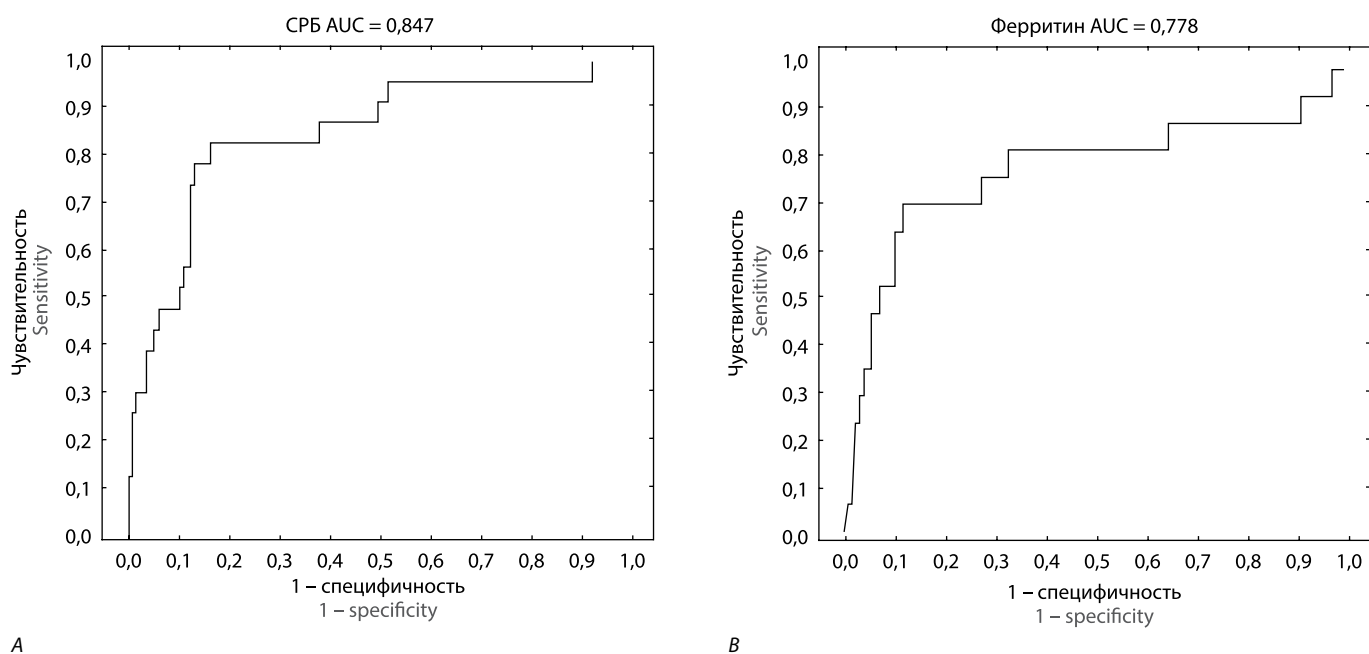


Рис. 2. Прогностическая ценность увеличения концентраций СРБ (А) и ферритина (В) для осложнённого течения ОНМК и развития неблагоприятного исхода.

Fig. 2 The prognostic value of increased CRP (A) and ferritin (B) levels for worsening of CVA and mortality.

Таблица 4. Лабораторные показатели у пациентов реанимационного отделения с тяжёлым течением ОНМК и COVID-19, Ме [25%; 75%]

Table 4. Laboratory parameters in ICU patients with severe CVA and COVID-19

Показатель Parameter	Контрольная группа Control group (n = 20)	Группа исследования Study group (n = 30)	p
Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	31,6 [26,6; 49,3]	1263 [718; 1663]**	0,000
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,3 [5,0; 5,6]	9,4 [6,8; 10,7]**	0,000
Альбумин, г/л Albumin, g/L	45,3 [43,63; 48,27]	30,8 [28,9; 36,4]**	0,000
Трансферрин, г/л Transferrin, g/L	2,59 [2,39; 2,64]	1,38 [1,17; 1,58]**	0,045
Сывороточное железо, мкмоль/л Serum iron, μmol/L	15,9 [14,2; 18,2]	14,23 [9,2; 16,3]*	0,002
СРБ, мг/л CRP, mg/L	1,79 [1; 2,33]	40,9 [25,84; 66]*	0,000
Интерлейкин-6, пг/мл Interleukin-6, pg/mL	1,3 [0,2; 2,4]	216 [113; 404]**	0,000
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	3,8 [3,6; 4,2]	4,9 [3,3; 8,3]	0,043
D-димер, мкг/мл D-dimer, μg/mL	0,087 [0,048; 0,117]	1,11 [0,35; 12,6]*	0,031

Примечание. *p < 0,05; **p < 0,01 по сравнению с контрольной группой.
Note. *p<0.05; **p<0.01 compared with the control group.

Таблица 5. Маркеры клеточного повреждения у пациентов с ОНМК, инфицированных вирусом SARS-CoV-2

Table 5. Markers of cell damage in patients with CVA and SARS-CoV-2 infection

Группа Group	n (%)	COVID-19	Креатинкиназа, ЕД/л Creatine kinase, U/L	Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	Эластаза нейтрофильных гранулоцитов, нг/мл Elastase of neutrophilic granulocytes, ng/mL	IgG к NR2-пептиду, нг/мл IgG to NR2 peptid, ng/mL
ОНМК без осложнений CVA, no complications	115 (56,9%)	1 (0,9%)	107 (94,5; 222)	90,8 (49,8; 178)	272 (343; 485)	2,3 (1,8; 2,9)
ОНМК и пневмония CVA and pneumonia	24 (11,9%)	8 (33,3%)	96 (53; 314)	82,7 (26,5; 192)	222 (93; 351)	2 (1,6; 2,5)
ОНМК и сепсис CVA and sepsis	26 (12,9%)	8 (30,8%)	211 (104; 603)	319,1 (134; 680)	414 (265; 509)	2,56 (1,8; 3,9)
Референсные значения Reference values	27	0	96 (8; 185)	75 (32; 190)	55 (29; 86)	< 2,0

По всей совокупности полученных данных был проведён поиск закономерных связей и особенностей клинической и томографической информации. Важной особенностью течения инсульта являлось наблюдавшееся в 24,7% случаев стремительное ухудшение клинической картины с прогрессирующим утяжелением неврологического дефицита, часто с преобладанием общемозговой симптоматики — «клиническая эскалация симптомов». В 7,8% случаев неблагоприятное течение болезни носило молниеносный характер. В этих случаях, по данным нейровизуализации, кроме ожидаемой для инсульта в типичных условиях солитарной окклюзии мозговой артерии (атеротромботического или кардиоэмболического генеза), определялись признаки распространённого многоуровневого цереброваскулярного поражения (протяжённый массивный тромбоз проксимальных сегментов магистральных артерий головного мозга; признаки поражения нескольких артериальных бассейнов).

Клинические и лабораторные данные были дополнены и подтверждены при аутопсии и гистологическом исследовании: выявлена картина тяжёлого повреждения головного мозга (клеточного состава и нейропиля), а также значительное тромботическое диффузное повреждение сосудистой системы головного мозга во всех сегментах. Тромбообразование в прецеребральных и крупных артериях основания головного мозга было, как правило, массивным, с закупоркой просвета артериальных стволов и ветвей. На фоне тромбоза наблюдались выпрямление эластической мембраны, полная или частичная утрата эндотелия. Миоциты мышечной оболочки выглядели вакуолизированными с патологической пигментацией.

С учётом полученных патологоанатомических данных были дополнительно проанализированы лабораторные показатели клеточного и эндотелиального повреждения.

(табл. 5). В группе с тяжёлым течением ОНМК и COVID-19 в плазме крови достоверно ($p < 0,05$) возросло содержание эластазы нейтрофильных гранулоцитов, которая может служить маркером поражения эндотелия и нарушения сосудистой проницаемости, усиления лизиса фибрина/фибриногена. На основании этих данных можно заключить, что эндотелиотоксичность и нарушение микроциркуляции в тканях можно рассматривать как один из патогенетических механизмов развития ОНМК на фоне COVID-19.

Выводы

На основании проведённого исследования можно утверждать, что COVID-19 следует рассматривать как самостоятельный фактор риска развития ОНМК, а вирус-индуцированный тромбоваскулярный процесс, проявляющийся эскалацией воспалительных факторов и продуктов повреждения эндотелия, должен рассматриваться как патогенетическое звено, обуславливающее повреждение вещества головного мозга.

Значимыми лабораторными параметрами, отражающими данный процесс, явились увеличение содержания в крови лейкоцитов, лимфоцитопения и моноцитопения, увеличение концентрации СРБ, фибриногена, D-димера, ферритина, эластазы нейтрофильных гранулоцитов и активности креатинкиназы. Резкое повышение вышеуказанных параметров, а также стремительное нарастание неврологического дефицита должны быть поводом для проведения диагностики COVID-19 даже при отсутствии клинических признаков респираторно-вирусной инфекции. В дальнейшем полученные данные можно использовать с целью создания валидизированных шкал для прогностической оценки исхода данных заболеваний и усовершенствования диагностических алгоритмов выявления инфекции.

Список источников / References

- Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6): 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
- Qureshi A.I., Abd-Allah F., Al-Senani F. et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: report of an international panel. *Int. J. Stroke.* 2020; 15(5): 540–554. DOI: 10.1177/1747493020923234 [published correction appears in: *Int. J. Stroke.* 2020;1747493020935396.]
- Smeeth L., Thomas S.L., Hall A.J. et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351(25): 2611–2618. DOI: 10.1056/NEJMoa041747
- Warren-Gash C., Blackburn R., Whitaker H. et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur. Respir. J.* 2018; 51(3): 1701794. DOI: 10.1183/13993003.01794-2017

5. Logroscino G., Beghi E. Stroke epidemiology and COVID-19 pandemic. *Curr. Opin. Neurol.* 2021; 34(1): 3–10. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000879
6. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(5): 1094–1099. DOI: 10.1111/jth.14817
7. Iba T., Levy J.H., Warkentin T.E. et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2019; 17(11): 1989–1994. DOI: 10.1111/jth.14578
8. Belani P., Schefflein J., Kihira S. et al. COVID-19 is an independent risk factor for acute ischemic stroke. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2020; 41(8): 1361–1364. DOI: 10.3174/ajnr.A6650
9. Avula A., Nalleballe K., Narula N. et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 115–119. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.077
10. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(20): e60. DOI: 10.1056/NEJMc2009787
11. Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke.* 2021; 16(2): 137–149. DOI: 10.1056/NEJMc2009787
12. Ameriso S.F., Wong V.L., Quismorio F.P. Jr., Fisher M. Immunohematologic characteristics of infection-associated cerebral infarction. *Stroke.* 1991; 22(8): 1004–1009. DOI: 10.1161/01.str.22.8.1004

Информация об авторах

Прохорова Мария Викторовна — врач-невролог, м.н.с. отдела острой цереброваскулярной патологии ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3412-0038>

Яковлев Александр Игоревич — врач-невролог отдела острой цереброваскулярной патологии ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7648-4388>

Вознюк Игорь Алексеевич — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия; профессор каф. нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБОУ ВО «ВМА имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия; профессор каф. нервных болезней ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7192-0961>

Морозова Елена Михайловна — врач-невролог, н.с. отдела острой цереброваскулярной патологии ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1395-6234>

Гоголева Екатерина Александровна — к.м.н., зав. отд. неврологии № 2 для пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, н.с. отдела острой цереброваскулярной патологии ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8184-6283>

Пивоварова Людмила Павловна — д.м.н., рук. отдела лабораторной диагностики ГБУ СПб «НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9492-4516>

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

13. Muhammad S., Haasbach E., Kotchourko M. et al. Influenza virus infection aggravates stroke outcome. *Stroke.* 2011; 42(3): 783–791. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.596783
14. Танащян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. Неврологические аспекты COVID-19. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020; 14(2): 62–69.
- Tanashyan M.M., Kuznetsova P.L., Raskurazhev A.A. Neurological aspects of COVID-19. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2020; 14(2): 62–69. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.8
15. Valderrama E.V., Humbert K., Lord A. et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection and ischemic stroke. *Stroke.* 2020; 51(7): e124–e127. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030153
16. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(7): 1747–1751. DOI: 10.1111/jth.14854
17. Iba T., Levy J.H., Wada H. et al. Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2019; 17(2): 415–419. DOI: 10.1111/jth.14354
18. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020; 135(23): 2033±2040. DOI: 10.1182/blood.2020006000
19. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768

Information about the authors

Maria V. Prokhorova — neurologist, junior researcher, Department of acute cerebrovascular pathology, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3412-0038>

Aleksandr I. Yakovlev — neurologist, Department of acute cerebrovascular pathology, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7648-4388>

Igor A. Voznyuk — D. Sci. (Med.), Professor, Deputy director for science, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia; professor, Department of nervous diseases named after M.I. Astvatsatur, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; professor, Department of nervous diseases Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7192-0961>

Elena M. Morozova — neurologist, researcher, Department of acute cerebrovascular pathology, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1395-6234>

Ekaterina A. Gogoleva — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of neurology No. 2 for patients with acute cerebrovascular accident, researcher, Department of acute cerebrovascular pathology, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8184-6283>

Lyudmila P. Pivovarova — D. Sci. (Med.), Head, Department of laboratory diagnostics, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9492-4516>

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.



Дифференциальный диагноз инсульта и вестибулярного нейронита в неотложной неврологии

А.А. Монак¹, А.А. Кулеш^{1,2}, В.А. Парфенов³, П.А. Астанин⁴

¹ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4», Пермь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Дифференциальная диагностика вертебробазилярного инсульта (ВБИ) и вестибулярного нейронита (ВН) является важнейшей задачей врача-невролога при обращении в стационар пациента с острым головокружением. Существующие подходы и алгоритмы требуют модификации с учётом клинической практики.

Цель исследования — выявить клинические характеристики острого вестибулярного синдрома, наиболее информативные при дифференциальной диагностике ВБИ и ВН.

Материалы и методы. Обследованы 80 пациентов, в экстренном порядке поступившие в неврологическое отделение с подозрением на инсульт. Проводилась подробная оценка отоневрологического статуса (включая алгоритмы STANDING и HINTS+) и нейровизуализация (MPT DWI).

Результаты. Из 80 пациентов у 26 диагностирован ВБИ, у 30 — ВН, у 11 — вестибулярная мигрень, у 2 — болезнь Меньера, у 11 пациентов причина головокружения осталась неизвестна. Наиболее мощным дифференциально-диагностическим критерием, указывающим на ВБИ, явился взориндуцированный нистагм, ассоциированный с увеличением шанса наличия ВБИ в 15,9 раза. Также с повышением риска ВБИ ассоциированы ощущение неустойчивости (в 6,3 раза), возраст старше 58 лет (в 4,1 раза), дисметрия в пальценосовой пробе (в 3,7 раза), адиадохокинез (в 3,1 раза) и туловищная атаксия (в 3 раза). С повышенным шансом диагноза ВН ассоциировано наличие положительного одностороннего импульсного теста поворота головы (в 6 раз), подчинение нистагма закону Александра (в 3,7 раза) и наличие тошноты (в 2,5 раза). Разработана модель дифференциальной диагностики ВБИ и ВН у пациентов с острым головокружением. Точность модели на валидационной выборке составила 100%.

Выводы. Клинические методы сохраняют приоритет в дифференциации ВБИ и ВН. Наиболее информативными дифференциально-диагностическими критериями в условиях оказания экстренной неврологической помощи являются возраст пациента, характеристики нистагма, импульсный тест поворота головы и мозжечковая дисфункция.

Ключевые слова: головокружение; острый вестибулярный синдром; инсульт; вестибулярный нейронит

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: 614107, Пермь, ул. Ким, д. 2. ГАУЗ ПК ГКБ № 4. E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com. Кулеш А.А.

Для цитирования: Монак А.А., Кулеш А.А., Парфенов В.А., Астанин П.А. Дифференциальный диагноз инсульта и вестибулярного нейронита в неотложной неврологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(3): 25–33.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.3>

Поступила 20.06.2022 / Принята в печать 10.07.2022 / Опубликовано 30.09.2022

Differential diagnosis of stroke and vestibular neuritis in emergency neurology

Anna A. Monak¹, Aleksey A. Kulesh^{1,2}, Vladimir A. Parfenov³, Pavel A. Astanin⁴

¹Perm City Clinical Hospital No. 4, Perm, Russia;

²E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The differential diagnosis of vertebrobasilar stroke (VBS) and vestibular neuritis (VN) is important challenge for a neurologist when a patient presents to the emergency department with acute vertigo. Current approaches and algorithms of management need to be modified, taking into account clinical practice.

The aim of the study was to identify the clinical features of acute vestibular syndrome that are the most helpful in the differential diagnosis of VBS and VN.

Materials and methods. We examined 80 emergency admissions to the neurological ward with suspected stroke. A detailed otoneurological examination (including the STANDING and HINTS+ algorithms) and brain imaging (DWI MRI) were performed.

Results. Out of 80 patients, 26 were diagnosed with VBS, 30 with VN, 11 with vestibular migraine and 2 with Meniere's disease, while the cause of vertigo could not be determined in 11 patients. The most powerful indicator of VBS in the differential diagnosis was gaze-evoked nystagmus, which had a 15.9-fold association with VBS. An increased likelihood of VBS was also associated with unsteadiness (6.3 times), age over 58 years (4.1 times), dysmetria in the finger-to-nose test (3.7 times), adiadochokinesia (3.1 times), and trunk ataxia (3 times). An increased likelihood of VN was associated with a positive unilateral head impulse test (6 times), nystagmus that followed Alexander's law (3.7 times), and presence of nausea (2.5 times). A model was developed for the differential diagnosis of VBS and VN in patients presenting with acute vertigo. The model accuracy was 100% in the validation sample.

Conclusions. Clinical approach remains crucial when differentiating between VBS and VN. The most useful criteria for a differential diagnosis in emergency neurology were the patient's age, the type of nystagmus, head impulse test, and cerebellar dysfunction.

Keywords: vertigo; acute vestibular syndrome; stroke; vestibular neuritis

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: aleksey.kulesh@gmail.com.

For citation: Monak A.A., Kulesh A.A., Parfenov V.A., Astanin P.A. Differential diagnosis of stroke and vestibular neuritis in emergency neurology. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(3): 25–33. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.3>

Received 20.06.2022 / Accepted 10.07.2022 / Published 30.09.2022

Введение

При дифференциальной диагностике причин острого головокружения в условиях неотложной неврологической практики удобной в использовании является концепция острого вестибулярного синдрома (ОВС), под которым понимается внезапно развившееся головокружение длительностью более 24 ч, сопровождающееся тошнотой, рвотой, нистагмом и неустойчивостью при ходьбе. В этиопатогенезе ОВС преобладает вестибулярный нейронит (ВН), однако у 10–25% пациентов диагностируется вертебробазиллярный инсульт (ВБИ) [1–5]. Дифференциальная диагностика ОВС в приёмном отделении стационара чрезвычайно ответственна, т.к. сопряжена с решением вопроса о проведении внутривенного тромболитика и/или назначении пациенту агрессивных режимов вторичной профилактики (в частности, двойной антитромбоцитарной терапии). При этом клиническая диагностика при ОВС базируется на тщательной оценке нистагма, окулоцефалического рефлекса, стволовых функций, координации, слуха, что зачастую представляет трудности для врачей-неврологов, не имеющих специальной подготовки по отоневрологии, особенно в условиях экстренной помощи [6, 7]. Мы полагаем, что анализ семиотики ОВС с определением наиболее значимых дифференциально-диагностических критериев ВБИ и ВН как наиболее частых причин ОВС послужит важным этапом для оптимизации существующих клинических алгоритмов.

Цель исследования: выявить клинические характеристики ОВС, наиболее информативные при дифференциальной диагностике ВБИ и ВН.

Материалы и методы

Участники исследования

Обследованы 80 пациентов, в экстренном порядке поступившие в неврологическое отделение Регионального

сосудистого центра ГАУЗ ПК «ГКБ № 4» г. Перми с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- подписанное добровольное информированное согласие;
- поступление в неврологическое отделение в экстренном порядке с догоспитальным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения»;
- наличие изолированного ОВС;
- наличие данных МРТ головного мозга с последовательностью DWI в срок с 3-го по 7-й день заболевания.

В исследование не включались пациенты, у которых ОВС сочетался с признаками поражения черепных нервов и/или проводниковыми расстройствами.

Методы диагностики

Сбор анамнеза включал описание характера головокружения, наличие тошноты, рвоты, головной боли и инфекционного заболевания в ближайшие 2 нед. Оценивали наличие и направление спонтанного, а также взор-индуцированного нистагма, соответствие нистагма закону Александра. Закон Александра заключается в увеличении интенсивности (амплитуды и частоты) нистагма при взгляде в сторону его быстрого компонента и является типичным признаком периферической вестибулярной дисфункции. При помощи замедленной видеосъёмки оценивали импульсный тест поворота головы (ИТПГ) с обеих сторон. Помимо общепринятых позиций неврологического статуса определяли наличие туловищной атаксии (способность пациента сидеть на каталке/кровати без опоры на руки) и косой девиации (тест с попеременным прикрытием глаз) [6, 8]. Синдромальный диагноз ОВС устанавливали на основании алгоритмов STANDING (спонтанный или позиционный нистагм, ИТПГ, выраженность атаксии) [9] и HINTS+ (нистагм, ИТПГ, косая девиация, острое снижение слуха) [10].

При первичной оценке выполнялась видеозапись нистагма, которая впоследствии дополнительно анализировалась.

Степень независимости пациентов при выписке из стационара оценивали с использованием модифицированной шкалы Рэнкина.

Пациентам проводилось обследование, направленное на поиск причины острого нарушения мозгового кровообращения, включавшее дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий, трансторакальную и чреспищеводную (по показаниям) эхокардиографию, транскраниальную доплерографию с пузырьковым тестом (bubble-test), электрокардиографию и холтеровское мониторирование сердечного ритма (24–72 ч).

При поступлении в стационар проводилась компьютерная томография (КТ) головного мозга, при наличии показаний — КТ-ангиография и КТ-перфузия. Всем пациентам на 3–7-е сутки выполнялось МРТ-исследование головного мозга на томографе «GE Healthcare Brivo MR355» со значением напряжённости магнитного поля 1,5 Т. Протокол исследования включал следующие импульсные последовательности: T2, T1, FLAIR, градиентную последовательность T2 SWAN, DWI, а также бесконтрастную МР-ангиографию.

Всех пациентов консультировал оториноларинголог, выполнялась тональная аудиометрия.

Этическая экспертиза

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера (протокол № 6 от 19.05.2022).

Статистический анализ

В рамках описательной статистики для всех количественных показателей рассчитывали медиану и межквартильный размах (Me [Q1; Q3]), а для всех качественных данных определяли доли классов в структуре с последующим выражением в процентах. Разведочный анализ данных включал оценку межгрупповых различий с использованием линейных непараметрических критериев. В частности, для оценки различий по количественным признакам применялся критерий Манна–Уитни. Оценка различий по качественным признакам осуществлялась с помощью построения таблиц сопряжённости и их последующего анализа с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера (при наличии в ячейках таблицы значений менее 5). Все вышеперечисленные этапы статистического анализа осуществляли с использованием программно-прикладного пакета «SPSS 23».

На последующих этапах анализа использовали программные инструменты, разработанные на языке программирования Python 3.7 с применением стандартных аналитических библиотек (Sklearn, Scipy, Pandas, Numpy). Для показателей со значимыми межгрупповыми различиями оценивали отношения шансов, рассчитывали 95% доверительный интервал.

Финальный этап анализа состоял в создании бинарного классификатора и оценке его прогностических свойств

для количественной оценки обобщающей способности выявленных предикторов. Классификатор построен на основе алгоритма логистической регрессии с предварительным разделением выборки пациентов на обучающий и тестовый (валидационный) наборы в соотношении 60 : 40 (33 и 23 пациента соответственно). Доля лиц с ВБИ в обучающей выборке составила 52% ($n = 18$), в тестовой — 55% ($n = 12$), различия не были значимыми ($p = 0,862$). Обучение классификатора производилось только на обучающей выборке, оценка качества классификации — на обеих выборках с использованием стандартных метрик: точности, чувствительности и специфичности. Визуальную кумуляцию метрик осуществляли с использованием ROC-анализа, а также посредством расчёта площади под кривой (AUC). Для метрик бинарной классификации и AUC были рассчитаны доверительные интервалы (95%). Статистически значимыми считались результаты проверки гипотез при уровне значимости $p < 0,050$.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.



Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

Результаты и обсуждение

В результате обследования у 26 (46%) пациентов диагностирован ВБИ, у 30 пациентов (54%) — ВН. Среди пациентов с ВБИ у 2 выявлено церебеллярное кровоизлияние. Среди оставшихся 24 пациентов у 11 очаг инфаркта локализовался в бассейне задней нижней мозжечковой артерии, у 7 — в бассейне передней нижней мозжечковой артерии, у 3 — в бассейне верхней мозжечковой артерии и у 3 — в бассейне перфорирующих ветвей базилярной артерии. Патогенетические подтипы ВБИ включали: кардиоэмболический ($n = 7$), атеротромботический ($n = 5$), лакунарный ($n = 3$), диссекцию ($n = 1$), парадоксальную эмболию ($n = 1$) и инсульт неизвестной этиологии ($n = 7$).

Результаты сравнительного анализа пациентов с ВБИ и ВН по базовым характеристикам представлены в табл. 1. Группы не различались значимо по всем параметрам, за исключением показателя возраста ($p = 0,010$) — медиана возраста в группе с ВБИ была выше на 10 лет. Кроме того, наблюдались различия в значении шкалы Рэнкина при выписке ($p = 0,002$): в группе ВБИ в 27% случаев сохранялись функциональные ограничения. Жалобы и особенности неврологического статуса пациентов с ВБИ и ВН при поступлении в стационар представлены в табл. 2.

Таблица 1. Базовые характеристики пациентов с ВБИ и ВН, абс. (%)

Table 1. Basic characteristics of patients with VBS and VN, abs. (%)

Показатель Parameter	ВБИ / VBS ($n=26$; 46%)	ВН / VN ($n=30$; 54%)	<i>p</i>
Возраст, лет, Me [Q_1 ; Q_3] Age, years, Me [Q_1 ; Q_3]	65 [57; 74]	55 [47; 66]	0,010
Женщины Women	6 (23)	13 (43)	0,110
Индекс массы тела > 25 кг/м ² Body mass index >25 kg/m ²	16 (62)	21 (70)	0,505
Ишемическая болезнь сердца Ischaemic heart disease	5 (19)	3 (10)	0,451
Сахарный диабет Diabetes mellitus	1 (4)	2 (6)	1,000
Курение Smoking	5 (19)	4 (13)	0,719
Фибрилляция предсердий Atrial fibrillation	8 (31)	3 (10)	0,090
Систолическое артериальное давление при поступлении > 140 мм рт. ст. Systolic blood pressure on admission >140 mm Hg	15 (58)	11 (36)	0,116
Приём антигипертензивных препаратов Taking antihypertensive drugs	12 (46)	9 (30)	0,213
Приём антитромботических препаратов Taking antithrombotic drugs	6 (23)	2 (6)	0,127
Общий холестерин > 5,2 ммоль/л Total cholesterol >5.2 mmol/L	12 (46)	13 (43)	0,832
Липопротеины низкой плотности > 1,8 ммоль/л Low density lipoproteins >1.8 mmol/L	24 (92)	29 (97)	0,592
NIHSS при поступлении 0–5 баллов NIHSS on admission 0–5 points	26 (100)	30 (100)	1,000
Шкала Рэнкина при выписке 0–2 балла Rankin Scale on discharge 0–2 points	19 (73)	30 (100)	0,003

При анализе клинической картины установлено, что у пациентов с ВБИ статистически значимо чаще встречались жалобы на ощущение падения ($p = 0,041$) и неустойчивости ($p = 0,001$), однако реже отмечались тошнота ($p = 0,007$) и рвота ($p = 0,033$). При оценке неврологического статуса определены симптомы, чаще встречающиеся при ВБИ: спонтанный горизонтальный нистагм ($p = 0,047$), взор-индуцированный нистагм ($p < 0,001$), туловищная атакия ($p < 0,001$), дисметрия в пальце-носовой ($p < 0,001$) и пяточно-коленной ($p < 0,001$) пробах, адиадохокinesis ($p < 0,001$). У пациентов с ВН статистически значимо чаще наблюдались спонтанный нистагм ($p = 0,007$), в том числе горизонтально-ротаторный ($p < 0,001$), подчинение нистагма закону Александра ($p < 0,001$) и односторонний положительный ИТПГ ($p < 0,001$). Взор-индуцированный нистагм имел место только у пациентов с ВБИ и в половине случаев носил разнонаправленный характер.

Перечисленные жалобы и неврологические симптомы проранжированы по степени дифференциально-диагностической значимости на основании результатов оценки отношений шансов. Наиболее значимые критерии дифференциальной диагностики, ассоциированные с ВБИ, представлены в табл. 3.

Таблица 2. Жалобы и неврологический статус пациентов с ВБИ и ВН при поступлении в стационар, абс. (%)
Table 2. Complaints and neurological status of patients with VBS and VN on admission to hospital, abs. (%)

Симптомы/признаки Symptoms/signs	ВБИ / VBS (n=26; 46%)	ВН / VN (n=30; 54%)	p
Жалобы и анамнез / Complaints and medical history			
Острое развитие головокружения Acute vertigo	25 (96)	30 (100)	0,464
Ощущение вращения Spinning sensation	24 (92)	30 (100)	0,211
Ощущение падения Sensation of falling	6 (23)	1 (3)	0,041
Ощущение раскачивания Sensation of swaying	4 (15)	1 (3)	0,172
Ощущение неустойчивости Sensation of unsteadiness	19 (73)	9 (30)	0,001
Тошнота Nausea	20 (77)	30 (100)	0,007
Рвота Vomiting	18 (69)	28 (93)	0,033
Инфекционные заболевания в ближайшие 2 нед Infectious diseases in the last 2 weeks	0 (0)	1 (3)	1,000
Неврологический статус / Neurological examination			
Спонтанный нистагм Spontaneous nystagmus	20 (77)	30 (100)	0,007
горизонтальный horizontal	9 (35)	3 (10)	0,047
горизонтально-ротаторный torsional	10 (38)	27 (90)	< 0,001
вертикальный vertical	3 (12)	0 (0)	0,094
Взор-индуцированный нистагм Gaze-evoked nystagmus	24 (92)	0 (0)	< 0,001
однонаправленный unidirectional	12 (50)	0 (0)	< 0,001
разнонаправленный bidirectional	12 (50)	0 (0)	
Закон Александера Alexander's law	11 (42)	30 (100)	< 0,001
Косая девиация Skew deviation	0 (0)	0 (0)	1,000
Положительный ИТПГ с одной стороны Positive head impulse test on one side	6 (23)	30 (100)	< 0,001
Положительный ИТПГ с обеих сторон Positive head impulse test on both sides	2 (8)	0 (0)	0,211
Головная боль Headache	5 (19)	7 (23)	0,709
Туловищная атаксия Trunk ataxia	11 (42)	0 (0)	< 0,001
Дисметрия в пальценосовой пробе Dysmetria in the finger-to-nose test	15 (58)	0 (0)	< 0,001
Дисметрия в пяточно-коленной пробе Dysmetria in the heel-to-shin test	16 (62)	0 (0)	< 0,001
Адиадохокинез Adiadochokinesia	12 (46)	0 (0)	< 0,001
Динамика / Changes			
Регресс головокружения за время стационарного лечения Resolution of headache during inpatient treatment	25 (96)	30 (100)	0,464

Таблица 3. Клинические параметры, ассоциированные с повышенным шансом наличия ВБИ, абс. (95% ДИ)

Table 3. Clinical parameters associated with an increased likelihood of VBS, abs. (95% CI)

Клинико-anamнестический параметр Clinical and history parameter	Отношение шансов Odds ratio	p
Взор-индуцированный нистагм Gaze-evoked nystagmus	15,87 (4,184–62,51)	< 0,001
Ощущение неустойчивости Sensation of unsteadiness	6,333 (1,973–20,34)	0,001
Возраст 58 лет и старше Age 58 years and above	4,071 (1,311–12,65)	0,013
Дисметрия в пальценосовой пробе Dysmetria in the finger-to-nose test	3,731 (2,247–6,173)	< 0,001
Адиадохокинез Adiadochokinesia	3,145 (2,041–4,854)	< 0,001
Туловищная атаксия Trunk ataxia	3,003 (1,984–4,525)	< 0,001

Таблица 4. Клинические параметры, ассоциированные с повышенным шансом наличия ВН

Table 4. Clinical parameters associated with an increased likelihood of VN

Клинико-anamнестический параметр Clinical and history parameter	Отношение шансов (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)	p
Положительный односторонний ИТПГ Positive head impulse test on one side	6,000 (2,890–12,46)	< 0,001
Закон Александра Alexander's law	3,727 (2,248–6,179)	< 0,001
Тошнота Nausea	2,500 (1,780–3,511)	0,007

Из табл. 3 следует, что наиболее мощным дифференциально-диагностическим критерием, указывающим на ВБИ у пациента с ОВС, является взор-индуцированный нистагм. Данный диагностический признак статистически значимо ассоциирован с увеличением шанса наличия ВБИ (при дифференциальной диагностике с ВН) в 15,9 раза. Кроме того, с повышением риска развития ВБИ ассоциированы такие симптомы, как ощущение неустойчивости (в 6,3 раза), возраст старше 58 лет (в 4,1 раза), дисметрия в пальценосовой пробе (в 3,7 раза), адиадохокинез (в 3,1 раза) и туловищная атаксия (в 3 раза). Наиболее значимые критерии дифференциальной диагностики, ассоциированные с ВН, представлены в табл. 4.

Из табл. 4 следует, что с повышенным шансом наличия ВН статистически значимо ассоциировано наличие следующей неврологической симптоматики: положительный односторонний ИТПГ (в 6 раз), закон Александра (в 3,7 раза) и наличие тошноты (в 2,5 раза).

Интегральная оценка диагностических критериев, представленных в табл. 3 и 4, легла в основу создания логистической регрессионной модели дифференциальной диагностики ВБИ и ВН у лиц с ОВС. В регрессионную модель включены 1 количественный предиктор (возраст в полных годах) и 8 качественных бинарных предикторов (ощущение неустойчивости, положительный односторонний ИТПГ, закон Александра, тошнота, взор-индуцированный нистагм, дисметрия в пальценосовой пробе, адиадохокинез и туловищная атаксия). Каждый бинарный предиктор коди-

рует информацию о наличии или отсутствии соответствующего неврологического симптома. Если симптом положительный, то в уравнении данный предиктор заменяется на единицу. Если симптом отрицательный, то предиктор заменяется на ноль.

Расчёт вероятности наличия у пациента ВБИ производится в 2 этапа. На 1 этапе вычисляется значение логистической функции по следующей формуле:

$$y = 2,244 - 0,043 \cdot X_1 + 0,680 \cdot X_2 - 0,562 \cdot X_3 - 2,050 \cdot X_4 + 0,494 \cdot X_5 - 0,343 \cdot X_6 - 0,427 \cdot X_7 - 0,603 \cdot X_8 + 1,056 \cdot X_9, \text{ где:}$$

X_1 — возраст, лет;

X_2 — наличие тошноты, да (=1)/нет (=0);

X_3 — наличие ощущения неустойчивости, да (=1)/нет (=0);

X_4 — наличие взор-индуцированного нистагма, да (=1)/нет (=0);

X_5 — положительный закон Александра, да (=1)/нет (=0);

X_6 — наличие туловищной атаксии, да (=1)/нет (=0);

X_7 — наличие дисметрии в пальце-носовой пробе, да (=1)/нет (=0);

X_8 — наличие адиадохокинеза, да (=1)/нет (=0);

X_9 — наличие одностороннего ИТПГ, да (=1)/нет (=0).

Затем полученное значение логистической переменной (y) подставляется в уравнение сигмоидальной функции для вычисления вероятности наличия у пациента ВБИ:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

Таблица 5. Метрики бинарной классификации при дифференциальной диагностике ВБИ и ВН, Me [Q₁; Q₃]Table 5. Metrics for binary classification in the differential diagnosis of VBS and VN, Me [Q₁; Q₃]

Параметр модели Model parameter	Обучающая выборка Training sample	Валидационная выборка Validation sample
Точность, % Accuracy, %	100 [85; 100]	100 [79; 100]
Чувствительность, % Sensitivity, %	100 [83; 100]	100 [78; 100]
Специфичность, % Specificity, %	100 [86; 100]	100 [80; 100]

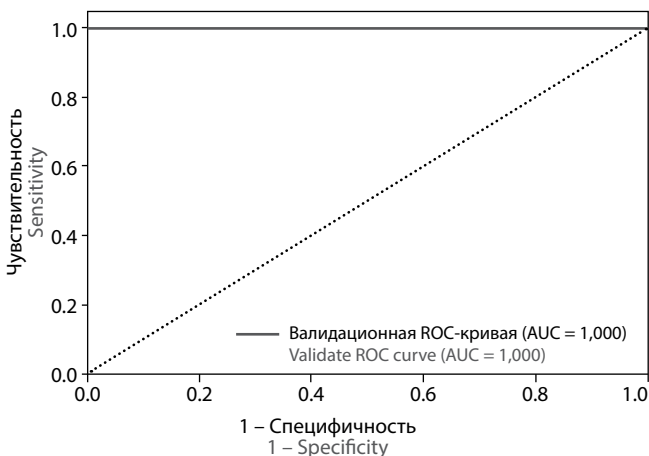
**Рис. 2. ROC-кривая для модели дифференциальной диагностики ВБИ и ВН.**

Fig. 2. ROC curve for the differential diagnosis model of VBS and VN.

Оптимальным порогом классификации пациентов является значение вероятности, равное 0,5. При значении $p \geq 0,5$ у пациента прогнозируется ВБИ, в то время как при значении $p < 0,5$ прогнозируется ВН.

Данные ROC-анализа (рис. 2) и значения метрик классификации (табл. 5) позволяют сделать вывод об отличной работе полученной регрессионной модели, что подтверждается результатами классификации как на обучающей, так и на валидационной выборке пациентов. AUC составила 1,000 (0,790–1,000).

Обсуждение

Проведённое исследование позволило сформулировать клинические признаки (опорные моменты для практического врача в условиях оказания неотложной помощи), характерные для ВБИ и ВН. Подозрение в отношении инсульта должно возникать у пациента пожилого возраста с жалобами на неустойчивость, при наличии взор-индуцированного нистагма, дисметрии в пальце-носовой пробе, адиадохокинеза и туловищной атаксии, тогда как в пользу ВН свидетельствуют наличие тошноты, положительный ИТПГ и подчинение нистагма закону Александра.

В ходе исследования разработана модель дифференциальной диагностики ВБИ и ВН у пациентов с ОВС. Точность модели на валидационной выборке составила 100 [79; 100]%, что свидетельствует об отличной прогностической способности метода и высокой обобщающей способности выявленных дифференциально-диагностических критериев.

Возраст пациентов с ВБИ оказался на 10 лет больше возраста пациентов с ВН (65 и 55 лет). Известно, что пик заболеваемости ВН наблюдается в 40–50 лет [11], тогда как средний возраст пациентов ВБИ и ОВС в одном из недавних исследований составил 63 года [12].

Имеются данные, что более 60% пациентов описывают сразу несколько типов головокружения, а половина респондентов при повторном опросе через 6 мин по-другому излагают свои ощущения, что подвергает сомнению значимость для дифференциальной диагностики описания пациентом головокружения [3, 13]. Однако в проведённом исследовании пациенты с ВБИ в сравнении с пациентами с ВН чаще предъявляли жалобы на ощущение падения и неустойчивости, что указывает на целесообразность активного выявления этих симптомов при сборе анамнеза.

В настоящем исследовании взор-индуцированный нистагм наблюдался только у пациентов с ВБИ. Известно, что этот тип нистагма — важный признак центральной вестибулярной дисфункции вследствие повреждения путей удержания взора (нейронный интегратор) при поражении ствола или мозжечка [14, 15].

Для пациентов с ВН оказался характерен спонтанный (в первичной позиции взора), преимущественно горизонтально-ротаторный нистагм, который подчинялся закону Александра, что соответствует результатам исследования В. Nham и соавт. [16]. Закон Александра имел место у 42% пациентов с ВБИ, что подтверждает мнение о недостаточной надёжности закона Александра в сочетании с односторонним горизонтальным нистагмом для дифференциальной диагностики ВБИ и ВН [17, 18].

В проведённом исследовании положительный односторонний ИТПГ повышал вероятность наличия ВН в 6 раз, что полностью соотносится с существующими представлениями [1–5]. ИТПГ позволяет оценить вестибулоокулярный рефлекс и считается положительным (патологическим) при появлении корригирующей саккады после поворота головы в поражённую сторону, возвращающей взор на мишень (нос исследователя), что наиболее часто указывает на периферическое поражение [6]. При ВН тест является положительным на стороне поражения в 82% случаев [19, 20]. Примечательно, что в обследованной группе пациентов с ВБИ односторонний положительный ИТПГ наблюдался в 23% случаев, у 2 пациентов отмечено нарушение окулоцефалического рефлекса с обеих сторон. Повреждение центральных путей вестибулоокулярного рефлекса может наблюдаться при поражении зоны входа вестибулярного нерва в ствол головного мозга или при инфаркте лабиринта [14, 19]. Среди обследованных пациентов положительный ИТПГ имел место при инфаркте в бассейне передней нижней мозжечковой артерии. По данным В. Machner и соавт., выполнение ИТПГ в условиях приёмного отделения неспециалистом (не отоневрологом) сопряжено с высокой частотой ошибок при точности всего 58%; в 36% случаев наблюдался ложноотрицательный результат теста при

ВБИ [21]. На наш взгляд, при недоступности видео-ИТПГ реальным решением данной проблемы является замедленная съёмка ИТПГ и её оценка более опытным коллегой.

Наконец, наше исследование показало, что даже минимально выраженные признаки мозжечковой дисфункции чрезвычайно важны в дифференциальной диагностике ВН и ВБИ: наличие дисметрии в пальценосовой пробе, адиадохокинеза и туловишной атаксии повышает вероятность инсульта в 3–4 раза. Поэтому тщательная оценка данных признаков, наравне с функцией черепных нервов,

должна быть неотъемлемой частью обследования пациента с ОВС [3].

Заключение

Приоритет в дифференциации ВБИ и ВН сохраняется за клиническими методами. Наиболее информативными дифференциально-диагностическими критериями в условиях оказания экстренной неврологической помощи являются возраст пациента, характеристики нистагма, ИТПГ и мозжечковая дисфункция.

Список источников / References

1. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. М.; 2019. 208 с.
Parfenov V.A., Zamergrad M.V., Melnikov O.A. Vertigo: diagnosis and treatment, common diagnostic mistakes. Moscow; 2019. 208 p. (In Russ.)
2. Newman-Toker D.E., Edlow J.A. TiTrATE: a novel, evidence-based approach to diagnosing acute dizziness and vertigo. *Neurol. Clin.* 2015; 33(3): 577–599. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.04.011
3. Edlow J.A., Gurley K.L., Newman-Toker D.E. A new diagnostic approach to the adult patient with acute dizziness. *J. Emerg. Med.* 2018; 54(4): 469–483. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.12.024
4. Saber Tehrani A.S., Kattah J.C., Kerber K.A. et al. Diagnosing stroke in acute dizziness and vertigo: pitfalls and pearls. *Stroke.* 2018; 49(3): 788–795. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016979
5. Парфенов В.А. Вестибулярный нейронит. *Медицинский Совет.* 2021; (2): 31–36.
Parfenov V.A. Vestibular neuronitis. *Meditsinskiy sovet.* 2021; (2): 31–36. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2021-2-31-366
6. Кулеш А.А., Демин Д.А., Гусева А.Л. и др. Вестибулярное головокружение в неотложной неврологии. *Российский неврологический журнал.* 2021; 26(4): 50–59.
Kulesh A.A., Dyomin D.A., Guseva A.L. et al. Vestibular vertigo in emergency neurology. *Russian neurological journal.* 2021; 26(4): 50–59. (In Russ.) DOI: 10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59
7. Парфенов В.А., Кулеш А.А., Демин Д.А. и др. Вестибулярное головокружение при инсульте и вестибулярном нейроните. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2021; 121(12-2): 41–49.
Parfenov V.A., Kulesh A.A., Demin D.A. et al. Vestibular vertigo in stroke and vestibular neuronitis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021; 121(12-2): 41–49. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro202112112241
8. Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Чистов С.Д., Левина Ю.В. Отоневрологическое обследование пациента с головокружением. *Вестник оториноларингологии.* 2015; 80(5): 60–66.
Pal'chun V.T., Guseva A.L., Chistov S.D., Levina Yu.V. The otoneurological examination of a patient suffering from dizziness. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2015; 80(5): 60–66. (In Russ.) DOI: 10.17116/otorino201580560-66
9. Vanni S., Pecci R., Edlow J.A. et al. Differential diagnosis of vertigo in the emergency department: a prospective validation study of the STANDING algorithm. *Front. Neurol.* 2017; 8: 590. DOI: 10.3389/fneur.2017.00590
10. Newman-Toker D.E., Kerber K.A., Hsieh Y.H. et al. HINTS outperforms ABCD2 to screen for stroke in acute continuous vertigo and dizziness. *Acad. Emerg. Med.* 2013; 20(10): 986–996. DOI: 10.1111/acem.12223
11. Le T.N., Westerberg B.D., Lea J. Vestibular neuritis: recent advances in etiology, diagnostic evaluation, and treatment. *Adv. Otorhinolaryngol.* 2019; 82: 87–92. DOI: 10.1159/000490275
12. Choi J.H., Oh E.H., Park M.G. et al. Early MRI-negative posterior circulation stroke presenting as acute dizziness. *J. Neurol.* 2018; 265(12): 2993–3000. DOI: 10.1007/s00415-018-9097-z
13. Newman-Toker D.E., Cannon L.M., Stofferahn M.E. ET AL. Imprecision in patient reports of dizziness symptom quality: a cross-sectional study conducted in an acute care setting. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82(11): 1329–1340. DOI: 10.4065/82.11.1329
14. Choi K.D., Kim J.S. Vascular vertigo: updates. *J. Neurol.* 2019; 266(8): 1835–1843. DOI: 10.1007/s00415-018-9040-3
15. Choi J.Y., Kim J.S. Nystagmus and central vestibular disorders. *Curr. Opin. Neurol.* 2017; 30(1): 98–106. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000416
16. Nham B., Reid N., Bein K. et al. Capturing vertigo in the emergency room: three tools to double the rate of diagnosis. *J. Neurol.* 2022; 269(1): 294–306. DOI: 10.1007/s00415-021-10627-1
17. Jeffcoat B., Shelukhin A., Fong A. et al. Alexander's Law revisited. *J. Neurophysiol.* 2008; 100(1): 154–159. DOI: 10.1152/jn.00055.2008
18. Kattah J.C. Use of HINTS in the acute vestibular syndrome. An overview. *Stroke Vasc. Neurol.* 2018; 3(4): 190–196. DOI: 10.1136/svn-2018-000160
19. Newman-Toker D.E., Curthoys I.S., Halmagyi G.M. Diagnosing stroke in acute vertigo: the HINTS family of eye movement tests and the future of the “Eye ECG”. *Semin. Neurol.* 2015; 35(5): 506–521. DOI: 10.1055/s-0035-1564298
20. Mandalá M., Nuti D., Broman A.T., Zee D.S. Effectiveness of careful bedside examination in assessment, diagnosis, and prognosis of vestibular neuritis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008; 134(2): 164–169. DOI: 10.1001/archoto.2007.35
21. Machner B., Erber K., Choi J.H. et al. Usability of the head impulse test in routine clinical practice in the emergency department to differentiate vestibular neuritis from stroke. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28(5): 1737–1744. DOI: 10.1111/ene.14707

Информация об авторах

Монак Анна Александровна — врач-невролог ГАУЗ ПК ГКБ № 4, Пермь, Россия,

<https://orcid.org/0000-0002-1419-3443>

Кулеш Алексей Александрович — д.м.н., зав. Неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК ГКБ № 4, Пермь, Россия; профессор каф. неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия,

<https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Парфенов Владимир Анатольевич — д.м.н., профессор, зав. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия,

<https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Астанин Павел Андреевич — ассистент ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия,

<https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

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

Anna A. Monak — neurologist, City Clinical Hospital No. 4, Perm, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1419-3443>

Aleksey A. Kulesh — D. Sci. (Med.), Head, Neurological department for patients with symptoms of cerebrovascular disorders, Regional vascular center, City Clinical Hospital No. 4, Perm, Russia; Professor, Department of neurology and medical genetics, E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Vladimir A. Parfenov — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of nervous diseases and neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia,

<https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Pavel A. Astanin — assistant, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia,

<https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

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 фактора некроза опухоли α на организацию нейронных сетей и когнитивные функции больных хронической ишемией мозга

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

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Процессы когнитивного снижения, характерные для лиц пожилого и старческого возраста, а также для больных с хронической сосудистой недостаточностью, происходят с участием провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 и др.

Цель работы — изучить ассоциацию ФНО- α с организацией нейросетей и когнитивных функций у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ).

Материалы и методы. Обследован 101 больной с ХИМ (50–85 лет, мужчины и женщины), у которых оценивали содержание ФНО- α в слюне во время выполнения когнитивных тестов. У 55 больных изучали состояние нейросетей покоя с помощью функциональной магнитно-резонансной терапии.

Результаты. После выполнения когнитивных тестов содержание ФНО- α в слюне увеличивалось на $17,6 \pm 6,2$ пг/мл. У половины больных с ХИМ старше 60 лет отмечен значительный рост уровня ФНО- α . Этот цитокин коррелировал с отсроченным воспроизведением слов и отношением отсроченного воспроизведения к непосредственному выполнению теста Лурия на вербальную память. Изменение содержания ФНО- α в слюне синхронизировано с состоянием нейросетей покоя, главным образом с салиентной сетью. Рост уровня ФНО- α сопровождался появлением большего числа негативных коннективностей, чем при более низких значениях ФНО- α (менее 80 пг/мл). Коннективности, чувствительные к ФНО- α , коррелировали с когнитивными тестами — не только мнестическими, но и с Монреальской шкалой оценки когнитивных функций, показателями теста вербальной беглости и др.

Обсуждение. В работе найдены два существенных факта: увеличение содержания ФНО- α в слюне при выполнении когнитивных функций и снижение успешности выполнения когнитивных функций с ростом этого цитокина. Центральный механизм реализации этой закономерности включает перестройку салиентной сети: появление дополнительного числа негативных связей внутри коннективной организации салиентной нейросети правого полушария.

Заключение. Изменение содержания ФНО- α в слюне влияет на коннективность нейросетей покоя, главным образом на салиентную сеть.

Ключевые слова: фактор некроза опухоли; нейросети; когнитивная функция; слюна; коннективность

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., Шабалина А.А., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Кротенкова М.В., Танащян М.М. Влияние фактора некроза опухоли α на организацию нейронных сетей и когнитивные функции больных хронической ишемией мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(3): 34–40.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.4>

Поступила 30.01.2022 / Принята в печать 28.03.2022 / Опубликовано 30.09.2022

Effects of tumor necrosis factor α on the structure of brain networks and cognitive functions in patients with chronic cerebral ischemia

Vitaliy F. Fokin, Alla A. Shabalina, Natalia V. Ponomareva, Rodion N. Kononov, Roman B. Medvedev, Olga V. Lagoda, Marina V. Krotchenkova, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The processes of cognitive decline, which are typical for elderly and senile people, as well as for patients with chronic cerebral circulation insufficiency, involve pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6, etc.

The aim of this work was to study the association of TNF- α with brain network structure and cognitive functions in patients with chronic cerebral ischemia (CCI).

Materials and methods. We examined 101 patients with CCI (50–85 years old, men and women) who were assessed for the saliva levels of TNF- α during cognitive testing. The status of resting-state networks was analyzed in 55 patients using functional magnetic resonance therapy.

Results. After cognitive tasks, the saliva level of TNF- α increased by 17.6 ± 6.2 pg/mL. Half of the CCI patients older than 60 years showed a significant increase in the level of TNF- α . This cytokine correlated with delayed word recall and the ratio of delayed recall to their performance on the Luria Memory Words Test. The change in TNF- α saliva levels correlated with the status of the resting-state network, mainly with the salience network. An increase in TNF- α levels was associated with a higher frequency of negative correlations than at lower values of TNF- α (less than 80 pg/mL). TNF- α -sensitive connectivities correlated with cognitive tasks, not only memory tests, but also with the Montreal Cognitive Assessment Scale, verbal fluency test scores, etc.

Discussion. The study revealed two significant facts: an increase in the TNF- α saliva level during cognitive performance and a lower success rate of cognitive performance associated with an increase in the levels of this cytokine. The central mechanism for the implementation of this relationship includes the restructuring of the salience network, namely the additional increase of negative correlations within the connective structure of the salience neural network of the right hemisphere.

Conclusions. A change in the saliva level of TNF- α affects the connectivity of resting-state networks, mainly the salience network

Keywords: tumor necrosis factor; neural networks; cognitive function; saliva; connectivity

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: vfv@mail.ru. Fokin V.F.

For citation: Fokin V.F., Shabalina A.A., Ponomareva N.V., Kononov R.N., Medvedev R.B., Lagoda O.V., Krotchenkova M.V., Tanashyan M.M. Effects of tumor necrosis factor α on the structure of brain networks and cognitive functions in patients with chronic cerebral ischemia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(3): 34–40. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.4>

Received 30.01.2022 / Accepted 28.03.2022 / Published 30.09.2022

Введение

Анализ иммунных и других молекулярных механизмов неврологических заболеваний, связанных с нарушением когнитивных функций, является одним из ведущих направлений исследований в мире [1]. Фактор некроза опухоли (ФНО- α) относится к семейству провоспалительных цитокинов.

Цитокины — небольшие информационные молекулы иммунной системы, которые обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия. Роль цитокинов в иммунной системе неспецифична, т.к. воспаление, в котором участвуют цитокины, имеет место при многих заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС). В ЦНС цитокины секретируются нейронами, микроглией, астроцитами [2]. Неинфекционные процессы воспаления в мозге обусловлены, в частности, ишемией, недостаточным кровоснабжением, поэтому роль цитокинов велика при хронической ишемии головного мозга (ХИМ) [3].

Провоспалительные цитокины, включая ФНО- α , индуцируются окислительным стрессом [4]. Нейроэндокринные реакции на психологические стрессоры влияют на немедленную и долгосрочную регуляцию воспалительных цитокинов в головном мозге. После психологического стресса катехоламины и глюкокортикоиды играют решающую роль в регуляции цитокинов головного мозга. При стрессе наибольшие изменения содержания ФНО- α наблюдались в префронтальной коре, гипоталамусе и гиппокампе [5]. Психологический стресс значительно увеличивает продукцию ФНО- α , интерлейкина (ИЛ)-6, антагониста рецепторов ИЛ-1 (ИЛ-1Ra). Чувствительные к стрессу испытуемые во время развития стрессового состояния имели значительно более высокую продукцию ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1Ra, чем испытуемые с низким восприятием стресса.

Выработка цитокинов, вызванная психологическим стрессом, может играть определённую роль в нейродегенератив-

ных изменениях в головном мозге [6]. ФНО- α пересекает интактный гематоэнцефалический барьер посредством рецептор-опосредованной транспортной системы, активность которой повышается при травме и воспалении ЦНС. ХИМ сопровождается множественными мелкими ишемическими очагами, усиливающими проницаемость ГЭБ для ФНО- α [7]. ФНО- α присутствует в спинномозговой жидкости здоровых людей [8].

Наряду с другими цитокинами ФНО- α принимает участие в организации когнитивных процессов. Имеющиеся в настоящее время данные показывают, что цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α на молекулярном уровне играют роль в сложных когнитивных процессах, таких как синаптическая пластичность, нейрогенез, нейромодуляция. Результаты свидетельствуют о существовании цитокиновых механизмов когнитивных функций, которые демонстрируют важную роль цитокинов в молекулярных и клеточных механизмах, обеспечивающих обучение и память [9–11].

Цель работы — изучить ассоциацию ФНО- α с организацией нейросетей и когнитивных функций у больных с ХИМ.

Материалы и методы

В исследовании, одобренном для проведения локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН, участвовал 101 больной (32 мужчины и 69 женщин) в возрасте 50–85 лет с ХИМ. Обследованные отличались друг от друга, в основном, по количественным характеристикам нарушения памяти, работоспособности, раздражительности, проявлений стволовой симптоматики и т.д. Основные этиологические причины ХИМ: атеросклероз, артериальная гипертензия (включая гипертоническую болезнь), венозная недостаточность, диабетическая ангиопатия, васкулиты различной этиологии, заболевания крови и т.д.

Критерии включения: стадия начальных проявлений и субкомпенсации ХИМ; пациенты, не нуждающиеся в повседневной жизни в постоянной опеке со стороны окружающих [12–14]. Критерии исключения: деменция выражен-

ностью 1 балл и более по клинически-рейтинговой шкале деменции [15], наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм, тяжёлая кардиальная, метаболическая патология (сахарный диабет 2-го типа), почечная недостаточность, некомпенсированные нарушения функций щитовидной железы. Все пациенты были правшами.

Уровень ИЛ определяли в слюне после выполнения когнитивных тестов, включавших тест Лурия на вербальную память [17]. В этом тесте больные воспроизводили запомненные слова сразу после называния экспериментатором 10 слов, эта процедура повторялась 5 раз. Затем после выполнения арифметического теста на вычитание (от 100 по 7) больные воспроизводили запомненные слова. Кроме этого пациенты выполняли тест вербальной беглости на ассоциативную память: называние максимального количества слов на три предложенные экспериментатором буквы в течение 1 минуты на каждую букву. Ментальное утомление оценивали по нормированной разности ассоциаций на 1-ю и 3-ю буквы. Состояние когнитивных функций определяли по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCa).

Для исследования уровня ФНО- α у больных с ХИМ без патологии ротовой полости и с санированной рото/носоглоткой не позже чем через 10 мин после выполнения когнитивных тестов производили сбор слюны в пробирку объёмом не менее 1,5 мл. Больные не употребляли алкоголь в течение недели, не пили чай или кофе за 1 ч до забора слюны, за 10 мин до этого прополаскивали рот водой. Образцы слюны, загрязнённые кровью, исключали из исследования. Протокол исследований описан ранее [18]. Слюну исследовали твёрдофазным иммуноферментным методом (ELISA) сэндвич-типа при помощи наборов реагентов «R&D Systems» и «Вектор-Бест». При всех исследованиях использовали калибраторы фирм — производителей реагентов с дополнительно приобретёнными калибраторами. Определение проводилось в дублях на плащечном ридере «VICTOR 2» («Perkin Elmer») с использованием контрольных образцов с низким и высоким содержанием исследуемых параметров.

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) покоя головного мозга в последовательности T2* для получения BOLD-сигнала проводилась на магнитно-резонансном томографе «Magnetom Verio» («Siemens») с величиной магнитной индукции 3 Т (TR = 2400 мс, TE = 30 мс, угол наклона 90°, толщина срезов 3 мм, FOV = 192). Исследуемым предлагалась инструкция: максимально расслабиться, лежать спокойно с закрытыми глазами (для исключения стимулирования зрительной системы) и не думать ни о чём конкретном.

С помощью фМРТ покоя исследовали коннективность нейросетей мозга. Проводили сравнение коннективности в двух группах больных, отличающихся по содержанию ФНО- α — более 80 пг/мл и менее 80 пг/мл. Оценивали разность коннективностей двух групп больных и в каждой из групп по стандартизованному коэффициенту регрессии с поправкой уровня значимости на множественность сравнений (pFDR — false discovery rate).

Данные МРТ обрабатывали в программе «SPM12» в среде Matlab [16]. Для изучения коннективности использовали приложение «CONN-18b», находящееся в Toolbox программы «SPM-12».

Статистические оценки когнитивных функций и содержания ФНО- α в слюне были реализованы с помощью пакета «Statistica v.12» («Dell»). Вычисляли средние арифметические, дисперсии, стандартные ошибки, коэффициенты корреляции Пирсона, нормальность распределения оценивали по методу Шапиро–Уилка.

Письменное информированное согласие на проведение исследования было получено от всех пациентов и их законно уполномоченных представителей. Исследование одобрено местным этическим комитетом.

Результаты

Содержание ФНО- α в слюне различалось до и после выполнения когнитивных тестов. Выполнение когнитивных тестов увеличивало содержание ФНО- α на $17,6 \pm 6,2$ пг/мл ($p = 0,007$). ФНО- α , взятый до когнитивной нагрузки, не коррелировал с успешностью выполнения когнитивных тестов. В частности, коэффициент корреляции уровня ФНО- α с отсроченным воспроизведением слов был равен 0,1 ($p = 0,95$), в то время как этот же показатель статистически достоверно коррелировал со значением ФНО- α , полученным после выполнения когнитивного теста ($r = -0,51$; $p = 0,008$). Поэтому в дальнейшем мы использовали данные ФНО- α , взятые после выполнения когнитивных тестов, всего у 72 пациентов.

У больных с ХИМ с возрастом достоверно меняется распределение ФНО- α : до 60 лет содержание ФНО- α в слюне не превышает 80 пг/мл, после 60 лет примерно у половины больных содержание ФНО- α выше (рис. 1, А). У больных с ХИМ до 60 лет ($n = 18$) среднее, дисперсия и стандартная ошибка ФНО- α равны 53,8; 14,7 и 3,5 пг/мл соответственно, а для лиц старше 60 лет ($n = 66$) — 89,0; 51,3 и 6,3 пг/мл (рис. 1, В).

У больных старше 60 лет не выявлена связь возраста и содержания ФНО- α в слюне и ($n = 56$; $F = 2,6$; $p = 0,11$). Увеличение содержания ФНО- α в слюне связано с негативным влиянием на когнитивные функции. При более высокой концентрации ФНО- α снижается соотношение между отсроченным воспроизведением слов и их непосредственным воспроизведением (рис. 2). Существует также достоверная корреляция ФНО- α с отсроченным воспроизведением слов и отношением отсроченного запоминания к непосредственному: $r = -0,47$; $p = 0,012$ и $r = -0,48$; $p = 0,011$ соответственно.

Взаимосвязь уровня ФНО- α в слюне с когнитивными функциями отражается в различной связанности структурных и функциональных областей мозга больных с ХИМ (рис. 3). Достоверно отлична от нуля, с учётом множественности сравнений, разность коннективностей обнаружена при сравнении показателя при низком (< 80 пг/мл) и при высоком уровне ФНО- α (≥ 80 пг/мл). Группы больных старше 60 лет с низким и высоким содержанием ФНО- α не различались по возрасту: $68,0 \pm 1,1$ и $70,7 \pm 1,2$ года ($p = 0,11$).

На рис. 3 видно, что существует некоторое число коннективностей, различающихся при высоком и низком уровнях ФНО- α (выше и ниже 80 пг/мл). Почти все они относятся к салиентной нейросети. Красным линиям соответствуют статистически значимые коннективности, преобладающие при низком (ниже 80 пг/мл) уровне ФНО- α в слюне, чис-

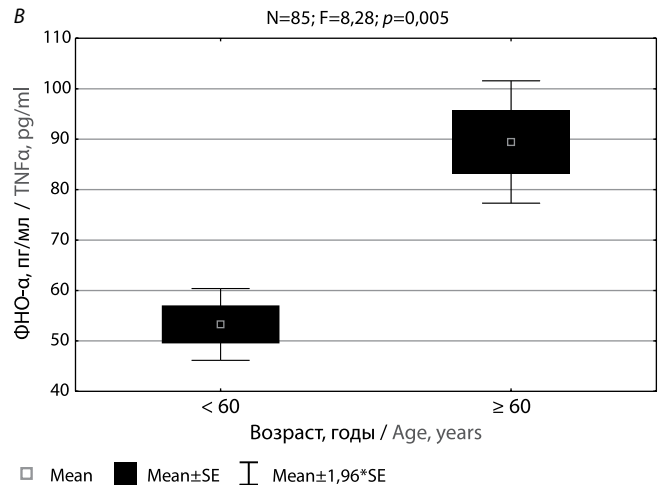
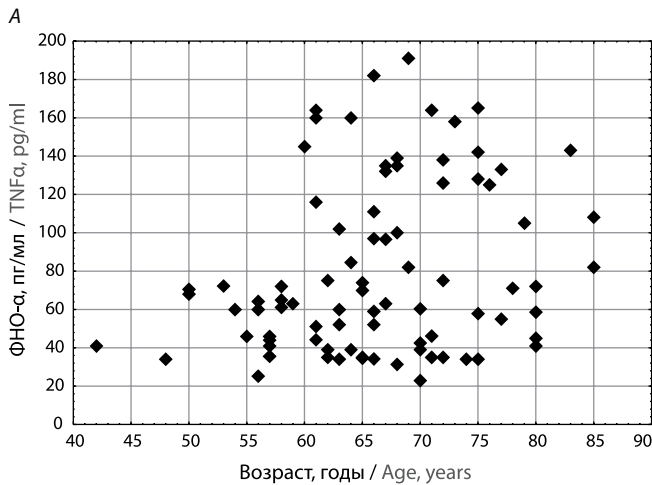


Рис. 1. Зависимость уровня ФНО-α от возраста больных с ХИМ.

A — возрастное распределение ФНО-α; *B* — статистические различия средних значений ФНО-α у больных разного возраста. *n* — число обследованных; *F* — критерий Фишера; *p* — уровень значимости.

Fig. 1. Correlation between TNF-α levels and the age of patients with CCI.

A — age distribution of TNF-α levels; *B* — difference between the mean values of TNF-α in patients of different age groups. *n* — number of examined patients; *F* — Fisher's exact test; *p* — significance level.

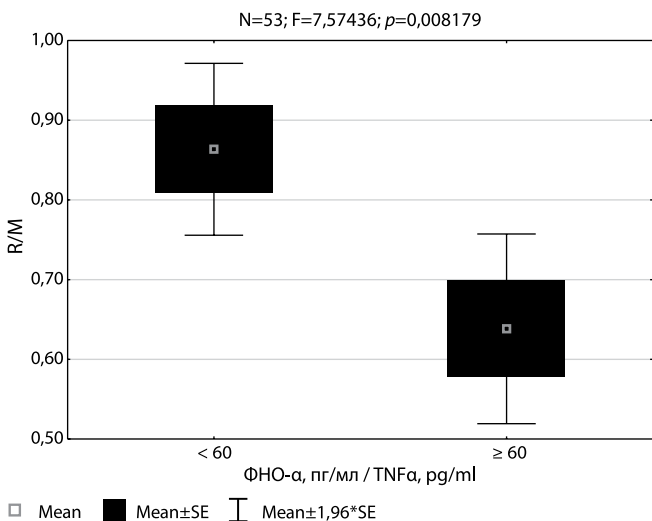


Рис. 2. Отношение отсроченного воспроизведения слов к непосредственному воспроизведению (R/M) в тесте Лурия в двух группах больных с ХИМ старше 60 лет с содержанием ФНО-α в слюне ниже и выше 80 пг/мл.

n — число обследованных; *F* — критерий Фишера; *p* — уровень значимости.

ленные статистические характеристики коннективностей приведены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что салиентная нейросеть чувствительна к содержанию ФНО-α. В табл. 1 представлены значения статистически значимых разностей коннективностей, однако для полноты представлений необходимо знать исходные коннективности при низком и высоком содержании ФНО-α в слюне, чтобы определить характер влияния ФНО-α на сетевую организацию (табл. 2).

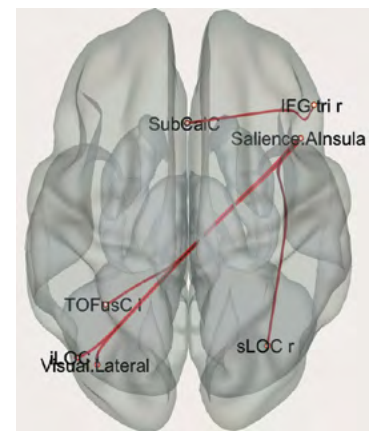


Рис. 3. Достоверно различающиеся коннективности в группах больных ХИМ с низким и высоким уровнем ФНО-α.

Salienc.AInsula (anterior insula) — салиентная сеть в передней части островка; iLOC (inferior lateral occipital cortex) — нижняя часть боковой затылочной коры; sLOC (superior lateral occipital cortex) — верхняя часть боковой затылочной коры; VisualLateral — визуальная латеральная сеть; TOFusC (temporal occipital fusiform cortex) — височно-затылочная веретеновидная кора; SubCalC (subcallosal cortex) — подкаллозная кора; IFGtri (inferior frontal gyrus pars triangularis) — треугольная часть нижней лобной извилины; r и l — правое и левое полушария.

Fig. 3. Significantly different connectivity parameters in the groups of CCI patients with low and high levels of TNF-α.

Salienc.AInsula (anterior insula) — salience network in the anterior insula; iLOC (inferior lateral occipital cortex) — the lower part of the lateral occipital cortex; sLOC (superior lateral occipital cortex) — the superior part of the lateral occipital cortex; VisualLateral — lateral visual network; TOFusC (temporal occipital fusiform cortex) — temporal-occipital fusiform cortex; SubCalC (subcallosal cortex) — subcallosal cortex; IFGtri (inferior frontal gyrus pars triangularis) — the triangular part of the inferior frontal gyrus; r and l — right and left hemispheres.

Из табл. 2 следует, что при низком уровне ФНО-α коэффициент регрессии (*β*) положителен, при высоком — отрицателен. Это отражается на общей архитектуре салиентной нейросети.

Таблица 1. Статистические характеристики разностей коннективностей, значимо отличающихся при низком и высоком уровне ФНО- α в слюне
Table 1. Statistical characteristics of connectivity parameters that differ significantly at low and high saliva levels of TNF α

Коннективности Connectivities	β	T	$p_{\text{некорр}}$	p_{FDR}
SubCalC—IFG tri r	0,23	4,26	0,0003	0,0417
Saliency.Alns r—Visual.Lateral l	0,28	4,13	0,0007	0,0484
Saliency.Alns r—iLOC l	0,31	3,84	0,0007	0,0484
Saliency.Alns r—TOFusC l	0,22	3,68	0,0011	0,0484
Saliency.Alns r—sLOCr	0,24	3,66	0,0012	0,0484

Примечание. β — коэффициент регрессии; T — t-критерий Стьюдента; $p_{\text{некорр}}$ — уровень значимости без поправки на множественность сравнений; p_{FDR} — уровень значимости с поправкой на множественность сравнений. FDR — false discovery rate. Остальные сокращения представлены в подписи к рис. 2.

Note. β — regression coefficient; T — Student's t-test; p_{na} — significance level without adjustment for multiple comparisons; p_{FDR} — significance level adjusted for multiple comparisons. FDR — false discovery rate. Other abbreviations are provided in the caption to Fig. 2.

Таблица 2. Статистические характеристики коннективностей, значимо различающихся при низком и высоком уровне ФНО- α в слюне
Table 2. Statistical characteristics of connectivity parameters that differ significantly at low and high saliva levels of TNF α

Коннективности Connectivities	ФНО- α < 80 пг/мл TNF α < 80 pg/mL		ФНО- α \geq 80 пг/мл TNF α \geq 80 pg/mL	
	β	p_{FDR}	β	p_{FDR}
SubCalC—IFG tri r	0,18	0,002834	-0,05	0,479142
Saliency.Alns r—Visual.Lateral l	0,10	0,217264	-0,18	0,060155
Saliency.Alns r—iLoc l	0,16	0,000425	-0,15	0,646181
Saliency.Alns r—TOFusC l	0,09	0,225287	-0,13	0,004141
Saliency.Alns r—sLOCr	0,00	0,970394	-0,24	0,001708

Таблица 3. Корреляция коннективностей салиентной сети правого полушария с характеристиками когнитивных функций у больных с ХИМ ($n = 27$)
Table 3. Correlation between the connectivities of the right hemisphere salience network and the characteristics of cognitive functions in patients with CCI ($n = 27$)

Коннективности/когнитивные функции Connectivities cognitive functions	Rep	R/M	VF	AS	MoCa
Sal.Alns r—Visual.Lateral l	0,45; $p = 0,018$		0,40; $p = 0,041$	0,48; $p = 0,011$	
Sal.Alns r—iLoc l				0,43; $p = 0,025$	
Sal.Alns r—TOFusC l	0,42; $p = 0,028$	0,38; $p = 0,49$	0,54; $p = 0,004$		0,43; $p = 0,031$
Sal.Alns r—sLOCr				0,38; $p < 0,05$	

Примечание. Rep — отсроченное воспроизведение слов; R/M — отношение отсроченного воспроизведения слов к непосредственному; VF — вербальная беглость; AS — коэффициент ментального утомления. Остальные обозначения, как в подписи к рис. 2. Приведены только статистически значимо отличающиеся от нуля ($p < 0,05$) значения коэффициентов корреляции.

Note. Rep — delayed word recall; R/M is the ratio of delayed word recall to immediate word recall; VF — verbal fluency; AS — coefficient of mental fatigue; MoCa — Montreal Cognitive Assessment Scale. Other abbreviations are the same as in the caption to Fig. 2. Only correlation coefficients that are significantly different from zero ($p < 0,05$) are provided.

Коннективности при низком и высоком содержании ФНО- α в слюне представлены на рис. 4.

В соответствии с табл. 2 на рис. 4 заметно увеличение числа негативных корреляций в салиентной сети при повышении уровня ФНО- α в слюне.

Коннективности салиентной сети отдельных больных имеют различные коэффициенты регрессии β , которые коррелируют с выраженностью когнитивных функций (табл. 3).

Из данных табл. 3 следует, что коннективности, представленные в правом полушарии участком салиентной сети в передней части островка, чувствительны к изменению уровня ФНО- α и коррелируют со многими когнитивными функциями.

Обсуждение

В ходе исследования обнаружены два существенных факта: увеличение содержания ФНО- α в слюне при выполнении

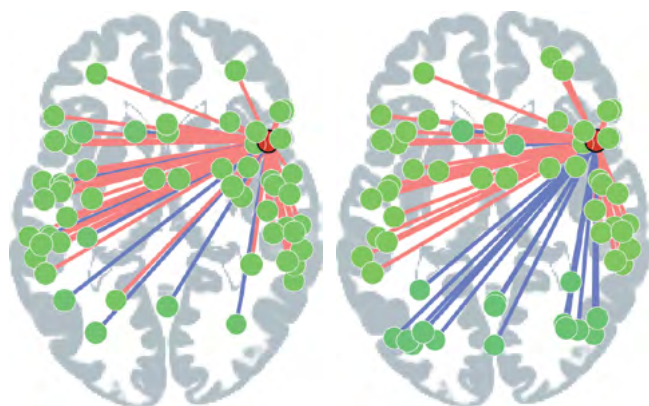


Рис. 4. Коннективности правой салиентной сети при низком — < 80 пг/мл (А) и высоком — ≥ 80 пг/мл (В) уровнях ФНО- α в слюне. В красном кружке (правое полушарие) — область салиентной сети в передней части островка. Вверху рисунка указан цвет позитивных (розовые линии) и негативных (голубые линии) коннективностей. Все коннективности достоверно отличались от нуля ($p_{FDR} < 0,05$).

Fig. 4. Connectivity of the right salience network at low — < 80 pg/mL (A) and high — ≥ 80 pg/mL (B) saliva levels of TNF- α . Red circle (right hemisphere) — the area of the salience network in the anterior part of the insula. In the upper part of the figure, the color of positive (pink lines) and negative (blue lines) connections is indicated. All connectivities were significantly different from zero ($p_{FDR} < 0.05$).

когнитивных функций и снижение успешности выполнения когнитивных функций с ростом этого цитокина. Аналогичные результаты были получены ранее в отношении ИЛ-1 β и ИЛ-6 [11]. Центральный механизм реализации этой закономерности включает перестройку салиентной сети: появление дополнительного числа негативных корреляций внутри коннективной организации салиентной нейросети правого полушария. Эта часть сети, имея своим источником переднюю часть островка, распространяет свое влияние на оба полушария.

Салиентная сеть занимает особое место среди нейронных сетей, она в основном состоит из передней островковой части и дорсальной передней поясной коры. В настоящей работе часть салиентной сети, центральный узел которой находился в переднем островке правого полушария, была наиболее чувствительна к изменению содержания ФНО- α . Салиентная нейросеть способствует осуществлению множества сложных функций мозга, включая общение, социальное поведение и самосознание, посредством интеграции сенсорной, эмоциональной и когнитивной информации [19].

Изменение связности салиентной сети под влиянием ФНО- α , возможно, происходит за счёт подавления длительной потенциации [20, 21]. Это может быть одним из главных механизмов влияния ФНО- α на нервные клетки. В настоящей работе показано, что увеличение ФНО- α свя-

зано с затруднением перехода информации из кратковременной памяти в долговременную, поскольку снижается показатель отсроченного воспроизведения слов и уменьшается соотношение между отсроченным и непосредственным воспроизведением.

Рецепторы к ФНО- α экспрессируются в нейронах и глиальных клетках по всей ЦНС. Благодаря действию своих рецепторов ФНО- α может по-разному (нейропротективно и нейротоксически) воздействовать на нейроны. ФНО- α играет стимулирующую роль в эксайтотоксичности глутамата, как прямо, так и косвенно, ингибируя глиальные переносчики глутамата на астроцитах. Кроме того, ФНО- α оказывает прямое влияние на передачу глутамата, например, увеличивая экспрессию в синапсах рецепторов АМРА — разновидность рецепторов глутамата, которые участвуют в передаче быстрых возбуждающих сигналов между нейронами [21].

В работе также показано заметное увеличение ФНО- α у части больных с ХИМ старше 60 лет. Это может быть связано с усилением процессов воспаления из-за сосудистых нарушений в этот период. Возрастное увеличение уровня ФНО- α отмечали многие авторы, некоторые выявили отрицательную линейную связь между уровнем этого цитокина и объёмом серого вещества [22].

Работ по исследованию влияния воспалительных цитокинов на коннективность в нейросетях мозга относительно немного. Как правило, авторы отмечают снижение коннективности при развитии воспалительных процессов. В частности, в работе [23] у больных депрессией найдена в сети вентрального внимания и других сетях негативная взаимосвязь маркеров воспаления (С-реактивного белка и ИЛ-6) с показателями коннективности.

Заключение

После выполнения когнитивных тестов у больных с ХИМ в слюне увеличивалось содержание ФНО- α , более значительно — у пациентов старше 60 лет. Уровень ФНО- α в слюне коррелирует с отсроченным воспроизведением слов и отношением отсроченного воспроизведения к непосредственному при выполнении теста Лурия на вербальную память. Изменение содержания ФНО- α в слюне влияло на коннективность нейросетей покоя, главным образом на салиентную сеть. При более высоком уровне ФНО- α наблюдалось большее число негативных корреляций, чем при более низких значениях (< 80 пг/мл). Коннективности, чувствительные к ФНО- α , коррелировали с когнитивными тестами, не только мнемическими, но и с баллами по МоСа, вербальной беглостью и др. Механизмы влияния ФНО- α на организацию нейронных сетей могут быть связаны как с действием этого цитокина на длительную потенциацию, так и с его влиянием на глутаматергическую передачу.

Список источников / References

1. Сулина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки — прогноз развития. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007; 1(1): 5–9.
Suslina Z.A., Illarioshkin S.N., Piradov M.A. Neurology and neurosciences — development forecast. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007; 1(1): 5–9. (In Russ.)

2. Page M.J., Bester J., Pretorius E. The inflammatory effects of TNF- α and complement component 3 on coagulation. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 1812. DOI: 10.1038/s41598-018-20220-8
3. Popa C., Netea M.G., van Riel P.L.C.M. et al. The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J. Lipid Res*. 2007; 48(4): 751–762. DOI: 10.1194/jlr.R600021-JLR200

4. Vlahopoulos S., Boldogh I., Casola A., Brasier A.R. Nuclear factor-kappa B-dependent induction of interleukin-8 gene expression by tumor necrosis factor alpha: evidence for an antioxidant sensitive activating pathway distinct from nuclear translocation. *Blood*. 1999; 94(6): 1878–1789.
5. Johnson J.D., Barnard D.F., Kulp A.C., Mehta D.M. Neuroendocrine regulation of brain cytokines after psychological stress. *J. Endocr. Soc.* 2019; 3(7): 1302–1320. DOI: 10.1210/qs.2019-00053
6. Kim Y.K., Maes M. The role of the cytokine network in psychological stress. The role of the cytokine network in psychological stress. *Acta Neuropsychiatr.* 2003; 15(3): 148–155. DOI: 10.1034/j.1601-5215.2003.00026.x
7. Pan W., Kastin A.J. Tumor necrosis factor and stroke: role of the blood-brain barrier. *Prog. Neurobiol.* 2007; 83(6): 363–374. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2007.07.008
8. Steensberg A., Dalsgaard M.K., Secher N.H., Pedersen B.K. Cerebrospinal fluid IL-6, HSP72, and TNF-alpha in exercising humans. *Brain Behav. Immun.* 2006; 20(6): 585–589. DOI: 10.1016/j.bbi.2006.03.002
9. Bourgonjon JM, Cavanagh J. The role of cytokines in modulating learning and memory and brain plasticity. *Brain Neurosci. Adv.* 2020; 4: 2398212820979802. DOI: 10.1177/2398212820979802
10. McAfoose J., Baune V.T. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009; 33(3): 355–366. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.10.005
11. Фокин В.Ф., Шабалина А.А., Пономарева Н.В. и др. Изменчивость интерлейкинов при когнитивной нагрузке у больных с хронической ишемией мозга. *Вестник РГМУ.* 2020; (6): 94–100. Fokin V.F., Shabalina A.A., Ponomareva N.V. et al. Interleukin dynamics during cognitive stress in patients with chronic cerebral ischemia. *Vestnik RGMU.* 2020; (6): 94–100. (In Russ.) DOI: 10.24075/vrgmu.2020.085
12. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачебных назначений. 2015; 2: 1–25. Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Domashenko M.A. Encephalopathy. Guide to medical appointments. 2015; 2: 1–25. (In Russ.)
13. Батышева Т.Т., Артемова И.Ю., Вдовиченко Т.В. Хроническая ишемия мозга: механизмы развития и современное комплексное лечение. *Consilium medicum.* 2004; 3 (4).

Информация об авторах

- Фокин Виталий Федорович — д.б.н., проф., г.н.с. лаб. возрастной физиологии мозга и нейрокибернетики Института мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-2915-9384>
- Шабалина Алла Анатольевна — д.м.н., в.н.с., зав. отделом лабораторной диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>
- Пonomareva Наталья Васильевна — д.м.н., г.н.с., зав. лаб. возрастной физиологии мозга и нейрокибернетики Института мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-9771-0775>
- Коновалов Родион Николаевич — к.м.н., с.н.с. отд. лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>
- Медведев Роман Борисович — к.м.н., н.с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-3887-0418>
- Лагода Ольга Викторовна — к.м.н., с.н.с. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>
- Кротенкова Марина Викторовна — д.м.н., зав. отделением лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>
- Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе, рук. 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, 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.

- Батышева Т.Т., Артемова И.Ю., Вдовиченко Т.В. Хроническая ишемия мозга: механизмы развития и современное комплексное лечение. *Consilium medicum.* 2004; 3 (4). (In Russ.)
14. Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *PMЖ.* 2009; (20): 1325–1331. Zakharov V.V., Lokshina A.B. Cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy. *RMZh.* 2009; (20): 1325–1331. (In Russ.)
15. Morris J.C. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int. Psychogeriatric.* 1997; (9 Suppl 1): 173–176. DOI: 10.1017/s1041610297004870
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.
17. Лурия А.Р. Лекции по общей психологии. СПб.; 2006; 320 с. Luriya A.R. Lectures on General Psychology. St. Petersburg; 2006; 320 p. (In Russ.)
18. La Fratta I., Tatangelo R., Campagna G. et al. The plasmatic and salivary levels of IL-1 β , IL-18 and IL-6 are associated to emotional difference during stress in young male. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 3031. DOI: 10.1038/s41598-018-21474-y
19. Seeley W.W. The salience network: a neural system for perceiving and responding to homeostatic demands. *J. Neurosci.* 2019; 39(50): 9878–9882. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1138-17.2019
20. Cunningham A.J., Murray C.A., O'Neill L.A. et al. Interleukin-1 beta (IL-1 beta) and tumor necrosis factor (TNF) inhibit long-term potentiation in the rat dentate gyrus *in vitro*. *Neurosci. Lett.* 1996; 203(1): 17–20. DOI: 10.1016/0304-3940(95)12252-4
21. Pickering M., Cumiskey D., O'Connor J.J. Actions of TNF-alpha on glutamatergic synaptic transmission in the central nervous system. *Exp. Physiol.* 2005; 90(5): 663–670. DOI: 10.1113/expphysiol.2005.030734
22. Lindbergh C.A., Casaleto K.B., Staffaroni A.M. et al. Systemic tumor necrosis factor-alpha trajectories relate to brain health in typically aging older adults. *J. Gerontol. A BiolSci. Med. Sci.* 2020; 75(8): 1558–1565. DOI: 10.1093/gerona/glz209
23. Aruldass A.R., Kitzbichler M.G., Morgan S.E. et al. Dysconnectivity of a brain functional network was associated with blood inflammatory markers in depression. *Brain Behav. Immun.* 2021; 98: 299–309. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.08.226

Information about the authors

- Vitaliy F. Fokin — D. Sci. (Biol.), Prof., principal researcher, Laboratory of age-related physiology of the brain and neurocybernetics, Brain Research Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2915-9384>
- Alla A. Shabalina — D. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Department of laboratory diagnostics, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>
- Natalia V. Ponomareva — D. Sci. (Med.), principal researcher, Head, Laboratory of age-related physiology of the brain and neurocybernetics, Brain Research Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9771-0775>
- Rodion N. Kononov — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Department of radiation diagnostics, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>
- Roman B. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), researcher, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-3887-0418>
- Olga V. Lagoda — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>
- Marina V. Krotenkova — D. Sci. (Med.), Head, Department of radiation diagnostics, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>
- Marine M. Tanashyan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy director of science, Head, 1st Neurology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, 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.



Миопротективное действие неквантового ацетилхолина: модель миопатического компонента хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии *in vitro*

А.В. Гавриченко^{1,2}, Н.А. Пасатецкая^{1,3}, М.Г. Соколова⁴, Е.В. Лопатина^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) — одна из наиболее часто встречающихся первичных полиневропатий. В основе мышечной атрофии при ХВДП лежит денервационный процесс, в то же время восстановление мышечной силы у пациентов на фоне патогенетического лечения может происходить не в полной мере, продлевая период нетрудоспособности. Сведения о факторах, влияющих на трофическую функцию мышечной ткани, могут быть использованы для лечения нервно-мышечных болезней.

Цель исследования — изучить трофотропные свойства плазмы крови участников исследования и миопротективное действие ацетилхолина в концентрации, сопоставимой с неквантовым выбросом, на модели миопатического компонента ХВДП *in vitro*.

Материалы и методы. В исследование включены 25 пациентов с диагнозом: типичная форма ХВДП согласно критериям EFNS/PNS 2010. Контрольную группу составили 25 здоровых добровольцев. У всех участников исследования измеряли уровень антител к никотиновым холинорецепторам в плазме крови. Разработаны методика органотипического культивирования ткани скелетной мышцы и модель миопатического компонента ХВДП *in vitro*. Проведена оценка влияния плазмы крови участников исследования на рост эксплантатов ткани скелетной мышцы в условиях органотипического культивирования.

Результаты. У больных ХВДП выявлены полиневритический синдром с симметричными двигательными и чувствительными нарушениями разной степени выраженности (100%); синдром мышечных атрофий (88%) и синдром сенситивной атаксии (84%). По шкале инвалидизации (ODSS INCAT) в руках медиана составила 2 [1; 3] балла, в ногах — 3 [2; 5] балла. По Шкале невропатических нарушений (NIS) медиана составила 17 [10; 34] баллов. Уровень антител к никотиновым холинорецепторам у пациентов с ХВДП (0,47 [0,31; 0,54] нмоль/л) был выше, чем в контрольной группе (0,02 [0,01; 0,03] нмоль/л). Впервые в условиях органотипического культивирования ткани скелетной мышцы обнаружен миотоксический эффект плазмы крови пациентов с ХВДП. В разведениях 1 : 70 об. и 1 : 100 об. плазма крови больных ингибировала рост эксплантатов ткани скелетной мышцы на 27% ($n = 120$; $p < 0,001$) и 21% ($n = 120$; $p < 0,001$) соответственно. Данный миотоксический эффект устранял ацетилхолин в концентрации, сопоставимой с неквантовым выбросом (10^{-8} М).

Заключение. Полученные результаты расширяют представление о повреждении скелетных мышц при ХВДП и роли неквантового ацетилхолина в регуляции трофики скелетной мышцы.

Ключевые слова: неквантовый ацетилхолин; хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия; органотипическая культура ткани

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Госпрограммы № 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0001.

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. акад. И.П. Павлова. E-mail: arthurgavrichenko@gmail.com. Гавриченко А.В.

Для цитирования: Гавриченко А.В., Пасатецкая Н.А., Соколова М.Г., Лопатина Е.В. Миопротективное действие неквантового ацетилхолина: модель миопатического компонента хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии *in vitro*. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(3): 41–46.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.5>

Поступила 23.11.2021 / Принята в печать 18.04.2022 / Опубликовано 30.09.2022

The myoprotective effect of non-quantal acetylcholine: *in vitro* model of the myopathy component of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Arthur V. Gavrichenko^{1,2}, Natalia A. Pasatetckaia^{1,3}, Maria G. Sokolova⁴, Ekaterina V. Lopatina^{1,2}

¹First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg, Russia;

³Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;

⁴Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIPD) is one of the most common primary polyneuropathies. A degenerative process is the underlying cause of muscular atrophy in CIPD, while muscle strength may not fully recover in patients after pathogenesis-based treatment, thus extending the period of disability. Information about factors affecting the trophic function of muscles can be used to treat neuromuscular disorders.

Study aim — to examine the trophotropic properties of the study participants' blood plasma and the myoprotective effect of acetylcholine concentration equivalent to non-quantal release, using an *in vitro* model of the myopathy component of CIPD.

Materials and methods. The study included 25 patients diagnosed with typical CIPD in accordance with the EFNS/PNS 2010 criteria. The control group consisted of 25 healthy individuals. Serum antibody levels to the nicotinic acetylcholine receptor were measured in all study participants. A method for organotypic cultivation of skeletal muscle tissue and an *in vitro* model of the myopathy component of CIPD were developed. The effect of the study participants' blood plasma on the growth of skeletal muscle explants in organotypic culture was assessed.

Results. Patients with CIPD were found to have symmetrical sensorimotor polyneuropathy of varying severity (100%); muscle atrophy (88%), and sensory ataxia (84%). The median INCAT Overall Disability Sum Score was 2 [1; 3] for the arms and 3 [2; 5] for the legs. The median Neurological Impairment Scale (NIS) score was 17 [10; 34]. The nicotinic acetylcholine receptor antibody levels were higher in patients with CIPD (0.47 [0.31; 0.54] nmol/l) than in the control group (0.02 [0.01; 0.03] nmol/l). For the first time, a myotoxic effect of the blood plasma from patients with CIPD was observed in organotypic skeletal muscle culture. Using 1:70 and 1:100 dilutions, patient blood plasma inhibited the growth of explants by 27% ($n = 120$; $p < 0.001$) and 21% ($n = 120$; $p < 0.001$), respectively. This myotoxic effect removed acetylcholine at a concentration equivalent to non-quantal release (10^{-8} M).

Conclusion. These results expand our understanding of skeletal muscle damage in CIPD and the role of non-quantal acetylcholine in regulating skeletal muscle growth.

Keywords: non-quantal acetylcholine; chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; organotypic tissue culture

Source of funding. This study was supported by the State Program 47 GP "Scientific and Technological Development of the Russian Federation" (2019-2030), theme 0134-2019-0001.

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, L'va Tolstogo str., 6-8. First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: arthrgavrichenko@gmail.com. Gavrichenko A.V.

For citation: Gavrichenko A.V., Pasatetckaia N.A., Sokolova M.G., Lopatina E.V. The myoprotective effect of non-quantal acetylcholine: *in vitro* model of the myopathy component of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(3): 41–46. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.5>

Received 23.11.2021 / Accepted 18.04.2022 / Published 30.09.2022

Введение

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) — прогрессирующая или ремиттирующе-рецидивирующая иммуноопосредованная невропатия, вовлекающая в процесс моторные и сенсорные волокна (с преобладанием моторного компонента) [1]. В основе патологического процесса лежит хроническое демиелинизирующее аутоиммунное повреждение нервных волокон с вторичной аксонопатией, приводящей к денервационной мышечной атрофии [1]. Известны как функциональные, так и морфологические изменения в мышцах при ХВДП [2–4]. Так, по данным МРТ мышц, при ХВДП наблюдается значительное уменьшение объема мышц голени. Передняя и задняя группы мышц голени вовлекаются в дистро-

фический процесс в одинаковой степени, несмотря на их различную иннервацию [5]. Имеются данные о том, что в поддержание трофических свойств скелетных мышц вносит вклад холинергическая регуляция в нервно-мышечном синапсе. Ацетилхолин (АХ) — главный нейромедиатор в нервно-мышечном соединении, способный выделяться в синаптическую щель не только в квантовом виде, но и в виде «неквантовой утечки» [6]. Экспериментальные исследования показали, что АХ, выделяющийся в неквантовом виде (неквантовый АХ), повышает работоспособность непрерывно утомляемой скелетной мышцы [7–9]. Квантовый АХ, взаимодействуя с никотиновым холинорецептором, вызывает деполаризацию мышечного волокна, а также обеспечивает трофический сигнал, который предотвращает атрофию мышцы [10].

Цель исследования — изучить трофотропные свойства плазмы крови участников исследования и миопротективное действие АХ в концентрации, сопоставимой с некантовым выбросом, на модели миопатического компонента ХВДП *in vitro*.

Настоящее исследование включало клиническую и экспериментальную части. Задачи клинической части: сформировать экспериментальную и контрольную группы, провести клинико-лабораторное обследование, оценить наличие антител к никотиновым холинорецепторам в плазме крови обследуемых. Задачей экспериментальной части было изучение трофических свойств плазмы крови участников исследования и миопротективного действия АХ в условиях органотипического культивирования ткани скелетной мышцы.

Материалы и методы

Характеристика обследованных больных

Под наблюдением находились 25 пациентов (14 мужчин и 11 женщин). Возраст больных составил 47–66 лет (медиана возраста 54 [50; 61] года). Все участники исследования подписали письменное информированное согласие. Всем пациентам был выставлен диагноз: ХВДП, достоверная по критериям EFNS/PNS 2010, типичная форма [11]. Контрольную группу составили 25 здоровых добровольцев (13 мужчин и 12 женщин) в возрасте 42–60 лет (медиана возраста 55 [49; 57] лет).

Методы исследования

Проводились клинико-лабораторное и экспериментальное исследования.

Клинико-лабораторное исследование включало оценку неврологического статуса, данных анамнеза и биохимического исследования крови: уровень антител к никотиновым холинорецепторам методом иммуноферментного анализа (ИФА). Все биологические материалы взяты у пациентов до лечения.

Экспериментальное исследование было направлено на изучение миорегуляторных свойств плазмы крови в экспериментальных условиях с использованием метода органотипического культивирования ткани скелетной мышцы.

Экспериментальный метод

В качестве экспериментальных животных использовали 10–12-дневные куриные эмбрионы. Объектами исследования являлись культивируемые эксплантаты ткани скелетной мышцы бедра. Каждая серия экспериментов включала 120 контрольных эксплантатов и 120 экспериментальных эксплантатов на каждую исследованную концентрацию действующих веществ. Всего в работе исследовано 960 эксплантатов ткани скелетной мышцы.

Эмбриональную мышечную ткань препарировали на отдельные фрагменты размером 0,5–1,0 мм и помещали в чашки Петри диаметром 40 мм на коллагеновую подложку. Каждая чашка Петри содержала 15–20 эксплантатов ткани мышцы бедра. Далее чашки Петри помещали в термостат при 37°C на 6 мин, заливали по 3 мл питательной среды,

состоящей из раствора Хенкса (50% об.), среды Игла (40% об.), эмбриональной телячьей сыворотки (9,5% об.), глюкозы 40% (0,5% об.), ципрофлоксацина (2 мг/мл). Затем ставили в термостат на 30 мин, после чего добавляли плазму крови пациентов в разведении 1 : 30 об., 1 : 70 об., 1 : 100 об. В ряде экспериментов исследовали действие АХ в концентрации 10^{-8} М, а также действие плазмы крови пациентов в разведении 1 : 70 об. в присутствии АХ в дозе 10^{-8} М. Культивирование эксплантатов скелетных мышц осуществляли при 37°C и 5% CO₂ в течение 72 ч в CO₂-инкубаторе («Binder»). Через 3 сут культивирования чашки Петри извлекали из CO₂-инкубатора и исследовали.

Влияние плазмы крови на рост эксплантатов скелетных мышц оценивали с использованием морфометрического критерия индекса площади (ИП), который рассчитывали как отношение площади всего эксплантата к площади центральной зоны. Значение ИП контрольных эксплантатов принимали за 100%. Контрольными служили эксплантаты, развивающиеся в условиях питательной среды стандартного состава.

Статистическая обработка

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы «Statistica v.10.0» («StatSoft Inc.»). Данные, полученные при помощи ИФА, оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента для двух независимых выборок. При сравнении значений ИП контрольных и экспериментальных эксплантатов ткани скелетной мышцы применяли непараметрический метод статистического анализа (критерий Манна–Уитни). Множественное сравнение проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса.

Соблюдение этических стандартов

При проведении работы были соблюдены все международные этические стандарты проведения научных исследований с участием людей и с использованием лабораторных животных. Одобрение исследования этическим комитетом, а также утверждение формы и содержания информированного добровольного согласия на участие в исследовании было получено на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова от 22.11.2017.

Результаты

Результаты клинической части исследования

Длительность заболевания пациентов на момент осмотра составила 1–10 лет (медиана 3,5 [2,5; 5] года). Медиана возраста дебюта заболевания — 52 [46; 60] года.

В неврологическом обследовании у больных ХВДП были выявлены следующие неврологические синдромы: полиневритический синдром с симметричными двигательными и чувствительными нарушениями в виде нижнего дистального парализа (72%) или дистального тетрапареза (28%) различной степени выраженности; синдром мышечных атрофий (88%), представленный мышечными гипо- или атрофиями, фасцикуляциями, гипорефлексией, мышечной гипотонией; синдром сенситивной атаки (84%). По шкале инвалидизации ODSS INCAT в руках медиана составила 2 [1; 3] балла, в ногах — 3 [2; 5] балла. По шкале невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Scale, NIS)

медиана составила 17 [10; 34] баллов. По данным электронейромиографии у всех пациентов были выявлены достоверные электрофизиологические критерии ХВДП [11, 12].

Лабораторные результаты

Данные ИФА свидетельствуют о том, что уровень антител к никотиновым холинорецепторам в сыворотке крови больных ХВДП (0,47 [0,31; 0,54] нмоль/л) статистически выше, чем в контрольной группе здоровых добровольцев (0,02 [0,01; 0,03] нмоль/л) ($p = 0,010$). Уровень антител к никотиновым холинорецепторам в сыворотке крови группы контроля варьировал в интервале 0–0,09 нмоль/л, в то время как у пациентов с ХВДП — в интервале 0,1–1,8 нмоль/л.

Результаты экспериментальной части исследования

Изучали влияние плазмы крови больных ХВДП на рост эксплантатов ткани скелетной мышцы. Оценивали влияние плазмы крови в разведениях 1 : 30 об., 1 : 70 об. и 1 : 100 об. Обнаружено, что плазма пациентов в разведении 1 : 30 об. практически не влияла на рост экспериментальных эксплантатов. Плазма пациентов в разведениях 1 : 70 об. и 1 : 100 об. ингибировала рост эксплантатов ткани скелетной мышцы на 27% ($n = 120$; $p < 0,001$) и 21% ($n = 120$; $p < 0,001$) соответственно (рис. 1). Предварительно в аналогичных экспериментальных условиях оценивали влияние плазмы здоровых добровольцев. Плазма крови здоровых добровольцев ни в одном из исследованных разведений

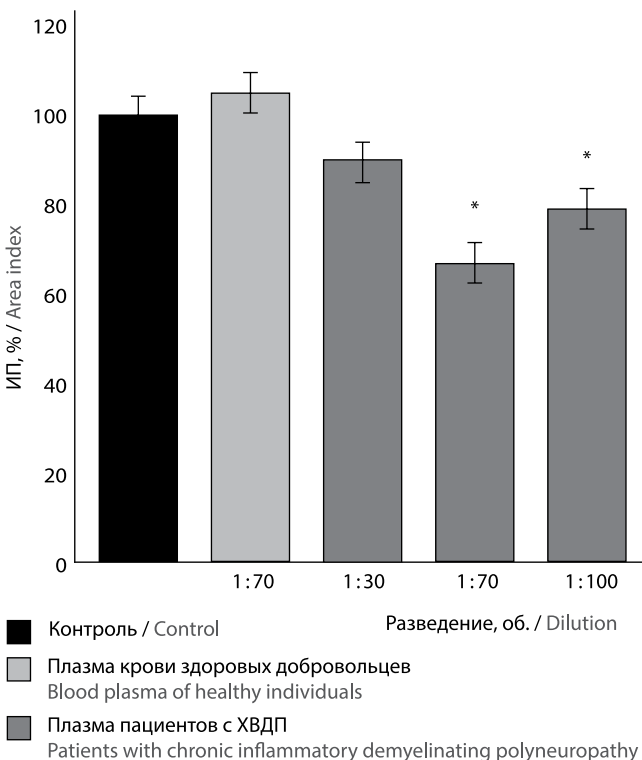


Рис. 1. Влияние плазмы крови больных ХВДП на рост эксплантатов ткани скелетной мышцы.

* $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Fig. 1. The effect of blood plasma of patients with CIDP on the growth of skeletal muscle explants.

* $p < 0,001$ compared with the control group.

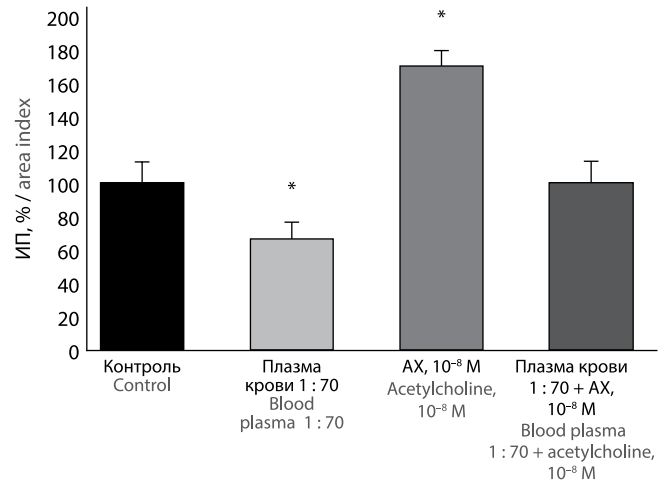


Рис. 2. АХ в концентрации, сопоставимой с неквантовым выбросом (10⁻⁸ М), нивелирует миотоксический эффект плазмы крови больных ХВДП.

* $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Fig. 2. Acetylcholine concentration equivalent to non-quantal release (10⁻⁸ M) offsets the myototoxic effect of the blood plasma of patients with CIDP.

* $p < 0,001$ compared with the control group.

на рост эксплантатов ткани скелетной мышцы не влияла.

Для определения возможного вовлечения неквантовой холинергической регуляции в механизмы, препятствующие миотоксическому действию плазмы крови пациентов с ХВДП, эксплантаты скелетной мышцы культивировали в питательной среде, содержащей совместно АХ 10⁻⁸ М и плазму крови больных ХВДП в разведении 1 : 70 об. Предварительно оценивали влияние АХ (10⁻⁸ М) на рост эксплантатов исследуемой ткани. Оказалось, что АХ в дозе 10⁻⁸ М, что соответствует неквантовому выбросу, статистически значимо стимулирует рост эксплантатов ткани скелетной мышцы на 70% ($n = 120$; $p < 0,001$) по сравнению с контрольным значением (рис. 2).

Выявлено, что АХ в дозе, близкой к неквантовому выбросу, нивелирует миотоксический эффект плазмы крови пациентов. ИП экспериментальных эксплантатов значимо не отличался от контрольного значения (рис. 2).

Обсуждение

Разработанная модель миопатического компонента ХВДП *in vitro* позволяет оценить влияние плазмы крови пациентов с ХВДП на состояние скелетной мышцы в строго контролируемых экспериментальных условиях, исключая системные влияния со стороны организма. Важно отметить высокую степень гомологии никотинового холинорецептора в нервно-мышечном синапсе у модельных животных и человека [13, 14].

В настоящей работе в экспериментальных условиях *in vitro* продемонстрировано, что повреждение мышц при ХВДП может быть обусловлено не только неврогенными изменениями или атрофией от бездействия, но и миотоксическими свойствами плазмы крови. Миотоксический эффект плазмы крови пациентов с установленным диагнозом ХВДП, по-видимому, основан на наличии антител к никотиновым холинорецепторам и нивелируется

АХ в концентрации, сопоставимой с некантовым выбросом. Следует отметить, что более концентрированная плазма (1 : 30 об.) оказывала менее выраженные миотоксические свойства на культивируемую ткань. По-видимому, данное явление обусловлено наличием трофических факторов в плазме крови, частично нивелирующих токсическое действие антител к никотиновым холинорецепторам, однако это явление требует более детального изучения.

Данные, полученные на модели миопатического компонента ХВДП *in vitro*, свидетельствуют о том, что АХ, выделяющийся в некантовом виде, проявляет миопротекторные свойства, препятствуя повреждению скелетной мышцы.

Квантовый выброс АХ реализуется через экзоцитоз, при котором мембрана синаптического пузырька срастается с мембраной нервного окончания с последующим выбросом фиксированного количества молекул (около 10 000) в синаптическую щель [15]. Кванты АХ способны высвободиться из нервной терминали также в состоянии покоя, однако только несколько процентов всего АХ, выделяющегося в покое из двигательного нервного окончания, обусловлены спонтанной квантовой секрецией [16].

Впервые предположение о существовании некантовой секреции АХ было выдвинуто J. Mitchell и соавт., продемонстрировавшими отсутствие корреляции между количеством АХ, высвобождаемого из нервно-мышечного окончания, и частотой возникновения миниатюрных потенциалов концевой пластинки при изменении температуры и концентрации калия в инкубационной среде [4]. Дополнительные эксперименты показали, что в отсутствие нервного возбуждения только небольшая часть АХ выделяется в виде квантов, в то время как основная часть нейромедиатора имеет некантовое происхождение [17].

Предполагается, что некантовый АХ может выполнять трофическую функцию.

После денервации мышцы некантовое высвобождение прекращается намного раньше, чем квантовое. И наоборот, некантовая секреция восстанавливается в ходе реиннервации раньше, чем процесс самопроизвольного квантового высвобождения [18]. Показано, что некантовый АХ является фактором нейрогенеза, необходимым для осуществления перехода от полинейронального характера иннервации на начальных этапах эмбриональной иннервации скелетных мышц к монойрональному [19]. В состоянии покоя часть некантового АХ контролирует поддержание мембранного потенциала постсинаптического звена на должном уровне. Падение мембранного потенциала покоя мышечных волокон — одно из первых постденервационных изменений, и его развитие соответствует тем же временным рамкам, что и снижение интенсивности некантовой утечки АХ [20]. Все вышесказанное свидетельствует в пользу миотрофической функции некантового АХ.

Наличие в плазме крови больных ХВДП антител к никотиновым холинорецепторам позволяет расширить стандарты лабораторной диагностики ХВДП.

В настоящее время базу лечения ХВДП составляет иммуномодулирующая терапия [12]. Полученные нами данные в экспериментальных условиях органотипического культивирования скелетной мышцы в присутствии плазмы крови больных ХВДП демонстрируют миопатические изменения мышечной ткани и позволяют обосновать расширение терапевтического подхода к лечению ХВДП, в основе которого будет лежать не только коррекция иммунопатологических изменений нервов, но и воздействие на мышечное волокно препаратами, модулирующими холинергическую регуляцию. Это позволит улучшить функциональный статус пациентов и уменьшить резидуальные явления в стадии ремиссии.

Список источников / References

1. Dyck P.J.B., Tracy J.A. History, Diagnosis, and management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin. Proc.* 2018; 93(6): 777–793. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.03.026
2. Gilmore K.J., Kirk E.A., Doherty T.A. Abnormal motor unit firing rates in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J. Neurol. Sci.* 2020; 414: 116859. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116859
3. Hokkoku K., Matsukura K., Uchida Y. Quantitative muscle ultrasound is useful for evaluating secondary axonal degeneration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain Behav.* 2017; 7(10): e00812. DOI: 10.1002/brb3.812
4. Markvardsen L.K., Carstens A.K.R., Knak K.L. Muscle strength and aerobic capacity in patients with CIDP one year after participation in an exercise trial. *J. Neuromuscul. Dis.* 2019; 6(1): 93–97. DOI: 10.3233/JND-180344
5. Gilmore K.J., Fanous J., Doherty T.J. Nerve dysfunction leads to muscle morphological abnormalities in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy assessed by MRI. *Clin. Anat.* 2020; 33(1): 77–84. DOI: 10.1002/ca.23473
6. Mitchell J.F., Silver A. The spontaneous release of acetylcholine from the denervated hemidiaphragm of the rat. *J. Physiol.* 1963; 165(1): 117–129. DOI: 10.1113/jphysiol.1963.sp007046
7. Кубасов И.В., Кривой И.И., Лопатина Е.В. Влияние экзогенного ацетилхолина на нервно-мышечную передачу утомляемой диафрагмы крысы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1994; 118 (5): 1153–1155.
8. Kubasov I.V., Krivoj I.I., Lopatina E.V. The effect of exogenous acetylcholine on the neuromuscular transmission of the fatigued rat diaphragm. *Bull. Exp. Biol. Med.* 1994; 118 (5): 1153–1155. (In Russ.)
9. Кривой И.И., Кубасов И.В., Лопатина Е.В. Исследование восстановления работоспособности утомляемой диафрагмы крысы после применения экзогенного ацетилхолина. *Физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 1994; 80(9): 61–66.
10. Krivoj I.I., Kubasov I.V., Lopatina E.V. Investigation of the restoration of the working capacity of the fatigued rat diaphragm after the use of exogenous acetylcholine. *Fiziolicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova.* 1994; 80(9): 61–66. (In Russ.)
11. Кривой И.И., Кравцова В.В., Лопатина Е.В. Гиперполяризующий эффект ацетилхолина в скелетной мышце с различным типом мышечных волокон. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2000; 36(24): 377–379.
12. Krivoj I.I., Kravsova V.V., Lopatina E.V. Hyperpolarizing effect of acetylcholine in skeletal muscle with different types of muscle fibers. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii.* 2000; 36(24): 377–379. (In Russ.)
13. Cisterna B.A., Vargas A.A., Puebla C. Active acetylcholine receptors prevent the atrophy of skeletal muscles and favor reinnervation. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 1073. DOI: 10.1038/s41467-019-14063-8
14. Van den Bergh P.Y.K., Hadden R.D.M., Bouche P., Cornblath D.R. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society — first revision. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17(3): 356–363. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x
15. Супонова Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. *Нервно-мышечные болезни.* 2016; 6(1): 44–53.
16. Suponova N.A., Naumova E.S., Gnedovskaya E.V. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: diagnostic approaches and first line therapy. *Nervno-myshechnye bolezni.* 2016; 6(1): 44–53. (In Russ.) DOI: 10.17 650/2222-8721-2016-6-1-44-53

13. Dolly J.O., Barnard E.A. Nicotinic acetylcholine receptors: An overview. *Biochem Pharmacol.* 1984; 33(6): 841–858. DOI: 10.1016/0006-2952(84)90437-4
14. Lindstrom J., Criado M., Ratnam M. Using monoclonal antibodies to determine the structures of acetylcholine receptors from electric organs, muscles, and neurons. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1987; 505: 208–225. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1987.t
15. Sudhof T.S. The synaptic vesicle cycle. *Annu. Rev. Neurosci.* 2004; 27: 509–547. DOI: 10.1146/annurev.neuro.26.041002.131412
16. Kuffler S.W., Yoshikami D. The number of transmitter molecules in a quantum: an estimate from iontophoretic application of acetylcholine at the neuromuscular synapse. *J. Physiol.* 1975; 251(2): 465–482. DOI: 10.1113/jphysiol.1975.sp011103

Информация об авторах

Гавриченко Артур Владимирович — врач-невролог Отделения неврологии № 2 клиники НИИ неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1286-7192>

Пасатецкая Наталья Анатольевна — к.б.н., доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; м.н.с. НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8979-6460>

Соколова Мария Георгиевна — д.м.н., доцент кафедры анатомии и физиологии человека и животных ФГБОУ ВО РГПУ им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3829-9971>

Лопатина Екатерина Валентиновна — д.б.н., зав. кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; в.н.с. лаб. физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0729-5852>

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

17. Fletcher P., Forrester T. The effect of curare on the release of acetylcholine from mammalian motor nerve terminals and an estimate of quantum content. *J. Physiol.* 1975; 251(1): 131–144. DOI: 10.1113/jphysiol.1975.sp011084
18. Nikolsky E.E., Oranska T.I., Vyskocil F. Non-quantal acetylcholine release in the mouse diaphragm after phrenic nerve crush and during recovery. *Exp. Physiol.* 1996; 81(3): 341–348. DOI: 10.1113/expphysiol.1996.sp003938
19. Vyskocil F., Vrbova G. Non-quantal release of acetylcholine affects polyneuronal innervation on developing rat muscle fibres. *Eur. J. Neurosci.* 1993; 5(12): 1677–1683. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1993.tb00235.x
20. Bray J.J., Forrest J.W., Hubbard J.I. Evidence for the role of non-quantal acetylcholine in the maintenance of the membrane potential of rat skeletal muscle. *J. Physiol.* 1982; 326: 285–296. DOI: 10.1113/jphysiol.1982.sp014192

Information about the authors

Arthur V. Gavrichenko — neurologist, First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1286-7192>

Natalia A. Pasatetskaya — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of normal physiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; junior researcher, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8979-6460>

Maria G. Sokolova — D. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of human and animal anatomy and physiology, Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3829-9971>

Ekaterina V. Lopatina — D. Sci. (Biol.), Head, Department of normal physiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; leading researcher, Laboratory of physiology of cardiovascular system and lymphology, Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0729-5852>

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.



Способ ингибирования белка ABCB1 в гематоэнцефалическом барьере *in vivo*

И.В. Черных, А.В. Шулькин, П.Ю. Мыльников, Е.Е. Кириченко, М.В. Гацанога, Е.Н. Якушева

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ, Рязань, Россия

Аннотация

Введение. Повышенная функциональная активность белка — транспортера гликопротеина-Р (ABCB1) в гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) является одной из возможных причин неэффективности нейропротекторной фармакотерапии последствий ишемического инсульта.

Цель исследования — разработать способ ингибирования функциональной активности ABCB1 в ГЭБ.

Материалы и методы. Работа выполнена на 60 крысах-самцах Вистар массой 200–280 г. Функциональную активность ABCB1 в ГЭБ оценивали по содержанию маркерного субстрата транспортера — фексофенадина (внутривенное введение 10 мг/кг) в плазме крови и коре головного мозга животных. Анализ проводили на фоне внутривенного введения 1 мл/кг изотонического раствора ($n = 30$) или системного ингибитора транспортера — 17,6 мг/кг омепразола ($n = 30$) за 30 мин до введения фексофенадина. Общее количество фексофенадина в системном кровотоке и в коре больших полушарий оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с расчётом площади под кривой концентрация вещества–время в крови ($AUC_{0-1(плазма)}$) или ткани коры больших полушарий головного мозга ($AUC_{0-1(мозг)}$). Проницаемость ГЭБ оценивали по показателю $AUC_{0-1(мозг)}/AUC_{0-1(плазма)}$.

Результаты. Введение омепразола перед фексофенадином не влияло на концентрацию последнего в плазме крови крыс ни в одну из анализируемых временных точек. $AUC_{0-1(плазма)}$ фексофенадина также не различалась между сериями. Однако введение омепразола повышало концентрацию фексофенадина в коре больших полушарий через 5 мин после введения последнего в 2,96 раза ($p = 0,009$) и увеличивало $AUC_{0-1(мозг)}$ в 1,49 раза ($p = 0,012$). Показатель $AUC_{0-1(мозг)}/AUC_{0-1(плазма)}$ при использовании омепразола возрастал в 1,71 раза ($p = 0,003$). Таким образом, омепразол ингибирует функциональную активность ABCB1 в ГЭБ.

Выводы. Разработан и апробирован метод ингибирования активности ABCB1 в ГЭБ.

Ключевые слова: гликопротеин-Р; белок ABCB1; функциональная активность; гематоэнцефалический барьер; омепразол; нейропротекция

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: 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

E-mail: ekaterinakir2013@yandex.ru. Кириченко Е.Е.

Для цитирования: Черных И.В., Шулькин А.В., Мыльников П.Ю., Кириченко Е.Е., Гацанога М.В., Якушева Е.Н. Способ ингибирования белка ABCB1 в гематоэнцефалическом барьере *in vivo*. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(3): 47–52.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.6>

Поступила 26.11.2021 / Принята в печать 14.02.2022 / Опубликовано 30.09.2022

A method of inhibiting the ABCB1 protein in the blood-brain barrier *in vivo*

Ivan V. Chernykh, Aleksey V. Shchul'kin, Pavel Yu. Mylnikov, Ekaterina E. Kirichenko, Maria V. Gatsanoga, Elena N. Yakusheva

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract

Introduction. Increased functional activity of the P-glycoprotein transporter (ABCB1) in the blood-brain barrier (BBB) is a possible reason why neuroprotective pharmacotherapy is ineffective after ischaemic stroke.

Study aim — to develop a way to inhibit the functional activity of ABCB1 at the BBB.

Materials and methods. The study was performed on 60 male Wistar rats weighing 200–280 g. The functional activity of ABCB1 at the BBB was assessed by measuring the plasma and cortical levels of the marker transporter substrate fexofenadine (intravenous administration of 10 mg/kg). Thirty minutes before the administration of fexofenadine, 1 ml/kg of intravenous saline ($n = 30$) or 17.6 mg/kg of omeprazole, the transporter's systemic inhibitor ($n = 30$), was administered to the rats. The total amount of fexofenadine in the systemic circulation and the cerebral cortex was assessed using high performance liquid chromatography, by calculating the area under the blood concentration–time curve ($AUC_{0-1(plasma)}$) or the cerebral cortex concentration ($AUC_{0-1(brain)}$). BBB permeability was calculated using the ratio $AUC_{0-1(brain)}/AUC_{0-1(plasma)}$.

Results. The administration of omeprazole before fexofenadine did not affect the plasma level of the latter at any time point under analysis. Fexofenadine's $AUC_{0-1(plasma)}$ also did not differ between the series. However, the administration of omeprazole increased the cortical level of fexofenadine by 2.96 times

($p = 0.009$), 5 minutes after administration of the latter, and increased the $AUC_{0-t(\text{brain})}$ by 1.49 times ($p = 0.012$). $AUC_{0-t(\text{brain})}/AUC_{0-t(\text{plasma})}$ increased by 1.71 times when omeprazole was used ($p = 0.003$). Therefore, omeprazole inhibits the functional activity of ABCB1 at the BBB.

Conclusions. We developed and tested a method for inhibiting ABCB1 activity at the BBB.

Keywords: glycoprotein-P; ABCB1 protein; functional activity; blood-brain barrier; omeprazole; neuroprotection

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: 390026, Russia, Ryazan, Vysokovoltynaya str., 9. Ryazan State Medical University.

E-mail: ekaterinakir2013@yandex.ru. Kirichenko E.E.

For citation: Chernykh I.V., Shchul'kin A.V., Mylnikov P.Yu., Kirichenko E.E., Gatsanoga M.V., Yakusheva E.N. A method of inhibiting the ABCB1 protein in the blood-brain barrier *in vivo*. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(3): 47–52. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.6>

Received 26.11.2021 / Accepted 14.02.2022 / Published 30.09.2022

Введение

Гликопротеин Р (белок ABCB1) — продукт гена *MDR1* (Multidrug resistance gene 1), который представляет собой эффлюксный мембранный АТФ-зависимый низкоспецифичный белок-транспортёр с широкой локализацией в организме. Функционируя в гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ), ABCB1 препятствует проникновению в ткани головного мозга лекарственных веществ, принадлежащих к числу его субстратов [1].

Функциональная активность ABCB1 зависит от генотипа [2], пола [3], изменяется на фоне введения лекарственных средств [4], при развитии ряда патологических процессов [5]. Повышение активности белка-транспортёра в ГЭБ связывают с развитием лекарственно-резистентной эпилепсии и болезни Альцгеймера [6, 7]. Кроме того, было обнаружено, что ABCB1 контролирует фармакокинетику ряда лекарственных препаратов с доказанной нейропротективной активностью: нимодипина [8], флавоноидов [9] и др. Несмотря на противоречивые результаты исследований по влиянию гипоксии различных видов на функционирование ABCB1 [5, 10–12], большинство учёных сходятся во мнении, что эффлюксная активность и экспрессия ABCB1 на фоне кислородного дефицита возрастает. В нашем предварительном исследовании также продемонстрировано возрастание абсолютного количества транспортёра на фоне перманентной билатеральной окклюзии общих сонных артерий крыс [13]. В этой связи недостаточное проникновение нейропротекторов через ГЭБ из-за их эффлюкса ABCB1, активность которого повышена при ишемическом инсульте, может являться причиной неэффективности нейропротекторной терапии [14].

Ингибирование транспортёра в ГЭБ на фоне церебральной ишемии может являться обнадеживающей стратегией для повышения эффективности нейропротекторной коррекции её последствий. С другой стороны, снижение активности ABCB1 на уровне целостного организма связано со значительным числом фармакокинетических и фармакодинамических ограничений в связи с его важной ролью в снижении энтеральной абсорбции и контроле экскреции лекарственных веществ-субстратов [15]. За последние десятилетия были созданы три поколения системных ингибиторов ABCB1 [16]. Соединения первого поколения (антигипертензивное средство верапамил) применялись в клинической практике, и в дополнение к основной фарма-

кологической активности для них был выявлен ингибирующий потенциал по отношению к ABCB1. Их химическая модификация с целью минимизировать специфическую активность, но сохранить способность снижать активность транспортёра, привела к созданию препаратов второго поколения. Средство третьего поколения тариквидар было создано путём целенаправленного синтеза с учётом особенностей химического строения ранее известных ингибиторов ABCB1. Ни одно из имеющихся на сегодня веществ — ингибиторов транспортёра не является безопасным вследствие, в частности, повышения риска системных межлекарственных взаимодействий [17]. Ряд препаратов предложен в качестве ингибиторов ABCB1 в эндотелиальных клетках ГЭБ *in vitro*: например, производные тиосемикарбазона [18], антипсихотический препарат пероспирон [19], алкилирующий агент темозоломид [20]. Показано, что внутривенная инфузия тариквидара здоровым добровольцам приводила к тотальному ингибированию ABCB1 в ГЭБ [21]. Частичное ингибирование транспортёра в ГЭБ достигалось введением добровольцам хинидина [22]. Однако тариквидар и хинидин снижают также системную активность транспортёра, что чревато непредсказуемым изменением фармакокинетики его субстратов. Селективных и безопасных ингибиторов активности ABCB1 *in vivo* в ГЭБ на сегодняшний день не предложено.

Целью исследования явилась разработка метода ингибирования функциональной активности ABCB1 в ГЭБ *in vivo*.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 60 половозрелых крысах-самцах Вистар массой 200–280 г в соответствии с правилами лабораторной практики¹. Исследование было одобрено комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 03.04.2018).

Функциональную активность ABCB1 в ГЭБ животных анализировали на фоне внутривенного введения изотонического раствора (1 мл/кг) (группа контроля; $n = 30$) и на фоне инъекции блокатора протонной помпы омепразола («Dr. Reddy's») в дозе 17,6 мг/кг ($n = 30$) по содержанию маркерного субстрата транспортёра — фексофенадина

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

(ФФ) в плазме крови и коре головного мозга животных после его однократного внутривенного введения в дозе 10 мг/кг. Доза омепразола была выбрана на основе данных научной литературы о концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) по отношению к ABCB1 *in vitro* [23–26]. Кора головного мозга была выбрана для исключения возможности забора на анализ подкорковых структур, не ограниченных от крови ГЭБ. Лекарственная форма ФФ для парентерального введения отсутствует, в связи с этим проводилась экстракция целевого вещества из таблеток («Sanofi Aventis») ацетонитрилом с последующим упариванием органического растворителя на роторно-вакуумном испарителе при 50°C, растворением сухого остатка в воде для инъекций и подтверждением концентрации раствора методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с детектированием в ультрафиолетовом (УФ) свете и фильтрованием через бактериальный фильтр («Corning») с диаметром пор 0,22 мкм. Концентрация водного раствора ФФ составила 10 мг/мл.

У крыс через 5, 10, 15, 30, 45 и 60 мин после внутривенного введения ФФ под глубоким наркозом из брюшной аорты забирали 4 мл крови, а также образец лобной доли коры головного мозга после транскардиальной перфузии 100 мл изотонического раствора для удаления интраваскулярного вещества. На каждую временную точку в обеих группах приходилось по 5 животных [27].

Для выделения ФФ к 1,5 мл плазмы крови крыс прибавляли 4 мл ацетонитрила, встряхивали при 400 об/мин 15 мин, центрифугировали при 1750g 15 мин и упаривали супернатант при 50°C. Сухой остаток растворяли в 200 мкл подвижной фазы и 100 мкл вводили в хроматограф для анализа. Коэффициент извлечения ФФ из плазмы составил 83,6%. Для извлечения целевого вещества из головного мозга образцы ткани массой 0,5 г гомогенизировали в 500 мкл деионизированной воды в течение 1 мин, после чего белок осаждался 4 мл ацетонитрила путём встряхивания на приборе «Vortech» в течение 15 мин с последующим центрифугированием 15 мин при 1750g и забором надосадочного слоя, который упаривали при 50°C на роторно-вакуумном испарителе. Далее сухой остаток растворяли в 200 мкл подвижной фазы и 100 мкл вводили в хроматограф. Степень извлечения целевого вещества составляла 81,3%.

Количественный анализ ФФ проводили по оригинальным валидированным ВЭЖХ-методикам с использованием хроматографической системы «Stayer» с УФ-детектированием при длине волны 220 нм в изократическом режиме. Применялась хроматографическая колонка «Phenomenex Synergi 4u Polar-RP 80A» (250 × 4,6) с зернением 4 мкм. Температура разделения — 45°C. Скорость потока подвижной фазы — 1,0 мл/мин. Состав подвижной фазы: вода деионизированная — ацетонитрил — ледяная уксусная кислота (50–50–0,1), pH 5,5. Время удерживания ФФ в указанных условиях в обеих тканях составило $14,91 \pm 0,25$ мин.

Количественный анализ ФФ в обеих тканях проводился методом абсолютной калибровки по площади пиков. Рабочий диапазон концентраций ФФ для плазмы крови составлял 0,1–17,0 мкг/мл, для гомогената мозга — 0,05–2,0 мкг/г, линейность методик соответствовала установленным нормам (коэффициент корреляции составлял более 0,99), ошибка метода не превышала 15%. Нижний предел обнаружения вещества в плазме крови составил

12 нг/мл, предел количественного определения — 100 нг/мл. В гомогенате мозга данные показатели составляли 35 и 50 нг/г соответственно. Верхний предел количественного определения для обеих методик соответствовал максимальной точке калибровочной кривой.

Общее количество ФФ в системном кровотоке и в коре больших полушарий оценивали по площади под кривой концентрация ФФ (в крови или ткани коры больших полушарий головного мозга)—время ($AUC_{0-t(плазма)}$ или $AUC_{0-t(мозг)}$), которые рассчитывали методом трапеций. Для оценки проницаемости ГЭБ был рассчитан показатель $AUC_{0-t(мозг)}/AUC_{0-t(плазма)}$ [27].

Результаты исследования обрабатывали с помощью программы «Statistica v.13.0» («StatSoft Inc.»). Характер распределения данных оценивали по критерию Шапиро–Уилка, далее использовали тест ANOVA и критерий Ньюмена–Кейлса. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ [27].

Результаты

Концентрация ФФ в плазме крови крыс через 5 мин после его внутривенного введения в дозе 10 мг/кг массы на фоне введения изотонического раствора (контроль) составила более 16 мкг/мл, затем постепенно снижалась и достигла минимума (1,0 мкг/мл) к 60 мин исследования (рис. 1). Введение омепразола существенно не влияло на концентрацию ФФ в плазме крови крыс ни в одну из анализируемых временных точек. $AUC_{0-t(плазма)}$ ФФ также не различалась в указанных сериях.

Следует отметить, что внутривенное введение животным маркерного субстрата ABCB1 позволяет выявить изменение активности транспортера только в печени и почках (органах, ответственных за экскрецию ФФ), но не в слизистой оболочке тонкого кишечника.

ФФ в коре больших полушарий головного мозга контрольных крыс детектировался уже через 5 мин после его внутривенного введения в дозе 10 мг/кг массы: его концентрация

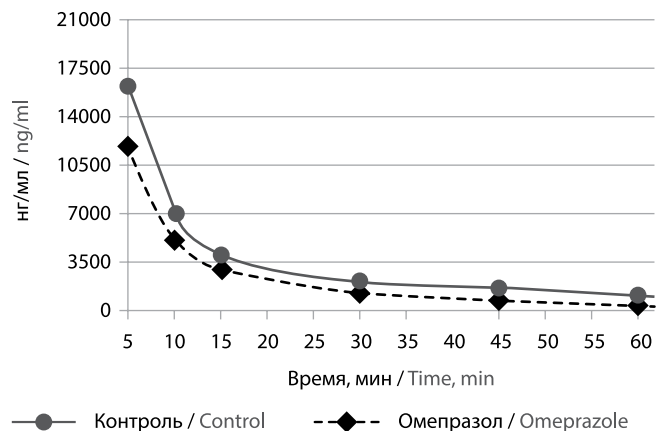


Рис. 1. Динамика концентраций ФФ в плазме крови после его внутривенного введения в дозе 10 мг/кг массы контрольным крысам и животным на фоне введения омепразола (17,6 мг/кг внутривенно).

Fig. 1. Changes in the plasma fexofenadine level after intravenous administration of 10 mg/kg of fexofenadine to rats in the control group and in the group that received omeprazole (17.6 mg/kg intravenously).

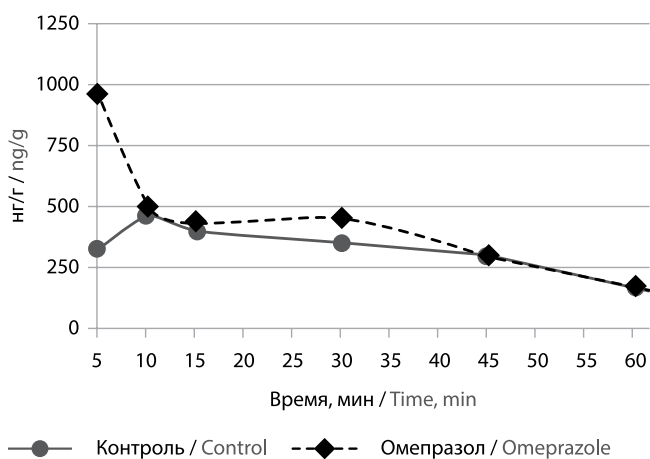


Рис. 2. Динамика концентраций ФФ в гомогенате коры головного мозга после его внутривенного введения в дозе 10 мг/кг массы контрольным крысам и животным на фоне введения омепразола (17,6 мг/кг внутривенно).

Fig. 2 Changes in the cortical fexofenadine level after intravenous administration of 10 mg/kg of fexofenadine to rats in the control group and in the group that received omeprazole (17.6 mg/kg intravenously).

составляла $320,93 \pm 140,01$ нг/г, достигала своего максимума ($399,9 \pm 156,5$ нг/г) через 15 мин и постепенно снижалась к 60 мин исследования до $166,2 \pm 31,7$ нг/г (рис. 2).

Применение омепразола повышало концентрацию ФФ в коре больших полушарий через 5 мин после введения последнего в 2,96 раза ($p = 0,009$) по сравнению с показателями крыс, которым вводили ФФ после изотонического раствора.

Дополнительно была рассчитана $AUC_{0-t(\text{мозг})}$ ФФ, которая характеризует общее количество ФФ, поступившее в кору мозга после введения омепразола (таблица). Установлено, что введение омепразола увеличивало данный показатель в 1,49 раза ($p = 0,012$).

В связи с тем, что возрастание параметра $AUC_{0-t(\text{мозг})}$ может быть следствием как снижения функциональной активности ABCB1 локально в ГЭБ, так и проявляться благодаря увеличению плазменной концентрации маркерного субстрата транспортера, целесообразно было оценить отношение $AUC_{0-t(\text{мозг})}/AUC_{0-t(\text{плазма})}$, изменение которого характеризует только активность Р-гликопротеина в ГЭБ.

Усредненные значения AUC ФФ в гомогенате головного мозга и плазме крови крыс, а также соотношение указанных параметров у контрольных крыс и животных на фоне введения 17,6 мг/кг омепразола ($M \pm m$)

Mean fexofenadine AUC values in the cortical homogenate and blood plasma of the rats, as well as comparison of these parameters in the control rats and in animals that received omeprazole 17.6 mg/kg ($M \pm m$)

Серия эксперимента Experimental series	n	$AUC_{0-t(\text{плазма})}$, МКГ/(мл × мин) $AUC_{0-t(\text{plasma})}$, $\mu\text{g}/(\text{ml} \times \text{min})$	$AUC_{0-t(\text{мозг})}$, МКГ/(г × мин) $AUC_{0-t(\text{brain})}$, $\mu\text{g}/(\text{g} \times \text{min})$	$AUC_{0-t(\text{мозг})}/AUC_{0-t(\text{плазма})}$ $AUC_{0-t(\text{brain})}/AUC_{0-t(\text{plasma})}$
Контроль Control	30	$186,82 \pm 66,41$	$16,20 \pm 3,73$	$0,087 \pm 0,046$
Омепразол Omeprazole	30	$162,29 \pm 53,12$	$24,11 \pm 4,26^*$	$0,149 \pm 0,039^*$

Примечание. * – достоверные различия с группой контроля; данные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение.

Note. * – statistically significant difference compared with the control group; values are given as the arithmetic mean \pm standard deviation.

Указанный показатель достоверно возрастал при применении ингибитора активности транспортера — омепразола в 1,71 раза ($p = 0,003$).

Таким образом, омепразол в дозе 17,6 мг/кг снижает функциональную активность ABCB1 локально в ГЭБ без существенного изменения системной активности транспортера.

Обсуждение

Одной из вероятных причин неэффективности нейропротективных лекарственных средств при коррекции последствий ишемических поражений мозга является их недостаточное проникновение через ГЭБ за счёт эффлюкса ABCB1, активность которого, как было показано ранее, повышается на фоне дефицита кислорода, неизбежного при данной нозологии. Подтверждением данному предположению является принадлежность ряда лекарственных средств указанной группы к числу субстратов транспортера. Например, при пероральном введении крысам блокатора кальциевых каналов нимодипина совместно с ингибитором ABCB1 правастатином относительная биодоступность первого возрастала в 1,12–1,31 раза относительно контроля, что свидетельствует об участии данного транспортера в регуляции его энтеральной абсорбции [28]. Подобные исследования по проникновению данного вещества в головной мозг отсутствуют, однако, вследствие локализации транспортера в ГЭБ [29], следует предполагать его участие в контроле данного процесса.

Препарат цилнидепин, обладающий антигипертензивной и нейропротективной активностью, также показал свою принадлежность к субстратам ABCB1 на культуре эпителиальных клеток почек свиньи (LLC-GA5-COL150 cells), гиперэкспрессирующих белок-транспортер, и на мышах, нокаутированных по гену *MDR1*, кодирующему ABCB1 [30].

Кроме того, большое число лекарственных средств с выявленной нейропротективной активностью (статины [31], ряд флавоноидов [9], антихолинэстеразное средство ривастигмин [7], берберин [32]) не применяются в качестве таковых в связи с тем, что в терапевтической дозе за счёт эффлюкса из головного мозга ABCB1 не достигают нейропротективной концентрации, а при повышении дозы оказывают выраженные системные побочные эффекты.

В нашем исследовании апробировался способ целенаправленного снижения функциональной активности ABCB1 локально в ГЭБ. В качестве тест-системы для анализа

функционирования транспортёра использовались крысы в связи с продемонстрированным 93% сходством спектра субстратов и модуляторов его активности с таковыми у людей [33].

Лекарственным средством с потенциальной ингибирующей активностью по отношению к ABCB1 был выбран блокатор протонной помпы омепразол. Препараты — представители данной фармакологической группы (омепразол, пантопризол, лансопризол) показали ингибирующую активность по отношению к транспортёру на культурах клеток Caco-2 и L-MDR1 с IC₅₀ 17,7, 17,9 и 62,8 мкМ соответственно, что выявлено по степени транслокации субстрата транспортёра — дигоксина [23, 24].

Эти данные принимались в расчёт при подборе дозы омепразола. Так, при внутривенном введении крысам 3,45 мг/кг вещества максимальная концентрация составляет 3,5 мкМ [25]. С учётом линейности фармакокинетики омепразола при его однократном назначении пациентам [26] (для крыс подобная информация в литературе отсутствует), чтобы получить 17,7 мкМ (IC₅₀ по отношению к ABCB1 для омепразола), необходимо ввести 17,6 мг/кг. Указанная доза превышает терапевтические значения для человека, что, однако, не исключает ингибирующего потенциала омепразола по отношению к ABCB1 в клинике в более низких концентрациях (это, естественно, требует проверки).

В качестве маркерного субстрата ABCB1 был использован H1-гистаминолитик третьего поколения — ФФ. Данное вещество обладает низкой токсичностью и отсутствием кумуляции, не метаболизируется в организме, а его фармакокинетика, в том числе проникновение в головной мозг, зависит от функционирования белка-транспортёра ABCB1 [34].

В нашем исследовании однократное внутривенное введение омепразола вызывало снижение функциональной ак-

тивности ABCB1 локально в ГЭБ, что проявлялось накоплением маркерного субстрата белка-транспортёра — ФФ в коре головного мозга крыс. Обращает на себя внимание то, что на фоне введения омепразола содержание ФФ в коре головного мозга превышает контрольные значения только через 5 мин после введения последнего, в дальнейшем его фармакокинетика весьма схожа в разных экспериментальных сериях. Вероятной причиной этому служит короткий период полувыведения ингибитора при внутривенном введении крысам (менее 0,3 ч) [35] и невозможность оказывать прямое ингибирующее действие на транспортёр в течение всего срока наблюдения. Указанное ограничение препарата возможно компенсировать, например, созданием его пролонгированной парентеральной лекарственной формы.

Полученные нами результаты создают предпосылки для использования омепразола и его дозы в качестве положительного контроля сниженной функциональной активности ABCB1 в ГЭБ при поиске веществ аналогичного действия *in vivo*, что может служить альтернативой применения нокаутированных по данному транспортёру животных. Кроме того, использование данного подхода возможно при анализе перспективности снижения активности ABCB1 для повышения эффективности фармакотерапии патологий головного мозга, при которых активность транспортёра повышается, например, при церебральной ишемии, опухолях головного мозга или фармакорезистентной эпилепсии. Данная стратегия для увеличения доставки в мозг лекарственных средств в экспериментах успешно развивается зарубежными учёными [36, 37]. После проверки подобной концепции в клинических исследованиях её можно будет рекомендовать к применению в клинической практике.

Выводы

Разработан и апробирован метод ингибирования активности ABCB1 в ГЭБ.

Список источников / References

- Linlin S.C., Yan C., Mruc D.D. Drug transporter, P-glycoprotein (MDR1), is an integrated component of the mammalian blood-testis barrier. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009; 41(12): 2578–2587. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.08.015
- Zhou Q., Ruan Z.R., Yuan H. et al. ABCB1 gene polymorphisms, ABCB1 haplotypes and ABCG2 c.421c > A are determinants of inter-subject variability in rosuvastatin pharmacokinetics. *Pharmazie*. 2013; 68(2): 129–134.
- Гацанова М.В., Черных И.В., Шулькин А.В. и др. Можно ли оценивать принадлежность лекарственных веществ к субстратам гликопротеина-P на самках кроликов породы Шиншилла. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2016; 4(4): 5–10.
- Gatsanoga M.V., Chernykh I.V., Shchulkin A.V. et al. The method of assessment of drugs belonging to the substrates of P-glycoprotein on female rabbits. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2016; 4(4): 5–10.
- Vilas-Boas V., Silva R., Nunes C. et al. Mechanisms of P-gp inhibition and effects on membrane fluidity of a new rifampicin derivative, 1,8-dibenzoyl-rifampicin. *Toxicol. Lett.* 2013; 220(3): 259–266. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.05.005
- Черных И.В., Якушева Е.Н. Влияние экспериментальной подострой гипобарической гипоксической гипоксии на функциональную активность гликопротеина-P. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2013; 1(1): 60–64.
- Yakusheva E.N., Chernykh I.V. The influence of experimental subacute hypobaric hypoxia on P-glycoprotein functional activity. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. 2013; 1(1): 60–64.
- Ma A., Wang C., Chen Y. et al. P-glycoprotein alters blood-brain barrier penetration of antiepileptic drugs in rats with medically intractable epilepsy. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 1447–454. DOI: 10.2147/DDDT.S52533

- Mohamed L.A., Keller J.N., Kaddoumi A. Role of P-glycoprotein in mediating rivastigmine effect on amyloid-β brain load and related pathology in Alzheimer's disease mouse model. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1862(4): 778–787. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.01.013
- Lee C., Choi J., Choi D. Effects of pravastatin on the pharmacokinetic parameters of nimodipine after oral and intravenous administration in rats: Possible role of CYP3A4 inhibition by pravastatin. *Ind. J. Pharmacol.* 2012; 44(5): 624–628. DOI: 10.4103/0253-7613.100395
- Youdim K.A., Qaiser M.Z., Begley D.J. et al. Flavonoid permeability across an *in situ* model of the blood-brain barrier. *Free Radic. Biol. Med.* 2004; 36(5): 592–604. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.023
- Comerford K.M., Karhausen J., Louis N.A. et al. Hypoxia-inducible Factor-1-dependent Regulation of the Multidrug Resistance (MDR1) Gene. *Cancer Res.* 2002; 62: 3387–3394.
- Cen J., Liu L., Li M.S. et al. Alteration in P-glycoprotein at the blood-brain barrier in the early period of MCAO in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 2013; 65: 665–672. DOI: 10.1111/jphp.12033
- Ding Z.J., Yang L., Xie X. et al. Expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha and MDR1/P-glycoprotein in human colon carcinoma tissue and cells. *Cancer Res. Clin. Oncol.* 2010; 136(11): 1697–1707. DOI: 10.1007/s00432-010-0828-5
- Черных И.В., Якушева Е.Н., Шулькин А.В. и др. Экспрессия гликопротеина-P в гематоэнцефалическом барьере при двухсторонней окклюзии общих сонных артерий. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2015; 29(4): 91–95.
- Chernykh I.V., Yakusheva E.N., Shchulkin A.V. et al. P-glycoprotein expression in blood-brain barrier in bilateral occlusion of the common carotid artery. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015; 29(4): 91–95. (In Russ.)

14. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(3): 870–947.
DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a
15. O'Brien F.E., Dinan T.G., Griffin B.T. et al. Interactions between anti-depressants and P-glycoprotein at the blood–brain barrier: clinical significance of *in vitro* and *in vivo* findings. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 165(2): 289–312.
DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01557.x
16. Yang Z., Vakkalagadda B., Shen G. et al. Inhibitory effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of a multireceptor tyrosine kinase inhibitor BMS-690514 in healthy participants: assessing the mechanism of the interaction with physiologically-based pharmacokinetic simulations. *J. Clin. Pharmacol.* 2013; 2: 217–227.
DOI: 10.1177/0091270012439208
17. Thai K.M., Huynh N.T., Ngo T.D. et al. Three- and four-class classification models for P-glycoprotein inhibitors using counter-propagation neural networks. *SAR QSAR Environ Res.* 2015; 2: 139–63.
DOI: 10.1080/1062936X.2014.995701
18. Salargio I.C., Abate C., Rolando B. et al. Validation of thiosemicarbazone compounds as P-Glycoprotein inhibitors in human primary brain–blood barrier and glioblastoma stem cells. *Mol. Pharmaceutics*. 2019; 16(8): 3361–3373.
DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00018
19. Zhou Y.-G., Li K.-Y., Li H.-D. Effect of the novel antipsychotic drug perospirone on P-glycoprotein function and expression in Caco-2 cells. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64(7): 697–703.
DOI: 10.1007/s00228-008-0487-5
20. Riganti C., Salargio I.C., Pinzón-Daza M.L. et al. Temozolomide down-regulates P-glycoprotein in human blood-brain barrier cells by disrupting Wnt3 signaling. *Cell Mol. Life Sci.* 2014; 71(3): 499–516.
DOI: 10.1007/s00018-013-1397-y
21. Bauer M., Karch R., Zeitlinger M. et al. Approaching complete inhibition of P-glycoprotein at the human blood-brain barrier: an (R)-¹¹C]verapamil PET study. *Clin. Trial J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015; 35(5): 743–746.
DOI: 10.1038/jcbfm.2015.19
22. Liu L., Collier A.C., Link J.M. et al. Modulation of P-glycoprotein at the human blood-brain barrier by quinidine or rifampin treatment: a positron emission tomography imaging study. *Drug Metab. Dispos.* 2015; 4(11): 1795–1804.
DOI: 10.1124/dmd.114.058685
23. Pauli-Magnus C., Rekersbrink S., Klotz U. et al. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2001; 364(6): 551–557.
DOI: 10.1007/s00210-001-0489-7
24. Yasar S., Zafar I., Lateef A. et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy male volunteers. *Am. J. Therapeutics.* 2016; 23(6): 1514–1523.
DOI: 10.1097/MJT.0000000000000221
25. Regardh C.J., Gabrielsson M., Hoffman K.J. et al. Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man – an overview. *Scand. J. Gastroenterol.* 1985; 108: 79–94.
DOI: 10.3109/00365528509095821
26. Andersson T., Cederberg C., Heggelund A. et al. The pharmacokinetics of single and repeated once-daily doses of 10, 20 and 40 mg omeprazole as enteric-coated granules. *Drug Invest.* 1991; 3(1): 45–52.
27. Черных И.В., Шулькин А.В., Мыльников П.Ю. и др. Методика анализа функциональной активности ABCB1-белка в гематоэнцефалическом барьере. В сб.: Биология в высшей школе: актуальные вопросы науки, образования и междисциплинарной интеграции. Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием. Рязань; 2019: 98–100.
- Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Mylnikov P.Yu. et al. Method of analysis of the functional activity of the ABCB1 protein in the blood-brain barrier. In: *Biology in higher education: topical issues of science, education and interdisciplinary integration. Materials of the All-Russian scientific conference with international participation.* Ryazan; 2019: 98–100. (In Russ.)
28. Lee C., Choi J., Choi D. Effects of pravastatin on the pharmacokinetic parameters of nimodipine after oral and intravenous administration in rats: Possible role of CYP3A4 inhibition by pravastatin. *Ind. J. Pharmacol.* 2012; 44(5): 624–628.
DOI: 10.4103/0253-7613.100395
29. Jha N.K., Kar R., Niranjan R. ABC transporters in neurological disorders: an important gateway for botanical compounds mediated neuro-therapeutics. *Curr. Top. Med. Chem.* 2019; 19(10): 795–798.
DOI: 10.2174/1568026619666190412121811
30. Yano K., Takimoto S., Motegi T. et al. Role of P-glycoprotein in regulating cilnidipine distribution to intact and ischemic brain. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2014; 29(3): 254–258.
DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-13-rg-072
31. Rehakova R., Cebova M., Matuskova Z. Brain cholesterol and the role of statins in neuroprotection. *Act. Nerv. Super Rediviva.* 2016; 58(1): 11–17.
32. Kumar A., Ekavali M., Mishra J. et al. Possible role of P-glycoprotein in the neuroprotective mechanism of berberine in intracerebroventricular streptozotocin-induced cognitive dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016; 233(1): 137–152.
DOI: 10.1007/s00213-015-4095-7
33. Feng B., Mills J.B., Davidson R.E. et al. In vitro P-glycoprotein assays to predict the in vivo interactions of P-glycoprotein with drugs in the central nervous system. *Drug Metab. Dispos.* 2008; 36: 268–275.
DOI: 10.1124/dmd.107.017434
34. Якушева Е.Н., Сычев Д.А., Шулькин А.В. и др. Оценка принадлежности лекарственных препаратов к ингибиторам и индукторам белка-транспортера гликопротеина-P в эксперименте *in vivo*. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2018; 81(1): 17–23.
- Yakusheva E.N., Sychev D.A., Shchul'kin A.V. et al. In vivo assessment of drugs belonging to inhibitors and inducers of p-glycoprotein. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2018; 81(1): 17–23. (In Russ.)
35. Watanabe K., Furuno K., Eto K. et al. First-pass metabolism of omeprazole in rats. *J. Pharm. Sci.* 1994; 83(8): 1131–1134.
DOI: 10.1002/jps.2600830812
36. Tournier N., Goutal S., Auvity S. et al. Strategies to inhibit ABCB1- and ABCG2-mediated efflux transport of erlotinib at the blood-brain barrier: a PET study on nonhuman primates. *J. Nucl. Med.* 2017; 58(1): 117–122.
DOI: 10.2967/jnumed.116.178665
37. Damont A., Goutal S., Auvity S. et al. Imaging the impact of cyclosporin A and dipyrindamole on P-glycoprotein (ABCB1) function at the blood-brain barrier: a [¹¹C]-N-desmethyl-loperamide PET study in nonhuman primates. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016; 91: 98–104.
DOI: 10.1016/j.ejps.2016.06.005

Информация об авторах

Черных Иван Владимирович — к.б.н., зав. каф. фармацевтической химии ФГБОУ ВО РязГМУ, Рязань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5618-7607>

Шулькин Алексей Владимирович — д.м.н., доцент, профессор каф. фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ, Рязань, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Мыльников Павел Юрьевич — ассистент каф. фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ, Рязань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>

Кириченко Екатерина Евгеньевна — к.б.н., доцент, доцент каф. фармацевтической химии ФГБОУ ВО РязГМУ, Рязань, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3511-7033>

Гаданого Мария Валерьевна — к.м.н., ассистент каф. фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ, Рязань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1116-6271>

Якушева Елена Николаевна — д.м.н., профессор, зав. каф. фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ, Рязань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>

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

Information about the authors

Ivan V. Chernykh — Cand. Sci. (Biol), Head, Department of pharmaceutical chemistry, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5618-7607>

Alexey V. Shchulkin — D. Sci. (Med), Associated Professor, Professor, Department of pharmacology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Pavel Yu. Mylnikov — Assistant, Department of pharmacology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>

Ekaterina E. Kirichenko — Cand. Sci. (Biol.), Associated Professor, Department of pharmaceutical chemistry, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3511-7033>

Maria V. Gatsanoga — Cand. Sci. (Med), Assistant, Department of pharmacology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1116-6271>

Elena N. Yakusheva — D. Sci. (Med), Professor, Head, Department of pharmacology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>

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.



Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: перспективы снижения рисков

А.Ю. Полушин, Ю.Р. Залялов, Н.А. Тотолян, А.Д. Кулагин, А.А. Скоромец

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) является перспективным и эффективным методом лечения аутоиммунных заболеваний, в том числе рассеянного склероза. За последние 20 лет значительно уменьшились частота и выраженность нежелательных явлений терапии за счёт снижения интенсивности режимов кондиционирования, изменения принципов отбора пациентов и накопления опыта трансплантационных центров.

Цель исследования — проанализировать данные научных публикаций по осложнениям ВИСТ-АТГСК при рассеянном склерозе и факторам снижения риска их возникновения.

Материалы и методы. Проанализированы и обобщены данные научной литературы по вопросам протоколов режимов кондиционирования при ВИСТ-АТГСК, ранних и отдалённых осложнений и факторов риска, связанных с профилем реципиента терапии.

Результаты. Метод ВИСТ-АТГСК может иметь широкий спектр значимых осложнений. Однако переход к использованию режимов кондиционирования сниженной интенсивности и более качественный отбор пациентов привели к минимизации нежелательных явлений. Современные протоколы средней интенсивности могут быть менее эффективными, чем протоколы высокой интенсивности, но своевременное их применение может оказать максимальную пользу лицам с рефрактерным к стандартной терапии течением рассеянного склероза. ВИСТ-АТГСК не может быть методом выбора для всех категорий пациентов с рассеянным склерозом, поскольку при существующих рисках осложнений ожидания могут быть не оправданы — в частности, в случаях с длительным стажем заболевания, выраженным неврологическим дефицитом и отсутствием активности процесса. Максимальный эффект можно ожидать в случае проведения экстренной или ранней ВИСТ-АТГСК.

Заключение. Информация может быть использована для последующего обоснования расширения возможностей оказания медицинской помощи пациентам с рассеянным склерозом в Российской Федерации.

Ключевые слова: ВИСТ-АТГСК; высокодозная иммуносупрессивная терапия; рассеянный склероз; гемопоэтические стволовые клетки; трансплантация; иммунотерапия; осложнения; инфекции

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, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. E-mail: alexpolushin@yandex.ru. Полушин А.Ю.

Для цитирования: Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Тотолян Н.А., Кулагин А.Д., Скоромец А.А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: перспективы снижения рисков. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(3): 53–64.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.7>

Поступила 07.02.2022 / Принята в печать 02.03.2022 / Опубликовано 30.09.2022

High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: approaches to risk management

Alexey Yu. Polushin, Yuri R. Zalyalov, Natalia A. Totolyan, Alexander D. Kulagin, Alexander A. Skoromets

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDIT/AHSCT) is a promising and effective method for treating immune disorders, including multiple sclerosis (MS). The frequency and severity of adverse effects from therapy have decreased significantly over the last 20 years due to a reduction in conditioning regimen intensity, changes in patient selection, and the accumulated experience of the transplantation centres.

Study aim: to analyse the published data on HDIT/AHSCT complications in MS and ways to reduce their risk.

Materials and methods. We analysed and summarized the research findings regarding conditioning regimen protocols for HDIT/AHSCT, early and late complications, and risk factors associated with treatment recipients.

Results. HDIT/AHSCT may have a wide range of serious complications. However, the shift to less intense conditioning regimens and stricter patient selection criteria have minimized adverse events. The latest moderate-intensity protocols may be less effective than high-intensity protocols, but their timely use may provide the maximum benefit to people with MS refractory to standard treatment. HDIT/AHSCT cannot be the method of choice for all categories of patients with MS, because expectations may not be met due to the significant risk of complications, in particular, in cases of long-term disease, significant neurological deficit, and no disease activity. The maximum effect should be expected in early or emergency HDIT/AHSCT.

Conclusion. This information can be used to justify further expansion of the medical assistance provided to patients with MS in the Russian Federation.

Keywords: HDIT/AHSCT; high-dose immunosuppressive therapy; multiple sclerosis; hematopoietic stem cells; transplantation; immunotherapy; complications; infections

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, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8. Pavlov University. E-mail: alexpolushin@yandex.ru. Polushin A.Yu.

For citation: Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Totolyan N.A., Kulagin A.D., Skoromets A.A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: approaches to risk management. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(3): 53–64. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.7>

Received 07.02.2022 / Accepted 02.03.2022 / Published 30.09.2022

Введение

Современный опыт применения высокодозной иммуносупрессивной терапии (ВИСТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК) показал результаты по достижению стабилизации рассеянного склероза (РС), которые могут превосходить результаты медикаментозной высокоэффективной иммунотерапии [1–5]. Однако, с учётом применения высоких доз цитостатических препаратов, вопросы безопасности ВИСТ-АТГСК остаются актуальными. Вместе с тем частота и выраженность осложнений при ВИСТ-АТГСК зависят не только от интенсивности режима кондиционирования (РК) — протокола химиотерапии с использованием цитотоксических препаратов [1, 6–8]. Анализ данных Регистра Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) и Центра международных исследований трансплантации крови и костного мозга (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR) указывает на зависимость благоприятных исходов при ВИСТ-АТГСК от качества отбора пациентов и опыта трансплантационного центра [9–12].

Анализ данных научных публикаций по выбору оптимальных условий и критериев проведения ВИСТ-АТГСК при РС, а также описание основных этапов метода представлено нами ранее [13].

Цель настоящего обзора — анализ данных научных публикаций по осложнениям ВИСТ-АТГСК при РС и факторам снижения риска их возникновения. Информация может быть использована для последующего обоснования расширения возможностей оказания медицинской помощи пациентам с РС в России.

Материалы и методы

В соответствии с целью осуществлён поиск научных публикаций в базах данных PubMed, Scopus и РИНЦ. Алгоритм поиска включал поисковые запросы по ВИСТ-АТГСК (HDIT-AHSCT), «stem cells» и «multiple sclerosis».

Проанализированы и обобщены данные научной литературы по вопросам:

- 1) варианты РК при ВИСТ-АТГСК;
- 2) ранние осложнения ВИСТ-АТГСК;
- 3) осложнения ВИСТ-АТГСК при РС в отдалённом периоде;

Таблица 1. Режимы кондиционирования средней интенсивности

Table 1. Moderate-intensity conditioning regimens

Протокол ВИСТ HDIT protocol	Препарат Drug	Дозировка Dosage	День введения относительно дня переливания размороженного трансплантата Day of administration relative to the day of thawed transplant infusion
BEAM-ATG:			
Bis-chloroethylnitrosourea	Кармустин Carmustine	300 мг/м ² 300 mg/m ²	-7
Etoposide	Этопозид Etoposide	150 мг/м ² 2 раза в день 150 mg/m ² twice daily	-6, -5, -4, -3
Cytosine arabinoside	Цитарабин Cytarabine	200 мг/м ² 2 раза в день 200 mg/m ² twice daily	-6, -5, -4, -3
Melphalan	Мелфалан Melphalan	140 мг/м ² 140 mg/m ²	2
Anti-thymocyte globulin	Антитимоцитарный глобулин: АТГАМ или Antithymocyte immunoglobulin: ATGAM or	20 мг/кг в сутки 20 mg/kg per day	-3, -2, -1 или / or +3, +2, +1
	Тимоглобулин Thymoglobulin	2,5 мг/кг в сутки 2.5 mg/kg per day	
Су-АТГ:			
Cyclophosphamide	Циклофосфамид Cyclophosphamide	50 мг/кг в сутки 50 mg/kg per day	-5, -4, -3, -2
Anti-thymocyte globulin	Антитимоцитарный глобулин: Antithymocyte immunoglobulin: АТГАМ или ATGAM or	20 мг/кг в сутки 20 mg/kg per day	-3, -2, -1 или / or +3, +2, +1
	Тимоглобулин Thymoglobulin	2,5 мг/кг в сутки 2.5 mg/kg per day	

Примечание. Протокол, помимо ВИСТ, включает сопроводительную терапию на всех этапах процедуры.
Note. In addition to HDIT, the protocol includes concomitant therapy at all stages of the procedure.

4) факторы риска осложнений ВИСТ-АТГСК, связанные с профилем реципиента терапии.

Режимы кондиционирования (протоколы высокодозной иммуносупрессивной терапии), используемые при ВИСТ-АТГСК у пациентов с РС

Наиболее часто применяющимися на сегодняшний день схемами ВИСТ являются протоколы средней интенсивности (табл. 1). Протоколы высокой интенсивности потенциально могут иметь больший спектр осложнений, в свою очередь РК низкой интенсивности — меньшую эффективность. Следует подчеркнуть, что ВИСТ-АТГСК может выполняться только в гематологических трансплантационных клиниках с наличием асептических палат и квалифицированной мультидисциплинарной команды.

Отсутствие общепринятого протокола РК и использование нескольких вариантов РК даже в рамках отдельных центров трансплантации отражают комплекс вопросов, которые требуют решения в ходе лечения. Выбор РК определяется: а) преимущественными механизмами действия применяемой схемы; б) соответствующими ожидаемыми позитивными и негативными эффектами;

в) вопросами безопасности для конкретного пациента с учётом его клинико-демографических особенностей и коморбидности, характеристик основного заболевания.

Именно используемым РК во многом определяются вопросы безопасности ВИСТ-АТГСК.

Нежелательные эффекты, ассоциированные с ВИСТ-АТГСК, могут быть ранними (ожидаемыми, связанными с глубокой иммуносупрессией) и отдалёнными.

Ранние осложнения ВИСТ-АТГСК — осложнения на РК, этапе цитопении и посттрансплантационном этапе (до Д+100). Инфекционные осложнения иммуносупрессивной терапии ожидаемы, развиваются практически во всех случаях и часто обусловлены реактивацией персистирующих в организме возбудителей. Среди ранних инфекционных осложнений могут наблюдаться нейтропеническая лихорадка, сепсис, инфекции мочевыводящих путей, мукозиты, желудочно-кишечные инфекции, осложнения вследствие реактивации хронических латентных инфекций (например, цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр). В большинстве случаев они купируются с помощью антибактериальной, антимикотической и противовирусной терапии согласно принятому в центре трансплантации гемо-

поэтических стволовых клеток (ТГСК) алгоритму. Тем не менее, по данным наиболее крупных свежих публикаций, инфекционная летальность при проведении ВИСТ-АТГСК при РС может достигать 0,2–1,0% [3, 5, 14, 15]. Особое значение могут иметь органные токсические осложнения РК, в частности кардиотоксичность, гепатотоксичность, нефротоксичность и пульмонотоксичность.

В группе ранних побочных эффектов ВИСТ-АТГСК могут быть представлены преходящие неврологические нарушения, которые в большинстве случаев являются неспецифическими, отражают конституциональные или обще-мозговые симптомы, в том числе на фоне лихорадки или в структуре аллергических реакций на колониестимулирующий фактор или АТГСК: головная боль, головокружение, астения. Список ожидаемых осложнений, встречающихся на раннем этапе ВИСТ-АТГСК при использовании рекомендованных [5] к применению РК при РС, представлен в табл. 2 [1–4; 16–20; дополнено собственными данными].

Интенсивность РК прямо коррелирует как с гематологической токсичностью (анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения), так и с системными/органными поражениями (гепатит, цистит, диарея, энцефалопатия, алопеция). В период нейтропении часто характерны эпизоды фебрильной лихорадки как на фоне текущего инфекционного процесса, так и вне признаков инфекции. Для высокоинтенсивных РК характерны более длительные периоды панцитопении, которые ассоциированы с неблагоприятными исходами (см. ниже). РК с низкой интенсивностью обладают меньшим спектром побочных эффектов и отсутствием летальности.

Отдалённые осложнения ВИСТ, как, впрочем, и её терапевтические эффекты, могут быть обусловлены динамическим процессом иммуносупрессии с последующей иммунной реконституцией. В случае осложнений дисбаланс в работе иммунной системы приводит к нарушению иммунологического надзора, что может проявиться инфекциями, в том числе оппортунистическими, а также развитием онкопатологии, вторичных аутоиммунных заболеваний и аллергических состояний.

Риски оппортунистических инфекций в отдалённом периоде после использования РК средней и низкой интенсивности имеют в целом благоприятный профиль. Возможное учащение реактивации герпетических инфекций касается главным образом вирусов *Herpes simplex* (типов 1, 2) и *Varicella zoster*, относится к событиям значимым, но купируемым стандартными схемами медикаментозной терапии и встречается чаще в ранний посттрансплантационный период. Вероятность и степень выраженности отдалённых осложнений зависят от интенсивности РК и обратно пропорциональны продолжительности приёма противовирусной терапии после ВИСТ-АТГСК [4].

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, вызываемая трансформацией латентной инфекции JC-вирусом, при использовании современных РК представляет минимальный риск. По данным регистра ЕВМТ, не сообщалось ни одного случая, в том числе в группе пациентов, ранее находившихся на терапии натализумабом и имеющих высокий титр JC-вируса [21].

ВИСТ оказывает влияние на яичники и репродуктивную функцию, что может приводить к нарушению фертильно-

сти, способности нормального вынашивания беременности, ранней менопаузе, вызванной химиотерапией, а также долгосрочным последствиям дефицита эстрогенов [22–24]. Восстановление менструального цикла после ВИСТ у женщин моложе 32 лет зафиксировано во всех случаях и происходит в сроки 5–12 мес. У женщин старше 41 года восстановление цикла происходит существенно реже — лишь в 38% случаев [20, 25]. При этом, несмотря на риск вторичного бесплодия, известные случаи деторождения после ВИСТ-АТГСК у пациенток с РС протекали без осложнений со стороны матери и плода. По данным регистра ЕВМТ после родов у женщин с РС, в отличие от группы с системным склерозом или ревматоидным артритом, обострений не наблюдалось [26, 27]. Исследований, оценивающих влияние препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), на репродуктивную функцию, не проводилось [28], поэтому сравнение с рисками при ВИСТ на данном этапе невозможно.

Вторичные аутоиммунные заболевания — ещё одна группа поздних осложнений ВИСТ-АТГСК, которые описаны у пациентов с РС с частотой 4–10% [3, 5, 29]. Наиболее опасными осложнениями являются гипотиреоз, гипертиреоз, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура.

По немногочисленным данным литературы, вероятность развития эндокринопатий после химиотерапии описывается в 4–17% случаев при использовании РК средней интенсивности, что существенно ниже частоты при высокоинтенсивных РК (до 26%) [3, 20].

В целом, при использовании РК средней интенсивности выраженность осложнений ВИСТ по международным стандартам оценки Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0)¹ оценивается в большинстве случаев как лёгкая и умеренная (Grade 0–3) [5, 29, 30]. В табл. 2 представлен перечень возможных осложнений этапа ВИСТ-АТГСК при использовании рекомендованных [5] протоколов при РС [1, 4, 18, 19, 20, 29].

Потенциальная нейротоксичность ВИСТ

Высокие дозы цитостатической терапии сопряжены с более широким спектром, частотой и выраженностью осложнений, среди которых очень актуальным вопросом с точки зрения нейродегенеративной составляющей РС является потенциальная нейротоксичность ВИСТ [32–36]. Химиотерапевтические препараты, используемые для иммуноабляции при РС, отбираются именно с учётом их способности проникать через гематоэнцефалический барьер [37], что представляется особенно актуальным при прогрессирующих формах РС, когда происходит «компартиментализация» аутоиммунного воспаления с преобладанием его в пределах центральной нервной системы.

Данные об актуальности клинически значимой нейротоксичности используемых в протоколах химиопрепаратов в доступной литературе отсутствуют. Доказано, что нейротоксичность при применении бусульфана имеет преходящий характер и не распространяется на посттрансплантационный период [38]. В исследованиях А. Petzold и соавт. показано, что концентрация в крови тяжёлых цепей нейрофиламентов, свидетельствующая о повреждении аксо-

¹ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 2017. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50

Таблица 2. Возможные осложнения при использовании ВИСТ-АТГСК у пациентов с РС (по СТCAE 5.0)

Table 2. Possible complications of HDIT/AHSCT in patients with MS (based on CTCAE 5.0)

Группа осложнений Group of complications	Вид осложнения Type of complication	%	Источник Source
Осложнения на этапе мобилизации стволовых клеток* Complications at the stem cell mobilization stage*			
Общие осложнения или реакция на введение препаратов General complications or drug reaction	Головная боль, оссалгия Headache, bone pain	40	Собственные данные Own data
	Нейтропеническая лихорадка, цистит, вирусные поражения верхних дыхательных путей Febrile neutropenia, cystitis, viral upper respiratory tract infections	20–23	[1, 20]
Ранние осложнения ВИСТ* Early complications of HDIT*			
Нарушения в кровеносной, лимфатической системе Circulatory and lymphatic system disorders	Лимфопения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения Lymphopenia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia	100	[2, 16]
	Потребность в переливании тромбоцитов Need for platelet transfusion	77	[20]
	Потребность в переливании крови (низкий уровень гемоглобина) Need for blood transfusion (low haemoglobin)	47	[20]
	Анемия Anaemia	80	[16]
Общие осложнения или реакция на введение препаратов General complications or drug reaction	Общая слабость Generalized weakness	83–100	[2, 16]
	Нейтропеническая лихорадка Febrile neutropenia	31–51	[2, 16, 20]
	Токсический гепатит I–II степени Stage I–II toxic hepatitis	42–48	[2, 16]
Поражение кожи и подкожной клетчатки Skin and subcutaneous tissue disorders	Алопеция Alopecia	80–100	[2, 16]
	Кожная аллергия Skin allergy	8,4	[16]
Желудочно-кишечные расстройства Gastrointestinal disorders	Тошнота, рвота Nausea and vomiting	94	Собственные данные Own data
	Токсический мукозит Toxic mucositis	8–17	[18, 20]
	Энтеропатия Enteropathy	7,4–50	[2, 16, 20]
Инфекционные осложнения Infectious complications	Бактериемия, в том числе: Bacteraemia, including:	46	[18]
	альфа-гемолитический стрептококк alpha haemolytic streptococcus	23	
	другой стрептококк other streptococcus	27	
	стафилококк staphylococcus	18	
	клостридиальная инфекция <i>C. difficile</i> infection	4	
	<i>Candida albicans</i>	2	
	Сепсис Sepsis	2–13	[1, 2, 16]
	Пневмония Pneumonia	2	[16]
	Реактивация вируса <i>Varicella zoster</i> Reactivation of the <i>Varicella zoster</i> virus	2	[19]

Продолжение табл. 2 на стр. 58

Группа осложнений Group of complications	Вид осложнения Type of complication	%	Источник Source
Неврологические осложнения Neurological complications	Транзиторные неврологические проявления (парестезии, тремор, синкопе и т.п.) Transient neurological signs (paraesthesia, tremor, syncope, etc.)	17–30	[1–3, 17, 31]
Нарушения иммунного генеза Immune-mediated disorders	Сывороточная болезнь (при АТГСК) Serum sickness (during AHSCT)	4–44	[17, 18]
Отдалённые осложнения ВИСТ Late complications of HDIT			
	Реактивация вирусных инфекций <i>Herpes zoster</i> <i>Herpes simplex</i>	2,6–26 4	[4] [18]
Инфекционные осложнения Infectious complications	реактивация вируса <i>Varicella zoster</i> reactivation of <i>Herpes zoster</i> infections	2–4	[1, 18]
	реактивация вируса Эпштейна–Барр reactivation of the Epstein–Barr virus	3	[1]
Нарушения репродуктивной системы Reproductive system disorders	Аменорея Amenorrhea	10	[20]
Эндокринные расстройства Endocrine disorders	Гипертиреоз Hyperthyroidism	1–10	[19, 20, 29]
	Гипотиреоз Hypothyroidism	3–6	[1, 20]
Нарушения в кровеносной, лимфатической системах Circulatory and lymphatic system disorders	Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура Idiopathic thrombocytopenic purpura	3–6	[19]
Нарушения функции почек и мочевыводящих путей Impaired renal and urinary function	Пиелонефрит Pyelonephritis	2	[18]
Нарушения сосудистой системы Circulatory system disorders	Тромбоз глубоких вен Deep vein thrombosis	2	
Новообразования Circulatory system disorders	Онкологические заболевания Cancers	1,5	[19]

Примечание: * Все осложнения являются потенциально ожидаемыми и курабельными на стационарном этапе. ** Осложнения, актуальные только при использовании циклофосфамида на этапе мобилизации стволовых кроветворных клеток для выхода в периферическую кровь (в большинстве трансплантационных центров не применяется).

Note: * All complications are potentially expected and treatable at the inpatient stage. ** Complications relevant only if cyclophosphamide is used at the stem cell mobilization stage for their recruitment into the peripheral blood (not used in most transplantation centres).

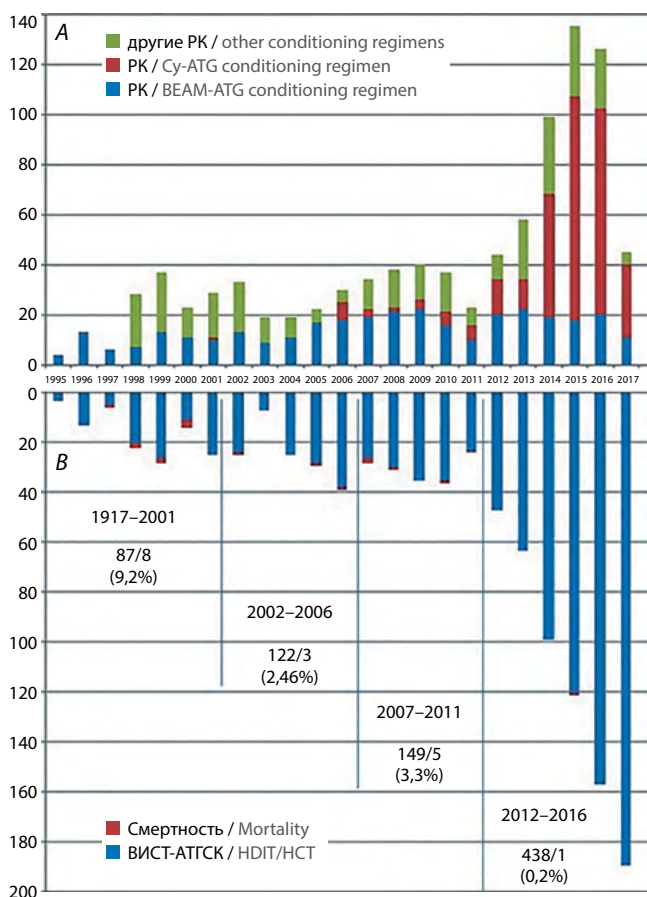
нов, увеличилась у 79% пациентов с РС и у 49% пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями на фоне тотального облучения тела и АТГСК, однако этот протокол не применяют при лечении РС в связи с высокими рисками нежелательных явлений [34, 39].

С потенциальной нейротоксичностью ВИСТ-АТГСК связан общепринятый в клинических исследованиях МРТ-маркер — динамика изменения объёмов структур мозга. Соотношение атрофии, «псевдоатрофии» и замедления атрофии мозгового вещества до сих пор является спорным вопросом при ВИСТ-АТГСК. На сроках 6–24 мес после ВИСТ-АТГСК по данным МРТ может выявляться нарастание скорости потери мозгового вещества, что без дополнительных биомаркеров можно трактовать двояко. С одной стороны, нельзя исключить ускорение атрофии, ассоциированное с нейротоксическими эффектами химиотерапии. С другой — хорошо изученным МРТ-феноменом при фармакотерапии РС является «псевдоатрофия» — более быстрое уменьшение объёмов мозга по сравнению с исходной скоростью в первый год лечения ПИТРС, которые быстро подавляют аутоиммунное воспаление и устраняют сопутствующий ему отёк тканей. По мнению некоторых исследователей, именно в связи с влиянием воспаления на объём ткани мозга до ВИСТ-АТГСК (большой объём

из-за воспалительной инфильтрации и отёка) оптимальная оценка объёма мозга возможна не ранее чем через 2 года после ВИСТ-АТГСК [40]. По данным L. Roccatagliata и соавт., Н. Atkins и соавт., после применения ВИСТ-АТГСК при агрессивных формах РС (рецидивующе-ремиттирующий и вторично-прогрессирующий РС) в течение 5 лет наблюдения зафиксировано замедление темпа атрофии объёма головного мозга от 50% до патофизиологического уровня в общей популяции без РС [38, 41, 42]. Эти данные дают основание предполагать длительно сохраняющийся противовоспалительный эффект иммунной реконституции после ВИСТ-АТГСК, подтверждающейся практически полным отсутствием магнитно-резонансной активности в течение 5 и более лет у 70–94% пациентов [18, 42–44].

Летальность

С 1997 г. существует консенсус Европейской лиги против ревматизма совместно с Европейской группой по трансплантации крови и костного мозга (ЕВМТ) о неприемлемости аллогенных (родственных/неродственных) ТГСК при аутоиммунных заболеваниях в связи с ассоциированной с терапией летальностью. Летальность на данном этапе достигала 15–35% и в большинстве случаев была обусловлена иммунологическим осложнением, а именно



Трансплантационная активность европейских центров при лечении РС по данным регистра EBMT (адаптировано из [3, 11]).

A — увеличение количества циклофосфановых РК (Cy-ATG) на фоне умеренного снижения режимов средней интенсивности (BEAM), данные за 2017 г. представлены частично; *B* — увеличение трансплантационной активности и снижение летальности с учётом увеличения количества циклофосфановых РК. Летальность обозначена в %. В виде дроби указано: число ВИСТ-АТГСК/число летальных исходов.

HSCT activity in the treatment of MS at European centres, according to the EBMT registry data (adapted from [3, 11]).

A — increased number of cyclophosphamide conditioning regimens (Cy-ATG), alongside a mild decrease in moderate-intensity regimens (BEAM), 2017 data are partially provided; *B* — increased transplant use and decreased mortality despite a higher number of cyclophosphamide conditioning regimens. Mortality is shown as %. The number of HDIT-AHSCT and the number of TRM are shown fractious.

Таблица 3. Соотношение пациентов с разными вариантами течения РС при отборе для ВИСТ-АТГСК (данные EBMT, 2019), %

Table 3. Proportion of patients with different types of MS, selected for HDIT/HSCT (EBMT data, 2019), %

Период / Period	Рецидивирующе-ремиттирующий РС / Relapsing-remitting MS	Прогрессирующий РС / Progressive MS	Агрессивный РС* / Aggressive MS*
1995–1997	0	89	11
1998–1999	7	76	17
2000–2005	22,5	74,3	3,2
2006–2010	36,8	59,6	3,6
2011–2015	56,6	40,6	2,8
2016–2018	59,3	39,9	1,3

Примечание. *Агрессивный РС — резкое начало в виде нескольких подряд развившихся обострений в течение короткого периода времени с исходом в виде выраженной инвалидизации и обширными МРТ-очагами.

Note. *Aggressive multiple sclerosis — abrupt onset of several consecutive exacerbations within a short period of time, resulting in significant disability and widespread multiple sclerosis lesions.

реакцией «трансплантат против хозяина» [45]. В отличие от аллотрансплантации, в отчётах EBMT за 2002 и 2006 гг. летальность, ассоциированная с аутотрансплантацией, составляла 6 и 5,3% соответственно (рис. 1, *B*) [1, 6]. В отчёте EBMT за 2005 г. отмечалось, что при РК высокой интенсивности при всех аутоиммунных заболеваниях терапия-ассоциированная летальность выше, чем в группе РК средней интенсивности. Протоколы с максимально доступными дозами бусульфана были сопряжены с высоким риском ассоциированной с терапией смертности ($p = 0,001$) у пациентов с прогрессирующими формами РС [1]. Меньший риск летальности при использовании в протоколах бусульфана был у пациентов с меньшей длительностью РС [46]. Однако при сравнении РК с применением бусульфана (высокая интенсивность) и циклофосфановых РК (средняя/низкая интенсивность) в группе пациентов с РС (в отличие от системной красной волчанки и склеродермии) разница оказалась недостоверной [47].

На рис. 1 представлены данные регистра EBMT за 1995–2017 гг. при ТГСК пациентам с РС. На фоне повышения трансплантационной активности количество ВИСТ-АТГСК с использованием циклофосфамида (Cy-ATG) постоянно растёт.

По данным отчётов EBMT, существенное снижение смертности произошло в 2002–2005 гг. (с 7,3% до 1,3%) [48]. Улучшение показателя было достигнуто, прежде всего, благодаря отказу от РК высокой интенсивности (с применением бусульфана и тотального облучения тела), а также отбору пациентов более молодого возраста и с меньшей выраженностью неврологического дефицита [49]. Динамика смены парадигмы в отборе пациентов на ВИСТ-АТГСК, представлена в табл. 3. Прослеживается смена парадигмы в пользу применения ВИСТ-АТГСК при ремиттирующем течении РС, для которого в целом характерны меньшая продолжительность болезни, меньшая выраженность неврологического дефицита и преобладание воспалительных процессов над нейродегенеративными.

Следует подчеркнуть, что наиболее драматичный эффект в виде клинического улучшения и последующей длительной стабилизации состояния после своевременно проведённой ВИСТ-АТГСК может отмечаться у пациентов с злокачественными формами РС на фоне быстрого прогрессирования неврологического дефицита [16, 50–52]. Сохранение качества жизни ожидаемо при применении ВИСТ-АТГСК при всех фенотипах РС [53].

Таблица 4. Модель ожидаемого эффекта от ВИСТ-АТГСК с учётом клинико-демографических характеристик пациента

Table 4. Expected effect model for HDIT/AHSCT, considering the clinical and demographic patient characteristics

Критерий Criterion	Положительный эффект Positive effect	Пограничный эффект Threshold effect	Отсутствие положительного эффекта Lack of positive effect
Возраст, лет Age, years	< 30	30–45	> 45
Длительность от первых симптомов РС, лет Duration since first MS symptoms, years	5–10	> 10	> 10–15
Балл EDSS EDSS score	< 3,5	3,5–5,5	> 6,0
Тип течения РС Type of MS	Рецидивирующе-ремиттирующий Relapsing-remitting	Первично-прогрессирующий Primary progressive	Вторично-прогрессирующий Secondary progressive
Контрастирующие очаги (Gd+) по данным МРТ Gadolinium-enhanced lesions (Gd+) on MRI	Gd+	Gd–, новые очаги Gd–, new lesions	Gd– на фоне новых очагов/ нет новых очагов Gd– with new lesions/no new lesions
Неэффективность ПИТРС 2-й линии Lack of efficacy of second-line disease modifying drugs for MS		+	++
Сопутствующие заболевания Concomitant diseases	–	+	++

Примечание. Положительным эффектом принято считать снижение балла по шкале EDSS на 0,5 и более, однако пациенты с прогрессирующим РС к нему также относят и торможение дальнейшей прогрессии (стабилизацию).

Note. A reduction in the EDSS score by 0.5 or more is considered a positive effect. However, inhibition of further progression (stabilization) is also considered a positive effect in patients with progressive MS.

На основании совокупности данных научных публикаций, отражающих современные подходы к терапии РС, и результатах исследований по применению ВИСТ-АТГСК можно предложить профиль пациента, являющегося оптимальным кандидатом для ВИСТ-АТГСК с потенциальным положительным терапевтическим эффектом от своевременного проведённого лечения (табл. 4).

В трансплантационных центрах с длительным опытом лечения аутоиммунных заболеваний учитывают оптимальные характеристики пациента с РС для проведения ВИСТ-АТГСК: более молодой возраст, небольшая продолжительность заболевания, тип течения — рецидивирующе-ремиттирующий РС или ранние стадии перехода во вторично-прогрессирующий РС, лёгкий или умеренный неврологический дефицит, наличие магнитно-резонансной активности (появление гадолиний-позитивных очагов).

Исходя из изложенного, ожидания эффективности ВИСТ-АТГСК должны основываться на своевременном применении метода с учётом особенностей развития заболевания у конкретного пациента. Виды ВИСТ-АТГСК по целям и срокам выполнения представлены в табл. 5 [12, 32, 54; дополнено/адаптировано].

На сегодняшний день, несмотря на доказанную эффективность сдерживания прогрессирования РС, соизмеряя риск и пользу от метода, позднюю ВИСТ-АТГСК (при длительном стаже заболевания, первично-прогрессирующем РС, EDSS > 6,5 балла) не проводят. Об этом необходимо сообщать пациентам с подобными характеристиками, мотиви-

рованным на проведение данного метода лечения, а также врачам, участвующим в принятии решения.

Условия потенциальной успешности ВИСТ-АТГСК при РС:

- оптимальный отбор пациентов с учётом их демографических и клинических характеристик;
- выбор интенсивности РК в зависимости от активности и тяжести РС, а также факторов риска пациента, включая коморбидность;
- деятельность трансплантационного центра должна соответствовать критериям Joint Accreditation Committee ISCT-Eurore & EBMT;
- основной деятельностью трансплантационного центра должно быть лечение гематологических пациентов, что даёт организационную возможность быстро решать проблемы терапии и профилактики нежелательных явлений;
- наличие мультидисциплинарной бригады (невролог, гематолог, трансфузиолог, рентгенолог). Специалисты должны иметь опыт работы с соответствующей категорией пациентов и участвовать в принятии решений не только на трансплантационном, но и дотрансплантационном этапе и в долгосрочном периоде наблюдения;
- должно проводиться динамическое наблюдение за пациентами с контролем иммунологического, нейровизуализационного, клинического статуса с целью профилактики обострений у пациентов с рефрактерными/злокачественными формами РС;
- выполнение эффективных специализированных мероприятий по физической реабилитации на всех этапах ВИСТ-АТГСК, в том числе до поступления в трансплантационный центр (подготовка к длительной госпитализации и физическая реабилитация);

Таблица 5. Виды ВИСТ-АТГСК при РС

Table 5. Types of HDIT/AHSCT in MS

Вид ВИСТ-АТГСК Types of HDIT/AHSCT	Патогенетическая цель Pathogenetic target	Клиническая цель Clinical target	Время выполнения Timing of procedure
Экстренная (EDSS может превышать 6,5) Emergency (EDSS may exceed 6.5)	Остановить активное диффузное воспаление ЦНС с целью профилактики развития необратимых изменений в ЦНС (концепция «время–мозг») Stop the active, diffuse inflammatory process in the CNS to prevent irreversible brain changes («time is brain» concept)	Улучшить качество жизни пациента, предотвратить инвалидизацию Improve the patient's quality of life, prevent disability	При прогрессирующем ухудшении EDSS на фоне инфильтративного поражения ЦНС с Gd+ очагами If there are progressively worsening EDSS scores with infiltrative CNS damage and Gd+ lesions
Ранняя (своевременная) (EDSS 1,5–3,0) Early (timely) (EDSS 1.5–3.0)	Предупредить развитие необратимых изменений в ЦНС (концепция «время–мозг») Prevent irreversible CNS changes («time is brain» concept)	Сохранить качество жизни пациента, предотвратить инвалидизацию Preserve the patient's quality of life, prevent disability	При стаже заболевания менее 5 лет If disease duration is less than 5 years
Этапная (EDSS 3,5–6,5) Step-by-step (EDSS 3.5–6.5)	Остановить прогрессирование РС на фоне самоподдерживающегося иммунопатологического процесса, имеющихся очагов необратимых изменений и частично утраченных функций, предупредить появление новых очагов поражения Stop MS progression despite the self-sustaining autoimmune process, existing lesions with irreversible changes and partial loss of function, prevent new lesions	Улучшить качество жизни больного и сохранить его на максимально возможном уровне, предупредить углубление инвалидизации пациента Improve the patient's quality of life and preserve it at the highest possible level, prevent disability worsening	На различных этапах прогрессирования РС при выходе заболевания из-под контроля стандартных методов лечения, в случае рефрактерной к стандартной терапии форме течения РС At different stages of MS progression, if the disease is no longer controlled by standard treatment methods, if MS is refractory to standard therapy
Поздняя/вынужденная (EDSS 7,0–8,0) Late/forced (EDSS 7.0-8.0)	Остановить прогрессирование РС на фоне необратимых изменений и существенно нарушенных функций, предупредить появление новых очагов поражения Stop MS progression despite irreversible changes and significantly impaired function, prevent new lesions	Сохранить качество жизни больного на максимально возможном уровне, предотвратить наступление критической инвалидизации Preserve the patient's quality of life at the highest possible level, prevent severe disability	В далеко зашедшей стадии заболевания при высокой активности иммуно-патологического процесса, неуклонном прогрессировании инвалидизации In advanced disease, if the immune process is highly active and there is unremitting functional decline

Таблица 6. Терапевтическое окно между последним введением ПИТРС и началом ВИСТ

Table 6. The therapeutic window between the last administration of disease-modifying drugs for MS and HDIT initiation

ПИТРС Disease-modifying drugs for MS	Срок, мес Duration, months	Примечание Remarks
Интерферон Interferon	1	–
Финголимод Fingolimod	3	–
Натализумаб Natalizumab	6	Влияния на ВИСТ-АТГСК нет [21] No effect on HDIT/AHSCT [21] В зависимости от достижения референтных значений CD19+ и CD20+ Depending on whether CD19+ and CD20+ reference values are achieved
Ритуксимаб Rituximab	3–6	
Окрелизумаб Ocrelizumab	6	
Алемтузумаб Alemtuzumab	10 (6–12)	Раннее переключение на ВИСТ-АТГСК повышает риск вторичных аутоиммунных заболеваний, геморрагического цистита, цитомегаловирусной инфекции, вируса Эпштейна–Барр, парапротеинемии [19] An earlier switch to HDIT/AHSCT increases the risk of secondary autoimmune disorders, haemorrhagic cystitis, cytomegalovirus infection, Epstein–Barr virus, and paraproteinaemia [19]

- обязательное соблюдение терапевтического окна между последним введением ПИТРС и проведением ВИСТ (табл. 6):

Заключение

По данным литературы, ВИСТ-АТГСК имеет широкий спектр значимых осложнений. Однако переход к использованию РК сниженной (средней) интенсивности и более качественный отбор пациентов привели к минимизации нежелательных явлений. Протоколы ВИСТ (РК) средней интенсивности могут быть менее эффективными, чем протоколы высокой интенсивности, но своевременное их применение может оказать максимальную пользу лицам с рефрактерным к стандартной терапии течением РС.

ВИСТ-АТГСК не может быть методом выбора для всех категорий пациентов с РС, поскольку при существующих рисках осложнений ожидания могут быть не оправданы —

Список источников / References

- Saccardi R., Kozak T., Bocelli-Tyndall C. et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult. Scler.* 2006; 12(6): 814–823. DOI: 10.1177/1352458506071301
- Shevchenko J.L., Kuznetsov A.N., Ionova T.I. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis. *Exp. Hematol.* 2012; 40(11): 892–898. DOI: 10.1016/j.exphem.2012.07.003
- Muraro P.A., Pasquini M., Atkins H.L. et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2017; 74(4): 459–469. DOI: 10.1001/jamaneuro.2016.5867
- Burman J., Tolf A., Hogglund H., Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2018; 89(2): 147–155. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316271
- Sharrack B., Saccardi R., Alexander T. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(2): 283–306. DOI: 10.1038/s41409-019-0684-0
- Fassas A., Passweg J.R., Anagnostopoulos A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a retrospective multicenter study. *J. Neurol.* 2002; 249(8): 1088–1097. DOI: 10.1007/s00415-002-0800-7
- Farge D., Passweg J., van Laar J.M. et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63(8): 974–981. DOI: 10.1136/ard.2003.011205
- Brinkman D.M., de Kleer I.M., Ten Cate R. et al. Autologous stem cell transplantation in children with severe progressive systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis: longterm follow-up of a prospective clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(7): 2410–2421. DOI: 10.1002/art.22656
- Farge D., Labopin M., Tyndall A. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica.* 2010; 95(2): 284–292. DOI: 10.3324/haematol.2009.013458
- Pasquini M.C., Voltarelli J., Atkins H.L. et al. Transplantation for autoimmune diseases in north and South America: a report of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012; 18(10): 1471–1478. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.06.003
- Mancardi G., Sormani M., Muraro P. et al. Intense immunosuppression followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation as a therapeutic strategy in aggressive forms of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2018; 24(3): 245–255. DOI: 10.1177/1352458517742532

в частности, в случаях с длительным стажем заболевания, выраженным неврологическим дефицитом и отсутствием активности процесса. Максимальный эффект можно ожидать в случае проведения экстренной или ранней ВИСТ-АТГСК, а при агрессивных формах РС эффективность может считаться жизнеопределяющей. При отсутствии у такой категории пациентов критериев, не позволяющих выполнить ВИСТ-АТГСК, вероятность хороших перспектив клинического улучшения и/или длительной стабилизации состояния при минимальной вероятности нежелательных явлений очень высокая.

Стоимость метода высокая, однако с учётом ожидаемой эффективности в виде длительного безрецидивного течения заболевания и улучшения качества жизни, в особенности у лиц молодого трудоспособного возраста, внесение его в список стандартных методов терапии пациентов с РС чрезвычайно важно и потенциально выгодно для бюджета после проведения соответствующих сравнительных исследований.

- Mariottini A., De Matteis E., Muraro P.A. Haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: current status. *BioDrugs.* 2020; 34(3): 307–325. DOI: 10.1007/s40259-020-00414-1
- Полушин А.Ю., Залылов Ю.Р., Тотолян Н.А. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: современный взгляд на метод (обзор литературы). *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2021; 28(4): 9–21.
- Polushin A.Yu., Zalyalov Yu.R., Totolyan N.A. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a modern view of the method (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2021; 28(4): 9–21. (In Russ.) DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21
- Snowden J.A., Badoglio M., Labopin M. et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv.* 2017; 1(27): 2742–2755. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017010041
- Alexander T., Greco R., Snowden J.A. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease. *Annu. Rev. Med.* 2021; 72: 215–228. DOI: 10.1146/annurev-med-070119-115617
- Shevchenko Y.L., Novik A.A., Kuznetsov A.N. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Cell. Ther. Transplant.* 2008; 1(2): 9–14. DOI: 10.3205/ctt-2008-en-000025.01
- Evdoshenko E.P., Zubarovskaya L.S., Zaslavsky L.G. et al. The feasibility of high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Cell. Ther. Transplant.* 2011; 2: e.000059.01. DOI: 10.3205/ctt-2011-en-000059.01
- Burman J., Iacobaeus E., Svenningsson A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014; 85(10): 1116–1121. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307207
- Burt R.K., Balabanov R., Han X. et al. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA.* 2015; 313(3): 275–284. DOI: 10.1001/jama.2014.17986
- Kvistad S.A.S., Lehmann A.K., Trovik L.H. et al. Safety and efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis in Norway. *Mult. Scler.* 2020; 26(14): 1889–1897. DOI: 10.1177/1352458519893926
- Mariottini A., Innocenti C., Forci B. et al. Safety and efficacy of autologous hematopoietic stem-cell transplantation following natalizumab discontinuation in aggressive multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2019; 26(4): 624–630. DOI: 10.1111/ene.13866
- Carter A., Robison L.L., Francisco L. et al. Prevalence of conception and pregnancy outcomes after hematopoietic stem cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37(11): 1023–1029. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705364
- Absolon K., Eiser C., Turner L. et al. Ovarian failure following cancer treatment: Current management and quality of life. *Hum. Reprod.* 2008; 23(11): 2506–2512. DOI: 10.1093/humrep/den285

24. Loren A.W., Chow E., Jacobsohn D.A. et al. Pregnancy after hematopoietic cell transplantation: a report from the late effects working committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17(2): 157–166.
DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.07.009
25. Maciejewska M., Snarski E., Wiktor-Jedrzejczak W. A preliminary online study on menstruation recovery in women after autologous hematopoietic stem cell transplant for autoimmune diseases. *Exp. Clin. Transplant.* 2016; 14(6): 665–669.
DOI: 10.6002/ect.2015.0336
26. Atkins H., Freedman M. Immune ablation followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of poor prognosis multiple sclerosis. *Methods Mol. Biol.* 2009; 549: 231–246.
DOI: 10.1007/978-1-60327-931-4_16
27. Snarski E., Snowden J.A., Oliveira M.C. et al. Onset and outcome of pregnancy after autologous haematopoietic SCT (AHSCT) for autoimmune diseases: a retrospective study of the EBMT autoimmune diseases working party (ADWP). *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50(2): 216–220.
DOI: 10.1038/bmt.2014.248
28. Хачанова Н.В. Терапия рассеянного склероза и желание иметь ребенка — есть ли проблема выбора? *Практическая медицина.* 2019; 17(7): 18–27.
- Khachanova N.V. Therapy of multiple sclerosis and the desire to have a baby — is there a problem of choice? *Prakticheskaya meditsina.* 2019; 17(7): 18–27.
DOI: 10.32000/2072-1757-2019-7-18-27
29. Daikeler T., Labopin M., Di Gioia M. et al. Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party. *Blood.* 2011; 118(6): 1693–1698.
DOI: 10.1182/blood-2011-02-336156
30. Ismail A., Sharrack B., Saccardi R. et al. Autologous haematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: a review for supportive care clinicians on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Curr. Opin. Support Palliat. Care.* 2019; 13(4): 394–401.
DOI: 10.1097/SPC.0000000000000466
31. Shevchenko Y.L., Novik A.A., Kuznetsov A.N. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis. *Exp. Hematol.* 2008; 36(8): 922–928.
DOI: 10.1016/j.exphem.2008.03.001
32. Inglese M., Mancardi G.L., Pagani E. et al. Brain tissue loss occurs after suppression of enhancement in patients with multiple sclerosis treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004; 75(4): 643–644.
33. Chen J.T., Collins D.L., Atkins H.L. et al. Canadian MS BMT Study Group. Brain atrophy after immunosuppression and stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Neurology.* 2006; 66(12): 1935–1937.
DOI: 10.1212/01.wnl.0000219816.44094.f8
34. Petzold A., Mondria T., Kuhle J. et al. Evidence for acute neurotoxicity after chemotherapy. *Ann. Neurol.* 2010; 68(6): 806–815.
DOI: 10.1002/ana.22169
35. Hermelink K. Chemotherapy and cognitive function in breast cancer patients: the so-called chemo brain. *J. Natl. Cancer. Inst. Monogr.* 2015; 2015(51): 67–69.
DOI: 10.1093/jncimonographs/igv009
36. Collins B., Mackenzie J., Tasca G.A. et al. Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: a dose-response study. *Psychooncology.* 2013; 22(7): 1517–1527.
DOI: 10.1002/pon.3163
37. Dietrich J., Han R., Yang Y. et al. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *J. Biol.* 2006; 5(7): 22.
DOI: 10.1186/jbiol50
38. Roccatagliata L., Rocca M., Valsasina P. et al. Italian GITMO-NEURO Intergroup on Autologous Stem Cell Transplantation. The long-term effect of AHSCT on MRI measures of MS evolution: a five-year follow-up study. *Mult. Scler.* 2007; 13(8): 1068–1070.
DOI: 10.1177/1352458507076982
39. Thebault S., Lee H., Bose G. et al. Neurotoxicity after hematopoietic stem cell transplant in multiple sclerosis. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020; 7(5): 767–775.
DOI: 10.1002/acn3.51045
40. Mancardi G.L., Saccardi R., Filippi M. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation suppresses Gd-enhanced MRI activity in MS. *Neurology.* 2001; 57(1): 62–68.
DOI: 10.1212/wnl.57.1.62
41. De Stefano N., Giorgio A., Battaglini M. et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology.* 2010; 74(23): 1868–1876.
DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e24136
42. Atkins H.L., Bowman M., Allan D. et al. Immunosuppression and autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multi-centre single-group phase 2 trial. *Lancet.* 2016; 388(10044): 576–585.
DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30169-6
43. Nash R.A., Hutton G.J., Racke M.K. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): A 3-year interim report. *JAMA Neurol.* 2015; 72(2): 159–169.
DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3780
44. Nash R.A., Hutton G.J., Racke M.K. et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2017; 88(9): 842–852.
DOI: 10.1212/WNL.0000000000003660
45. Tyndall A., Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune disease: a consensus report written on behalf of the European League against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 1997; 19(7): 643–645.
DOI: 10.1038/sj.bmt.1700727
46. Burt R.K., Loh Y., Pearce W. et al. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. *JAMA.* 2008; 299(8): 925–936.
DOI: 10.1001/jama.299.8.925
47. Gratwohl A., Passweg J., Bocelli-Tyndall C. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35(9): 869–879.
DOI: 10.1038/sj.bmt.1704892
48. Mancardi G., Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008; 7(7): 626–636.
DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70138-8
49. Fassas A. On the evolution of high-dose immunosuppressive therapy with autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Cell Ther. Transplant.* 2010; 2: e.000060.01.
DOI: 10.3205/ctt-2010-en-000060.01
50. Havrdova E. Aggressive multiple sclerosis — is there a role for stem cell transplantation? *J. Neurol.* 2005; 252(Suppl 3): iii34–iii37.
DOI: 10.1007/s00415-005-2015-1
51. Kimiskidis V., Sakellari I., Tsimourto V. et al. Treatment of a malignant form of multiple sclerosis with immune ablation and autologous stem cell transplantation. *Mult. Scler.* 2008; 14(2): 278–283.
DOI: 10.1177/1352458507082604
52. Fagius J., Lundgren J., Oberg G. et al. Early highly aggressive MS successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation. *Mult. Scler.* 2009; 15(2): 229–237.
DOI: 10.1177/1352458508096875
53. Ionova T.I., Fedorenko D.A., Mochkin N.E. et al. Patient-reported outcomes in multiple sclerosis patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Cell. Ther. Transplant.* 2011; 2: e.000061.01.
DOI: 10.3205/ctt-2011-en-000061.01
54. Novik A.A., Kuznetsov A.N., Melnichenko V.Y. et al. Three strategies of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Cell. Ther. Transplant.* 2012; 2: e.000064.01.
DOI: 10.3205/ctt-2012-en-000064.01

Информация об авторах

Полушин Алексей Юрьевич — к.м.н., врач-невролог, рук. отд. химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, зав. лаб. нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, доцент каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

Зялялов Юрий Ринатович — к.м.н., врач-гематолог, зав. блоком химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>

Тотолян Наталья Агафоновна — д.м.н., профессор каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

Кулагин Александр Дмитриевич — д.м.н., директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, зав. каф. гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Скоромец Александр Анисимович — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. каф. неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. 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

Alexey Yu. Polushin — Cand. Sci. (Med.), Chief, Chemotherapy and SCT department for cancer and AID, Head, Laboratory of neurooncology and AID, R.M. Gorbacheva Research Institute, Associate Professor, Department of Neurology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

Yuri R. Zalyalov — Cand. Sci. (Med.), Head, Chemotherapy and SCT unit for cancer and AID, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>

Natalia A. Totolyan — D. Sci. (Med.), Professor, Department of neurology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

Alexander D. Kulagin — D. Sci. (Med.), Director, R.M. Gorbacheva Research Institute, Head, Professor, B.V. Afanasyev Department of hematology, transfusion medicine and transplantation with the course of pediatric oncology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Alexander A. Skoromets — D. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Department of neurology, Pavlov University, Saint 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.

Цереброваскулярные, нейропротекторные и антиаритмические свойства анксиолитика афобазола

Р.С. Мирзоян¹, М.Г. Баласанян², А.В. Топчян², В.П. Акопян², Т.С. Ганьшина¹, Н.А. Хайлов^{1,3}, И.Н. Курдюмов¹, А.И. Турилова¹, Т.А. Антипова¹, В.А. Крайнева¹, С.Б. Середенин¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия;

²Ереванский государственный медицинский университет имени М. Гераци, Ереван, Армения;

³Курчатовский комплекс НБИКС-природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучение цереброваскулярных, нейропротекторных и антиаритмических свойств афобазола.

Материалы и методы. В рамках комплексного изучения влияния афобазола на кровоснабжение, морфологический и психоневрологический статус мозга крыс при различных экспериментальных патологических состояниях проведена регистрация мозгового кровообращения, изучение морфологии мозга, применение моделей локальной перманентной, глобальной преходящей ишемии, геморрагического поражения мозга, сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца, сердечных аритмий, оценка психоневрологического статуса, определение содержания ГАМК, глутаминовой кислоты, фактора роста нервов, белка теплового шока или стресс-белка HSP70.

Результаты. Афобазол улучшает кровоснабжение, ограничивает зону поражения, нормализует патоморфологические изменения мозговой ткани при локальном ишемическом поражении головного мозга и устраняет психоневрологические нарушения на моделях ишемического и геморрагического инсульта. Препарат увеличивает мозговое кровообращение при ишемическом и геморрагическом поражении мозга, инфаркте миокарда и, в значительной степени, при сочетанных нарушениях мозгового и коронарного кровообращения. Цереброваскулярные эффекты афобазола реализуются через ГАМК_A-ергическую систему сосудов мозга. Препарат обладает существенными антиаритмическими свойствами.

Выводы. Афобазол следует рассматривать не только как анксиолитический препарат, но и как средство с возможной клинической эффективностью при цереброваскулярных расстройствах с сопутствующими нарушениями коронарного кровообращения и сердечного ритма.

Ключевые слова: афобазол; мозговое кровообращение; морфология мозга; психоневрологический статус; антиаритмическая активность; бикикуллин; пикротоксин

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: 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова». E-mail: cerebropharm@mail.ru. Мирзоян Р.С.

Для цитирования: Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г., Топчян А.В., Акопян В.П., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А., Курдюмов И.Н., Турилова А.И., Антипова Т.А., Крайнева В.А., Середенин С.Б. Цереброваскулярные, нейропротекторные и антиаритмические свойства анксиолитика афобазола. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(3): 65–73.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.8>

Поступила 14.02.2022 / Принята в печать 21.02.2022 / Опубликовано 30.09.2022

The cerebrovascular, neuroprotective and antiarrhythmic properties of the anxiolytic fabomotizole

Ruben S. Mirzoyan¹, Marine G. Balasanyan², Hakop V. Topchyan², Vilen P. Hakobyan², Tamara S. Gan'shina¹, Nikita A. Khailov³, Il'ya N. Kurdyumov¹, Antonina I. Turilova¹, Tatyana A. Antipova¹, Valentina A. Krayneva¹, Sergey B. Seredenin¹

¹V.V. Zakusov State Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia;

²M. Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia;

³Kurchatov Complex of NBICS Nature-Like Technologies NBC «Kurchatov Institute», Moscow, Russia

Abstract

Aim. To examine the cerebrovascular, neuroprotective and antiarrhythmic properties of fabomotizole (brand name Afobazole).

Materials and methods. A comprehensive study of fabomotizole's effects on the blood supply, morphology and neuropsychology of the rat brain in various experimental disorders. We recorded cerebral blood flow and studied brain morphology in models of local permanent and global transient ischaemia, haemorrhagic brain damage, combined cerebrovascular and cardiovascular pathology, cardiac arrhythmias, and assessed the neuropsychological status. We measured the levels of GABA, glutamic acid, nerve growth factor, and heat shock protein (HSP70).

Results. Fabomotizole improves blood supply, limits the area of injury, normalizes pathological brain changes in localized cerebral ischaemia, and eliminates neuropsychological damage in models of ischaemic and haemorrhagic stroke. The drug increases cerebral blood flow in ischaemic and haemorrhagic stroke, myocardial infarction and, to a greater extent, in combined cerebrovascular and coronary disease. Fabomotizole acts through the cerebrovascular GABA_Aergic system, as well as having significant antiarrhythmic properties.

Conclusions. Fabomotizole should be considered not only as an anxiolytic, but also as a drug with potential clinical efficacy in cerebrovascular disease, with concomitant coronary disease and cardiac arrhythmias.

Keywords: fabomotizole; cerebral circulation; brain morphology; neuropsychological status; antiarrhythmic activity; bicuculline; picrotoxin

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: 125315, Russia, Moscow, Baltiyskaya str., 8. Ryazan State Medical University. E-mail: cerebropharm@mail.ru. Mirzoyan R.S.

For citation: Mirzoyan R.S., Balasanyan M.G., Topchyan H.V., Hakobyan V.P., Gan'shina T.S., Khailov N.A., Kurdyumov I.N., Turilova A.I., Antipova T.A., Krayneva V.A., Seredenin S.B. The cerebrovascular, neuroprotective and antiarrhythmic properties of the anxiolytic fabomotizole. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(3): 65–73. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.8>

Received 14.02.2022 / Accepted 21.02.2022 / Published 30.09.2022

Введение

Селективный небензодиазепиновый анксиолитик афобазол (5-этокси-2-[2-(морфолино)-этил-тио] бензимидазола дигидрохлорид), разработанный в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», широко применяется в медицинской практике для лечения тревожных состояний [1]. Установлено, что афобазол увеличивает содержание нейротрофинов BDNF и NGF в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22 [2] и препятствует снижению мозгового нейротрофического фактора BDNF, вызванному воздействием стресса. Эффект препарата выражен в большей степени у линии мышей BALB/c, характеризующихся более выраженной реакцией страха [3]. Выявлена способность афобазола замедлять прогрессирование нейронального повреждения на модели болезни Паркинсона с 6-гидроксидаминоном (6-OHDA) за счёт активации шаперона σ_1 -рецептора [4, 5]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* доказано участие активации σ_1 -рецептора и ингибирования регуляторного мелатонин-зависимого сайта NQO2 при развитии нейротропного и нейропротекторного действия афобазола [6].

Учитывая тесную взаимосвязь между психоневрологическими и цереброваскулярными расстройствами [7–12], а также на основании ключевой роли восстановления адекватного мозгового кровообращения при лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [13–17] проводилось комплексное изучение влияния афобазола на кровоснабжение, морфологический и психоневрологический статус мозга при различных экспериментальных патологических состояниях. Исследования проводились в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», а фрагмент по морфологическому изучению мозга выполнялся совместно с сотрудниками Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци. Использовались следующие модели: локальная перманентная ишемия головного мозга; глобальная преходящая ишемия головного мозга; геморрагическое поражение мозга; экспериментальный инфаркт миокарда; сочетанная сосудистая патология мозга и сердца; сердечные аритмии.

В статье обобщены результаты собственных исследований по изучению влияния афобазола на структуру головного

мозга и неврологический статус при локальной перманентной ишемии, на состояние мозгового кровообращения при цереброваскулярных расстройствах ишемической, геморрагической природы, инфаркте миокарда и сочетанной патологии мозгового и коронарного кровообращения, а также на деятельность сердца.

Нейропротекторная активность афобазола при локальной перманентной ишемии головного мозга

Модификация перманентной ишемии мозга, вызванная окклюзией средней мозговой артерии (СМА) у крыс по А. Тамуга и соавт. [18], была выполнена А.В. Топчяном в ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» [19]. Ранее было показано, что перевязка левой СМА вызывает значительное (на 85%) снижение кровотока в ипсилатеральной теменной области коры головного мозга с последующим развитием неврологического дефицита, амнезии и тревожности. Изучение динамики морфологических изменений тканей головного мозга как ипсилатеральной, так и симметричных зон контралатерального полушария головного мозга крыс показало, что локальная перманентная ишемия, вызванная окклюзией левой СМА, сопровождается билатеральными нарушениями мозгового кровотока, гипоксическими повреждениями нейроцитов коры с последующей их внутриклеточной регенерацией. Развиваются метаболические и структурные изменения не только нейроцитов коры, но и проводящих путей и синаптических терминалей [20].

Проведённые нами эксперименты позволили установить, что афобазол (5 мг/кг внутривентриально 2 раза в день в течение 6 дней), введённый после перевязки СМА, вызывает уменьшение зоны ишемии, которая ограничена небольшим участком P1g (зона пирамидальной коры). Правое (контралатеральное) полушарие по всем полям не отличается от такового у интактных крыс. В левом полушарии в зоне Cg1 по всем слоям коры выявляются гиперхромные и пикнотичные нейроциты. В полях Fl, Par1 и Par2 в V слое коры (слева) выявляются единичные пикнотичные нейроциты. Сосудистые сплетения боковых и III желудочков — без патологических изменений.

Более выраженный защитный эффект афобазола отмечается при применении препарата в течение 12 дней. Зона ишемии ещё более уменьшена в размерах в результате сформировавшегося глиального рубца. Сохраняются отёчность мягких мозговых оболочек и их инфильтрация лимфоцитами и нейрофилами. Часто инфильтрат приобретает характер периваскулярных муфт. Макрофагальная реакция практически отсутствует. Появляются толстостенные сосуды. Нейроциты, непосредственно примыкающие к рубцу, хорошо сохранены. В области рубца обнаруживаются единичные пикноморфные нейроциты. Как и в предыдущем сроке наблюдения, правое полушарие — без патологических изменений. В левом полушарии в поле Cg1 происходит полное восстановление структуры нейроцитов. Восстанавливается полностью структура всех слоёв коры в полях Fl, Par1 и Par2. Как и на 6-е сутки эксперимента, CPu — без патологических изменений.

Следовательно, результаты морфологического исследования по изучению влияния афобазола на структурные изменения в условиях локальной ишемии, вызванной окклюзией СМА, свидетельствуют о выраженном нейропротекторном эффекте препарата. В первую очередь следует отметить на фоне применения препарата хорошую сохранность CPu, т.е. стриопаллидарной системы, которая более всего страдала у крыс в условиях ишемии. Зона ишемического некроза коры оказывается чётко ограниченной (пенумбра практически отсутствует) и характеризуется ранней реперфузией. При применении препарата отмечается и хорошая сохранность нейроцитов: афобазол оказывает выраженное защитное воздействие на нейроциты базальных и гипоталамических ядер. Афобазол способствует также хорошей сохранности нейроцитов коры полей Cg1 и Cg2 контралатерального полушария. В симметричных полях коры ипсилатерального полушария в значительной степени уменьшается выраженность гипоксических повреждений нейроцитов. Обращает на себя внимание то, что афобазол способствует нормализации мозгового кровообращения в обоих полушариях, предотвращая расстройство мозгового кровообращения в виде дистонии, полнокровия и тромбоза мозговых сосудов. Афобазол устраняет и психоневрологические нарушения при локальной перманентной ишемии головного мозга [21, 22]. С этими морфологическими данными совпадают выводы из работы, выполненной с помощью электрокоагуляции СМА [23].

Цереброваскулярные и противоишемические эффекты афобазола

Для изучения цереброваскулярных свойств афобазола была использована регистрация кровотока в коре головного мозга крыс лазерным доплеровским флоуметром. Опыты показали, что препарат в дозе 5 мг/кг при внутривенном введении вызывает увеличение локального мозгового кровотока в среднем на $19,4 \pm 2,9\%$ длительностью 10–15 мин. На артериальное давление афобазол оказывает разнонаправленное действие, что указывает на отсутствие связи между увеличением мозгового кровотока и изменениями артериального давления. С целью выяснения роли ГАМКергической системы сосудов мозга в реализации цереброваскулярного и противоишемического действия цереброваскулярная активность препарата исследовалась на фоне действия бикикуллина и пикротоксина. Оказалось, что на фоне действия бикикуллина или пикротоксина цереброваскулярный эффект афобазола значимо осла-

бляется. Полученные данные указывают на важную роль ГАМК_A-рецепторов в механизме цереброваскулярного эффекта афобазола у интактных животных [24].

В следующей серии опытов было установлено, что афобазол (5 мг/кг внутривенно) в условиях глобальной проходящей ишемии вызывает более выраженное увеличение локального мозгового кровотока ($40,0 \pm 9,3\%$) и не оказывает однородного влияния на уровень артериального давления. Афобазол также существенно повышает выживаемость крыс в условиях ишемии, вызванной перевязкой общих сонных артерий [24].

Изучение влияния афобазола на состояние свободнорадикального окисления и активность антиоксидантного фермента — каталазы в коре головного мозга и стриатуме в условиях глобальной проходящей ишемии головного мозга показало, что афобазол повышает устойчивость мембранных структур нейронов коры и стриатума к свободнорадикальным процессам после ишемии. Вместе с тем препарат в этих условиях увеличивает активность фермента антиоксидантной защиты — каталазы в коре по сравнению с ишемией, что, по-видимому, является одним из механизмов защитного эффекта афобазола при ишемическом повреждении мозга [24].

Далее исследовали влияние афобазола на содержание фактора роста нервов (NGF) и белка теплового шока или на синтез индуцибельной изоформы стресс-белка HSP70 в гиппокампе и стриатуме головного мозга крыс при глобальной проходящей ишемии. Как известно, при ишемическом повреждении мозга HSP70 и NGF защищают от гибели нейроны и астроциты, содействуют восстановлению повреждённых белков [25, 26]. Афобазол (5 мг/кг внутривенно) препятствует чрезмерному синтезу индуцибельной изоформы HSP70 в стриатуме и гиппокампе мозга крыс и увеличивает содержание NGF в гиппокампе [27].

В специальной серии экспериментов было изучено влияние афобазола на содержание нейромедиаторных аминокислот в мозговой ткани в условиях глобальной проходящей ишемии головного мозга. В стриатуме крыс, подвергнутых глобальной проходящей ишемии, наблюдается достоверное увеличение содержания глутаминовой кислоты и уменьшение ГАМК, тогда как афобазол (10 мг/кг внутривенно), который вводили через 40 мин после ишемии, снижает содержание глутаминовой кислоты и, напротив, повышает уровень ГАМК до контрольных величин [28].

Таким образом, результаты проведённого исследования указывают на способность афобазола избирательно усиливать кровоснабжение ишемизированного мозга, восстанавливать баланс нейромедиаторных аминокислот (глутаминовой кислоты и ГАМК) в стриатуме и повышать устойчивость мембранных структур ткани мозга к свободнорадикальным процессам, нарушенным ишемическим поражением, препятствовать чрезмерному синтезу индуцибельной изоформы HSP70 в стриатуме и гиппокампе и увеличивать содержание NGF в гиппокампе.

Влияние афобазола на мозговое кровообращение, неврологический статус, обучаемость и память крыс в условиях геморрагического поражения головного мозга

Несмотря на существенные различия в этиологии и патогенезе ишемической и геморрагической разновидности

инсульта, общим для них является различная по локализации и степени недостаточность мозгового кровообращения. Кроме того, при ишемическом инсульте часто наблюдается геморрагическая трансформация, когда в результате нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера область инфаркта мозга пропитывается компонентами крови [29, 30]. Геморрагическая трансформация является также основным осложнением реперфузионных методов (тромболиза и тромбэктомии) лечения пациентов с острым ишемическим инсультом [31].

Эксперименты проводили на модели интрацеребральной геморрагии у наркотизированных крыс, предложенной А.Н. Макаренко, которая, по данным морфологических исследований, максимально приближена к клиническим проявлениям острого цереброваскулярного заболевания у человека [32].

Ранее показано, геморрагическое поражение внутренней капсулы мозга у крыс под общей анестезией (хлоралгидрат 400 мг/кг внутривенно) вызывает значительное снижение уровня мозгового кровотока в коре головного мозга крыс как в ипсилатеральном полушарии, так и в зоне контралатерального полушария, симметричной повреждению. Уровень локального мозгового кровотока начинает снижаться сразу же после развития геморрагического инсульта — на $30,0 \pm 6,6\%$ через 30 мин, на $40,0 \pm 5,5\%$ через 1,5–2,0 ч наблюдения [33]. В условиях указанного геморрагического поражения мозга отмечается выраженный неврологический дефицит, нарушение координации движений, ослабление мышечного тонуса, процессов обучения и памяти [34].

Проведённые эксперименты показали, что афобазол (10 мг/кг внутривенно), введённый через 30 мин после геморрагического поражения мозга, вызывает увеличение мозгового кровотока на $36,0 \pm 5,7\%$ [35]. На этой же модели инсульта афобазол (0,1 и 1,0 мг/кг внутривенно) при применении после оперативного вмешательства (6 ч и 2 раза в день в течение 14 дней) значительно улучшает показатели неврологического статуса по шкале McGrow, повышает мышечный тонус, координацию движений, улучшает память и воспроизведение условного рефлекса пассивного избегания [34].

Анализ механизма цереброваскулярного эффекта препарата в условиях геморрагического поражения мозга, когда сосудорасширяющий эффект препарата выражен в большей степени, чем у интактных крыс, показал, что афобазол на фоне действия бикикуллина не оказывает влияния на мозговое кровообращение [35]. Следовательно, и в условиях геморрагического поражения мозга афобазол воздействует на ГАМК_A-ергические механизмы регуляции мозгового кровообращения.

Влияние афобазола на мозговое кровообращение в условиях инфаркта миокарда и сочетанной сосудистой патологии головного мозга и сердца

В соответствии с взаимосвязью между центральной нервной и сердечно-сосудистой системами организма, а также актуальностью проблемы фармакологической коррекции сосудистых заболеваний сердца необходимо также располагать сведениями о влиянии фармакологических веществ на мозговое кровообращение не только при сосудистой па-

тологии мозга, но и при нарушениях коронарного кровообращения. Поэтому мы исследовали влияние афобазола на мозговое кровообращение в условиях экспериментального инфаркта миокарда.

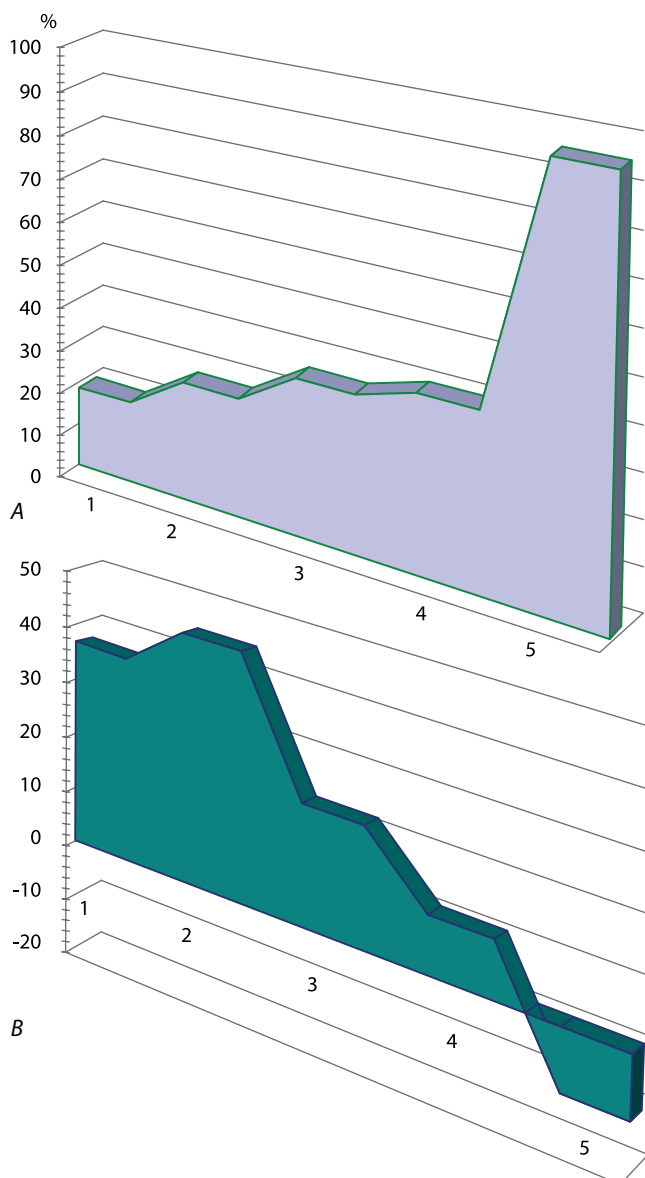
Экспериментальный инфаркт миокарда вызывали у крыс перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии по I.M. Seropian и соавт. [36]. Через 3 суток после операции животных наркотизировали (уретан, 1,3 г/кг внутривенно) и с помощью компьютерного электрокардиографа «Полиспектр-8/В» регистрировали ЭКГ. В эксперименты по изучению влияния препарата на мозговое кровообращение брали только тех крыс, у которых в I или II стандартных отведениях ЭКГ наблюдался глубокий зубец Q или комплекс QS. Наличие некротического повреждения миокарда при экспериментальном инфаркте миокарда, вызванном перевязкой передней нисходящей ветви левой коронарной артерии, было подтверждено гистологическими и биохимическими методами исследования. Гистологическое изучение на 3-и сутки после окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии, наряду с признаками некротического повреждения миокарда на ЭКГ, показало выраженный некроз кардиомиоцитов в виде одного крупного очага с чёткими границами. Выявлено также увеличение в 2,8 раза общей активности сывороточной лактатдегидрогеназы у крыс с развившимся экспериментальным инфарктом миокарда по сравнению с интактными животными [37].

Эксперименты, проведённые на крысах с экспериментальным инфарктом миокарда, показали, что афобазол в этой ситуации, начиная с 20-й минуты, увеличивает локальный мозговой кровоток у животных в среднем на 27,7% (60 мин). Артериальное давление при этом снижается в среднем на 16,3%.

Далее было изучено влияние афобазола на мозговое кровообращение при сочетанных нарушениях коронарного и мозгового кровообращения, когда через 3 суток после перевязки левой коронарной артерии крыс с характерными нарушениями ЭКГ подвергали глобальной преходящей ишемии мозга.

Сочетанная сосудистая патология мозга и сердца, являясь осложнением инсульта или инфаркта миокарда, представляет собой наибольшую угрозу для жизни пациентов, т.к. отличается наиболее высокой степенью смертности по сравнению с отдельными видами сосудистых поражений этих органов [38–41]. Поэтому нами ранее было предложено проводить изучение влияния фармакологических веществ на церебральную гемодинамику не только в условиях ишемической или геморрагической моделей расстройств мозгового кровообращения, но и при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца [42]. Было также установлено, что блокатор медленных кальциевых каналов нимодипин, который расширяет сосуды мозга в условиях ишемии и применяется для предотвращения спазмов сосудов мозга при геморрагическом поражении мозга и хирургических вмешательствах, не увеличивает мозговое кровообращение при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца [42].

Проведённое изучение влияния афобазола (5 мг/кг внутривенно) на мозговое кровообращение в условиях сочетанного нарушения коронарного и мозгового кровообращения позволило выявить, что препарат увеличивает локальный мозговой кровоток на 95,5% ($p < 0,05$), т.е. в значительно боль-



Влияние афобазола (А) и нимодипина (В) на изменения (%) локального мозгового кровотока у intactных крыс (1), при экспериментальном инфаркте (2), геморрагическом поражении головного мозга (3), глобальной преходящей ишемии головного мозга (4), сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца (5).

The effect of fabomotizole (A) and nimodipine (B) on changes (%) in localized cerebral blood flow in intact rats (1), in experimental myocardial infarction (2), haemorrhagic stroke (3), transient global cerebral ischaemia (4), and combined cerebrovascular and cardiovascular disease (5).

шей степени, чем в условиях ишемического, геморрагического поражений мозга, а также на фоне инфаркта миокарда [43].

Поэтому следовало изучить роль ГАМКергической системы в механизме цереброваскулярного эффекта афобазола и в этих условиях. Оказалось, что на фоне действия биккуллина или пикротоксина афобазол не вызывает увеличения мозгового кровотока у животных в условиях сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. Следовательно, и в этих условиях цереброваскулярный эффект афобазола реализуется через ГАМК_A-рецепторы сосудов мозга [43].

Таким образом, афобазол усиливает кровоснабжение мозга по возрастающей: intactные крысы, животные, перенёвшие экспериментальный инфаркт миокарда, геморрагическое поражение мозга, преходящую глобальную ишемию мозга и сочетанную сосудистую патологию мозга и сердца (рисунок, А). Другая последовательность наблюдается при изучении цереброваскулярной активности нимодипина, когда при наиболее тяжёлой форме патологии — сочетанной сосудистой — препарат не только не улучшает, но уменьшает мозговое кровообращение (рисунок, В).

Антиаритмические свойства афобазола

Учитывая цереброваскулярную эффективность афобазола при сосудистой патологии мозга и сердца, а также взаимосвязь между цереброваскулярными расстройствами и нарушениями функции сердца [44–48] были изучены антиаритмические свойства препарата.

Изучение антиаритмических свойств афобазола проводили в лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств Научно-исследовательского института фармакологии на нелинейных бодрствующих крысах-самцах по стандартным методическим приёмам [49]. ЛД₅₀ афобазола при внутривенном введении составляет 201,9 мг/кг.

Изучение антиаритмической активности афобазола на модели хлоридкальциевой аритмии показало, что препарат в дозе 5 мг/кг за 1–2 мин до введения хлорида кальция предупреждает развитие аритмии и гибель животного от фибрилляции желудочков. ЭД₅₀ афобазола составляет 5,6 (4,23–6,97) мг/кг. Антиаритмический индекс (ЛД₅₀/ЭД₅₀) у афобазола — 36, тогда как у лидокаина и верапамила — 15 и 4,6 соответственно. Защитное действие на данной модели аритмий проявляют соединения, относящиеся к I и IV классам антиаритмических препаратов по классификации E.M. Vaughan Williams [50].

На модели аконитиновой аритмии афобазол проявляет антиаритмическую активность в дозах 0,2, 0,4 и 0,8 мг/кг, а его ЭД₅₀ составляет 0,52 мг/кг. Было установлено, что афобазол характеризуется высоким антиаритмическим индексом (ЛД₅₀/ЭД₅₀), который составляет 338 и по этому показателю значительно превосходит эталонные препараты I класса: лидокаин (5), новокаинамид (2,7) и этмозин (58). Как известно, вещества, проявляющие высокую активность на модели аконитиновой аритмии, относят к I классу антиаритмического действия [50].

Следовательно, афобазол обладает свойствами антиаритмических препаратов I и IV классов [51].

Заключение

Анализ проведённых исследований позволил установить, что афобазол в условиях различных патологических состояний организма проявляет значимые цереброваскулярные, нейропротекторные и антиаритмические свойства. На модели локальной перманентной ишемии мозга, вызванной окклюзией СМА, препарат улучшает мозговое кровообращение, ограничивает зону поражения, нормализует патоморфологические изменения мозговой ткани и устраняет психоневрологические нарушения.

В условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга афобазол увеличивает мозговое кровообращение и восстанавливает нарушенный в результате ишемического поражения баланс нейромедиаторных аминокислот (глутаминовой кислоты и ГАМК) в стриатуме, а также повышает устойчивость мембранных структур ткани мозга к свободнорадикальным процессам. Препарат препятствует также чрезмерному синтезу индуцибельной изоформы HSP70 в стриатуме и гиппокампе и увеличивает содержание NGF в гиппокампе.

При геморрагическом поражении мозга афобазол усиливает кровоснабжение мозга и препятствует развитию неврологического дефицита, нарушений координации движений, ослаблению мышечного тонуса, а также расстройств процессов обучения и памяти.

Афобазол проявляет также существенные антиаритмические свойства на хлоридкальциевой и аконитиновой моделях нарушений сердечного ритма. Что касается механизма его антиаритмического эффекта, то отсутствие достоверных сведений о способности афобазола оказывать непосредственное влияние на кардиомиоциты позволяет высказать предположение о том, что обнаруженный антиаритмический эффект может быть обусловлен воздействием препарата на центральную нервную систему.

Неожиданные результаты были получены в процессе интенсивного изучения цереброваскулярной активности афобазола в условиях ишемического и геморрагических поражений мозга, экспериментального инфаркта миокарда и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. Препарат, улучшая в одинаковой степени мозговое кровообращение при моделировании глобальной преходящей ишемии и геморрагического поражения мозга, а также инфаркта миокарда, вызывает наиболее значительное усиление кровоснабжения мозга при более тяжёлой форме патологии — сочетанной сосудистой патологии головного мозга и сердца. Цереброваскулярный эффект афобазола кардинально отличается от известного цереброваскулярного препарата нимодипина, который, в отличие от афобазола, лишается позитивной цереброваскулярной активности при наиболее тяжёлой форме сосудистой патологии — сочетанных нарушениях мозгового и коронарного кровообращения.

Анализ цереброваскулярного эффекта афобазола в опытах на интактных животных, а также при геморрагическом поражении мозга и в условиях сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца позволил установить, что препарат воздействует на ГАМК_A-ергическую систему сосудов мозга, т.к. его действие устраняется на фоне действия бикикуллина или пикротоксина. Отсутствие, в отличие от афобазола, сосудорасширяющей активности у нимодипина при сосудистой патологии мозга и сердца указывает на большую значимость ГАМК_A-ергической системы сосудов мозга в регуляции мозгового кровообращения по сравнению с медленными кальциевыми каналами. Действительно, расширение сосудов мозга под влиянием нимодипина не блокируется антагонистами ГАМК_A-рецепторов, и препарат не вступает во взаимодействие с ГАМК_A-рецепторами [52].

Согласно нашим представлениям ГАМК оказывает многогранное влияние на кровоснабжение головного мозга, которое условно можно разделить на три контура [53]. Первый — в условиях неповреждённого интактного мозга ГАМК уве-

личивает кровоснабжение мозга, оказывая депримирующее влияние на центральные структуры аднергической регуляции мозгового кровообращения. Ишемия мозга блокирует аднергическую регуляцию мозгового кровообращения. В условиях ишемического поражения мозга ГАМК в качестве нейромедиатора и в системе интернейронов (нейронально-сосудистой единицы) обеспечивает баланс между тормозными и возбуждающими процессами в ЦНС — это второй контур. Нейронально-сосудистую единицу, которая осуществляет локальную регуляцию тонуса сосудов мозга и обеспечивает адекватное функциональному состоянию нейронов кровоснабжение, повторно открыли E. Namel и соавт. [54–56]. Стимуляция ГАМК-ергических интернейронов коры головного мозга вызывает увеличение локального мозгового кровотока, реализуемое через ГАМК_A-рецепторы. Наконец, ГАМК за счёт наличия в церебральных сосудах ненейрональной глутамат-декарбокксилазы [57] и ГАМК-трансаминазы [58] осуществляет локальную ненейрональную регуляцию мозгового кровообращения — это третий контур.

Как отмечалось при описании нейротропных свойств афобазола, препарат активирует σ_1 -рецептор и ингибирует регуляторный мелатонин-зависимый сайт хиноноксидоредуктазы (NQO2). Поэтому необходимо было выяснить, какую роль играют эти свойства афобазола в реализации его цереброваскулярных эффектов. Что касается роли эпифизарного гормона, то ранее нами было показано, что мелатонин в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга обладает избирательной и выраженной цереброваскулярной активностью, который реализуется через ГАМК_A-ергическую систему сосудов мозга, т.к. бикикуллин устраняет этот эффект [59].

σ_1 -Рецептор, по современным представлениям, является белком-шапероном, который обеспечивает связь между эндоплазматическим ретикуломом и митохондриями, участвует в контроле качества белков, в регуляции ионных каналов, в метаболизме липидов и функционировании митохондрий [60–62]. Лиганд σ_1 -рецептора — 4-фенил-1-(4-фенилбутил) пиперидина при преходящей локальной ишемии головного мозга проявляет нейропротекторную активность [63]. Агонисты σ_1 -рецепторов демонстрируют эффективность при нейродегенеративных расстройствах [64–67], нарушениях когнитивных процессов [68–71], эпилепсии [72, 73], депрессивных состояний [74] и сердечной дисфункции [75].

Имеются также указания на взаимодействие σ_1 -рецепторов с ГАМК_A-рецепторами [76–79].

В соответствии с вышеизложенным можно допустить, что как σ_1 -рецептор–шаперонная система, так и мелатонин-зависимый сайт оказывают модулирующее воздействие на ГАМК_A-рецепторную систему сосудов мозга, поскольку последняя участвует в непосредственной регуляции тонуса мозговых сосудов и её включение блокирует цереброваскулярные эффекты афобазола.

Совокупность выявленных у афобазола цереброваскулярных нейропротекторных и антиаритмических свойств позволяет рекомендовать его клиническое изучение при раздельных и сочетанных сосудистых патологических состояниях головного мозга и сердца с сопутствующими нарушениями сердечного ритма.

Список источников / References

1. Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009; 72(1): 3–11. Seredenin S.B., Voronin M.V. Neuroreceptor mechanisms involved in the action of afobazole. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009; 72(1): 3–11. (In Russ.)
2. Антипова Т.А., Сапожникова Д.С., Бахтина Л.Ю., Середенин С.Б. Селективный анксиолитик афобазол увеличивает содержание BDNF и NGF в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009; 72(1): 12–14. Antipova T.A., Sapozhnikova D.S., Bakhtina L.Yu., Seredenin S.B. Selective anxiolytic afobazole increases the content of BDNF and NGF in the culture of hippocampal HT-22 life neurons. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009; 72(1): 12–14. (In Russ.)
3. Середенин С.Б., Мелкумян Д.С., Вальдман Е.А. и др. Влияние афобазола на содержание BDNF в структурах мозга инбредных мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; 69(3): 3–6. Seredenin S.B., Melkumyan D.S., Val'dman E.A., et al. Effect of afobazole on the BDNF content in brain structures of inbred mice with different phenotypes of emotional stress reaction. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; 69(3): 3–6. (In Russ.)
4. Voronin M.V., Kadnikov I.A., Voronkov D.N., Seredenin S.B. Chaperone Sigma1R mediates the neuroprotective action of afobazole in the 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 17020. DOI: 10.1038/s41598-019-53413-w
5. Kadnikov I.A., Verbovaya E.R., Voronkov D.N. et al. Deferred administration of afobazole induces Sigma1R-dependent restoration of striatal dopamine content in a mouse model of Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(20): 7620. DOI: 10.3390/ijms21207620
6. Воронин М.В., Кадников И.А., Абрамова Е.В. Молекулярные механизмы нейротропного действия афобазола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021; 84(2): 15–22. Voronin M.V., Kadnikov I.A., Abramova E.V. Molecular mechanisms of afobazole neurotropic action. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021; 84(2): 15–22. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-15-22
7. de la Torre J.C. Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 32(3): 553–567. DOI: 10.3233/JAD-2012-120793
8. Neumann J.T., Cohan C.H., Dave K.R. et al. Global cerebral ischemia: synaptic and cognitive dysfunction. *Curr. Drug Targets.* 2013; 14(1): 20–35. DOI: 10.2174/138945013804806514
9. Duncombe J., Kitamura A., Hase Y. et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clin. Sci. (Lond)*. 2017; 131(19): 2451–2468. DOI: 10.1042/CS20160727
10. Smith E.E., Cieslak A., Barber P. et al. Therapeutic strategies and drug development for vascular cognitive impairment. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6(5): e005568. DOI: 10.1161/JAHA.117.005568
11. Aires A., Andrade A., Azevedo E. et al. Neurovascular coupling impairment in heart failure with reduction ejection fraction. *Brain Sci.* 2020; 10(10): 714. DOI: 10.3390/brainsci10100714
12. Ovsenik A., Podbregar M., Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure. *Brain Behav.* 2021; 11(6): e02176. DOI: 10.1002/brb3.2176
13. Park J. (ed.). Acute ischemic stroke. acute ischemic stroke medical, endovascular, and surgical techniques. Springer; 2017. 270 p.
14. Пирадов М.А., Танащян М.М., Максимова М.Ю. (ред.) Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. М.; 2018; 360 с. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. (eds.) Stroke: modern diagnostic and treatment technologies. Moscow; 2018. 360 p. (In Russ.)
15. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Ким Г.А. и др. Трансляционный потенциал экспериментальной фармакологии цереброваскулярных расстройств. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019; 13(3): 34–40. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Kim G.A. et al. The translational potential of experimental pharmacology for cerebrovascular disorders. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019; 13(3): 34–40. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.5
16. Shafie M., Yu W. Recanalization therapy for acute ischemic stroke with large vessel occlusion: where we are and what comes next? *Transl. Stroke Res.* 2021; 12(3): 369–381. DOI: 10.1007/s12975-020-00879-w
17. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 143(8): e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950
18. Tamura A., Graham D.I., McCulloch J., Teasdale G.M. Focal cerebral ischemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1981; 1(1): 53–60. DOI: 10.1038/jcbfm.1981.6
19. Топчян А.В., Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г. Локальная ишемия мозга крысы, вызванная перевязкой средней мозговой артерии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1996; 59(5): 62–64. Topchian A.V., Mirzoyan R.S., Balasanyan M.G. Local cerebral ischemia in rats induced by ligation of the middle cerebral artery. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1996; 59(5): 62–64. (In Russ.)
20. Мирзоян Р.С., Топчян А.В., Канаан А.С., Баласанян М.Г. Влияние нимодипина на локальное ишемическое поражение мозга. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1998; (11): 46–51. Mirzoyan R.S., Topchian A.V., Kana'an A.S., Balasanyan M.G. The effect of nimodipine on a local ischemic brain lesion. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.* 1998; (11): 46–51. (In Russ.)
21. Баласанян М.Г. Изучение роли оксида азота в механизмах нейропротекторного и анксиолитического действия афобазола в сравнительном аспекте. Автореф. дис. ... докт. мед. докторской диссертации. Ереван; 2003. Balasanyan M.G. Study of the role of nitric oxide in the mechanisms of neuroprotective and anxiolytic action of afobazole in a comparative aspect. Abstract ... dis. D. Sci. (Med.). Yerevan; 2003. (In Russ.)
22. Баласанян М.Г., Канаан А.С., Топчян А.В., Акопян В.П. Нейропротекторная способность афобазола в защите ишемизированного мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021; 84(2): 23–27. Balasanyan M.G., Kana'an A.S., Topchian A.V., Akopyan V.P. Neuroprotective activity of afobazole in ischemized brain. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021; 84(2): 23–27. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-23-27
23. Середенин С.Б., Поварова О.В., Медведев О.С. и др. Доказательство нейропротекторных свойств афобазола на экспериментальной модели фокальной ишемии головного мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; 69(4): 3–5. Seredenin S.B., Povarova O.V., Medvedev O.S., et al. Evidence of the neuroprotective properties of afobazole in an experimental model of focal cerebral ischemia. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; 69(4): 3–5. (In Russ.)
24. Силкина И.В., Ганьшина Т.С., Середенин С.Б., Мирзоян Р.С. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного и нейропротекторного эффектов афобазола и пикамилон. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2005; 68(1): 20–24. Silkina I.V., Ganshina T.S., Seredenin S.B., Mirzoyan R.S. GABA-ergic mechanism of cerebrovascular and neuroprotective effects of afobazole and picamilon. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2005; 68(1): 20–24. (In Russ.)
25. Kim J.Y., Kim J.W., Yenari M.A. Heat shock protein signaling in brain ischemia and injury. *Neurosci. Lett.* 2020; 715: 134642. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134642
26. Yang J., Wu S., Hou L. et al. Therapeutic effects of simultaneous delivery of nerve growth factor mRNA and protein via exosomes on cerebral ischemia. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 2020; 21: 512–522. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.06.013
27. Курдюмов И.Н. Цереброваскулярные эффекты ГАМК-ергических веществ в условиях геморригического и ишемического поражений мозга. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2009. Kurdyumov I.N. Cerebrovascular effects of GABA-ergic substances in conditions of hemorrhagic and ischemic brain lesions. Abstract dis. ... Cand. Sci. (Biol.). Moscow; 2009. (In Russ.)
28. Байкова В.С., Кадников И.А., Воронин М.В. и др. Влияние афобазола на содержание нейромедиаторных аминокислот в стриатуме крыс при глобальной проходящей ишемии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 151(5): 526–529. Baykova V.S., Kadnikov I.A., Voronin M.V., Ganshina T.S., Gnezdilova A.V., Gorbunov A.A., Mirzoyan R.S., Seredenin S.B. Effect of afobazole on the content of neurotransmitter amino acids in the striatum in global transient ischemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2011; 151(5): 526–529. (In Russ.)
29. Lindley R.L., Wardlaw J.M., Sandercock P.A. et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2004; 13(6): 235–246. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.03.003
30. Andrade J.B.C., Mohr J.P., Lima F.O. et al. Predictors of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke based on the experts' opinion. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2020; 78(7): 390–396. DOI: 10.1590/0004-282x20200008
31. Venditti L., Chassini O., Ancelet C. et al. Pre-procedural predictive factors of symptomatic intracranial hemorrhage after thrombectomy in stroke. *J. Neurol.* 2021; 268(5): 1867–1875. DOI: 10.1007/s00415-020-10364-x

32. Макаренко А.Н., Косицын Н.С., Пасикова Н.В., Свинов М.М. Метод моделирования локального кровоизлияния в различных структурах головного мозга у экспериментальных животных. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2002; 52(6): 765–768.
33. Mirzoyan N.R., Gan'shina T.S., Kurdyumov I.N., Bero P.S. Влияние противоишемической комбинации и нимодипина на кровоснабжение мозга крыс в условиях модели геморрагического инсульта. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008; 71(2): 17–20.
34. Seredenin S.B., Kraineva V.A. Neuroprotective effects of afobazole on a hemorrhagic stroke model. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009; 72(1): 24–28.
35. Gan'shina T.S., Kurdyumov I.N., Turilova A.I. et al. Afobazole effect on cerebral circulation under hemorrhagic stroke model conditions. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009; 72(6): 18–21. (In Russ.)
36. Seropian I.M., Gonzales G.E. In: A. Rigalli, V.E. Di Loreto (eds.) Experimental surgical models in the laboratory rat. *Boca Raton. London. New York*; 2009: 201–204.
37. Лебедева М.А., Медведева, Мирзоян Р.С. и др. Интегральная оценка сдвигов в сыровоточном гомеостазе при экспериментальном инфаркте миокарда. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 57(4): 35–40.
38. Gunnoo T., Hasan N., Khan M.S. et al. Quantifying the risk of heart disease following acute ischaemic stroke: a meta-analysis of over 50,000 participants. *BMJ Open*. 2016; 6(1): e009535. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009535
39. Bhatia R., Sharma G., Patel C. et al. Coronary artery disease in patients with ischemic stroke and TIA. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2019; 28(12): 104400. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104400
40. Albaeni A., Harris C.M., Nasser H. et al. In-Hospital acute ischemic stroke following ST-elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc*. 2020; 31: 100684. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100684
41. Aggarwal G., Patlolla S.H., Aggarwal S. et al. Temporal trends, predictors, and outcomes of acute ischemic stroke in acute myocardial infarction in the United States. *J. Am. Heart Assoc*. 2021; 10(2): e017693. DOI: 10.1161/JAHA.120.017693
42. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А. и др. Цереброваскулярная фармакология раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014; 77(3): 3–8.
43. Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Khaylov N.A. et al. Cerebrovascular pharmacology of separate and combined vascular pathology of brain and heart. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014; 77(3): 3–8. (In Russ.)
44. Eckardt M., Gerlach L., Welter F.L. Prolongation of the frequency-corrected QT dispersion following cerebral strokes with involvement of the insula of Reil. *Eur. Neurol*. 1999; 42(4): 190–193. DOI: 10.1159/00008105
45. Lederman Y.S., Balucani C., Lazar J. et al. Relationship between QT interval dispersion in acute stroke and stroke prognosis: a systematic review. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2014; 23(10): 2467–2478. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.06.004
46. Emektar E., Çorbacioğlu Ş.K., Korucu O. et al. The evaluation of a new marker of transmural repolarization parameters in ischemic stroke patients; T peak-T end (T p-e), T p-e/QTc. *Acta Neurol. Belg*. 2017; 117(2): 461–467. DOI: 10.1007/s13760-017-0744-4
47. Danese A., Cappellari M., Pancheri E. et al. The dispersion of myocardial repolarization in ischemic stroke and intracranial hemorrhage. *J. Electrocardiol*. 2018; 51(4): 691–695. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2018.05.007
48. Lian H., Xu X., Shen X. et al. Early prediction of cerebral-cardiac syndrome after ischemic stroke: the PANSCAN scale. *BMC Neurol*. 2020; 20(1): 272. DOI: 10.1186/s12883-020-01833-x
49. Galenko-Yaroshevsky P.A., Kaverina N.V., Kamkin A.G. et al. Методические рекомендации по доклиническому изучению антиаритмических лекарственных средств. В кн.: А.Н. Миронов (ред.) Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.; 2012; 1: 385–416.
50. Vaughan Williams E.M. In: L. Szekeres (ed.) Pharmacology of antiarrhythmic agents. Oxford; 1981: 125–150.
51. Турилова А.И., Можая Т.Я. Антиаритмические свойства афобазола и других производных 2-меркаптобензимидазола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010; 73(5): 8–11.
52. Kim G.A., Gan'shina T.S., Vasil'eva E. V. et al. GABAA receptor mechanism of anti-ischemic cerebrovascular effect of S-amlodipine nicotinate. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017; 80(5): 7–10. (In Russ.)
53. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. Фармакология цереброваскулярных заболеваний и мигрени (сходство и различия). М.; 2022. 370 с.
54. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J. Appl. Physiol*. 1985. 2006; 100(3): 1059–1064. DOI: 10.1152/jappphysiol.00954.2005
55. Kocharyan A., Fernandes P., Tong X.K. et al. Specific subtypes of cortical GABA interneurons contribute to the neurovascular coupling response to basal forebrain stimulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2008; 28(2): 221–231. DOI: 10.1038/sj.cbfm.9600558
56. Lecrux C., Hamel E. The neurovascular unit in brain function and disease. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2011; 203(1): 47–59. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2011.02256.x
57. Hamel E., Krause D.N., Roberts E. Characterization of glutamic acid decarboxylase activity in cerebral blood vessels. *J. Neurochem*. 1982; 39(3): 842–849. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1982.tb07969.x
58. Мирзоян С.А. Нейрохимический контроль мозгового кровообращения. Фармакология и токсикология. 1983; 46(4): 5–15.
59. Maslennikov D.V., Ganshina T.S., Oleinikova O.N. et al. GABAergic mechanism of cerebrovascular effect of melatonin. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012; 75(4): 13–16. (In Russ.)
60. Chu U.B., Ruoho A.E. Biochemical pharmacology of the sigma-1 receptor. *Mol. Pharmacol*. 2016; 89(1): 142–153. DOI: 10.1124/mol.115.101170
61. Morales-Lázaro S.L., González-Ramírez R., Rosenbaum T. Molecular interplay between the sigma-1 receptor, steroids, and ion channels. *Front. Pharmacol*. 2019; 10: 419. DOI: 10.3389/fphar.2019.00419
62. Aishwarya R., Abdullah C.S., Morshed M. et al. Sigmar1's molecular, cellular, and biological functions in regulating cellular pathophysiology. *Front. Physiol*. 2021; 12: 705575. DOI: 10.3389/fphys.2021.705575
63. Goyagi T., Bhardwaj A., Koehler R.C. et al. Potent sigma 1-receptor ligand 4-phenyl-1-(4-phenylbutyl) piperidine provides ischemic neuroprotection without altering dopamine accumulation in vivo in rats. *Anesth. Analg*. 2003; 96(2): 532–538. DOI: 10.1097/0000539-200302000-00043
64. Luedtke R.R., Perez E., Yang S.H. et al. Neuroprotective effects of high affinity sigma-1 receptor selective compounds. *Brain Res*. 2012; 1441: 17–26. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.12.047
65. Penke B., Fulop L., Szucs M., Frecska E. The role of sigma-1 receptor, an intracellular chaperone in neurodegenerative diseases. *Curr. Neuropharmacol*. 2018; 16(1): 97–116. DOI: 10.2174/1570159X15666170529104323
66. Ryskamp D.A., Korban S., Zhemkov V. et al. Neuronal sigma-1 receptors: signaling functions and protective roles in neurodegenerative diseases. *Front. Neurosci*. 2019; 13: 862. DOI: 10.3389/fnins.2019.00862

67. Pellavio G., Rossino G., Gastaldi G. et al. Sigma-1 receptor agonists acting on aquaporin-mediated H₂O₂ permeability: new tools for counteracting oxidative stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(18): 9790. DOI: 10.3390/ijms22189790
68. Xu Q., Ji X.F., Chi T.Y. et al. Sigma 1 receptor activation regulates brain-derived neurotrophic factor through NR2A-CaMKIV-TORC1 pathway to rescue the impairment of learning and memory induced by brain ischaemia/reperfusion. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015; 232(10): 1779–1791. DOI: 10.1007/s00213-014-3809-6
69. Xu Q., Ji X.F., Chi T.Y. et al. Sigma-1 receptor in brain ischemia/reperfusion: Possible role in the NR2A-induced pathway to regulate brain-derived neurotrophic factor. *J. Neurol. Sci.* 2017; 376: 166–175. DOI: 10.1016/j.jns.2017.03.027
70. Liu D.Y., Chi T.Y., Ji X.F. et al. Sigma-1 receptor activation alleviates blood-brain barrier dysfunction in vascular dementia mice. *Exp. Neurol.* 2018; 308: 90–99. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.07.002
71. Salaciak K., Pytka K. Revisiting the sigma-1 receptor as a biological target to treat affective and cognitive disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021; 132: 1114–1136. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.037
72. Martin P., Reeder T., Sourbron J. et al. An emerging role for sigma-1 receptors in the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(16): 8416. DOI: 10.3390/ijms22168416
73. Vavars E., Zvejniece V., Stelfa G. et al. Genetic inactivation of the sigma-1 chaperone protein results in decreased expression of the R2 subunit of the GABA-B

- receptor and increased susceptibility to seizures. *Neurobiol. Dis.* 2021; 150: 105244. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105244
74. Voronin M.V., Vakhitova Y.V., Seredenin S.B. Chaperone sigma1r and antidepressant effect. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(19): 7088. DOI: 10.3390/ijms21197088
75. Shinoda Y., Tagashira H., Bhuiyan M.S. et al. Corticosteroids mediate heart failure-induced depression through reduced σ 1-receptor expression. *PLoS One.* 2016; 11(10): e0163992. DOI: 10.1371/journal.pone.0163992
76. Yoon S.Y., Roh D.H., Seo H.S. et al. Intrathecal injection of the neurosteroid, DHEAS, produces mechanical allodynia in mice: involvement of spinal sigma-1 and GABA receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 157(4): 666–673. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00197.x
77. Ago Y, Hasebe S, Hiramatsu N. et al. Involvement of GABAA receptors in 5-HT1A and σ 1 receptor synergism on prefrontal dopaminergic transmission under circulating neurosteroid deficiency. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016; 233(17): 3125–3134. DOI: 10.1007/s00213-016-4353-3
78. Hasebe S., Ago Y., Watabe Y. et al. Anti-anhedonic effect of selective serotonin reuptake inhibitors with affinity for sigma-1 receptors in picrotoxin-treated mice. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174(4): 314–327. DOI: 10.1111/bph.13692
79. Tuem K.B., Atey T.M. Neuroactive steroids: receptor interactions and responses. *Front. Neurol.* 2017; 8: 442. DOI: 10.3389/fneur.2017.00442

Информация об авторах

Мирзоян Рубен Симонович — д.м.н., проф., зав. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7542-8904>

Баласаян Марине Гарниковна — д.фарм.н., проф., зав. каф. фармакологии ЕГМУ им. М. Гераци, Ереван, Армения, <https://orcid.org/0000-0003-4874-9267>

Топчян Акол Вартанович — д.м.н., проф. зав. каф. технологии лекарств ЕГМУ им. М. Гераци, Ереван, Армения, <https://orcid.org/0000-0002-3079-7896>

Акопян Виллен Паруйрович — д.м.н., проф., академик НАН РА, советник ректора ЕГМУ им. М. Гераци, Ереван, Армения, <https://orcid.org/0000-0002-5268-0090>

Ганьшина Тамара Сергеевна — д.б.н., проф., в.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0442-1761>

Хайлов Никита Анатольевич — к.м.н., с.н.с. Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3693-285X>

Курдюмов Илья Николаевич — к.б.н., с.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4251-9217>

Турилова Антонина Ивановна — к.б.н., с.н.с. лаб. фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8622-8430>

Антипова Татьяна Алексеевна — к.б.н., зав. лаб. фармакологии нейропротекции отдела фармакогенетики ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9309-4872>

Крайнева Валентина Александровна — к.б.н., с.н.с. лаб. психофармакологии ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1493-4392>

Середенин Сергей Борисович — д.м.н., проф., академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4482-9331>

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

Ruben S. Mirzoyan — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7542-8904>

Marine G. Balasanyan — D. Sci. (Pharm.), Professor, Head, Department of Pharmacology, M. Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia, <https://orcid.org/0000-0003-4874-9267>

Hakop V. Topchyan — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of drug technology, M. Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia, <https://orcid.org/0000-0002-3079-7896>

Vilen P. Hakobyan — D. Sci. (Med.), Professor, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Advisor to the Rector, M. Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia, <https://orcid.org/0000-0002-5268-0090>

Tamara S. Gan'shina — D. Sci. (Biol.), Professor, leading researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0442-1761>

Nikita A. Khaylov — Cand. Sci. (Med.) senior researcher, Kurchatov Complex of NBICS Nature-Like Technologies NBC «Kurchatov Institute», Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3693-285X>

Ilya N. Kurdyumov — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4251-9217>

Antonina I. Turilova — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of pharmacology of cerebrovascular disorders, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8622-8430>

Tatyana A. Antipova — Cand. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of neuroprotection, Department of pharmacogenetic, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9309-4872>

Valentina A. Kraineva — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of psychopharmacology, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1493-4392>

Sergey B. Seredenin — D. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific supervisor, Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4482-9331>

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.



Метапластичность и неинвазивная стимуляция мозга: поиск новых биомаркеров и направлений терапевтической нейромодуляции

И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, А.Х. Забирова, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Метапластичность (пластичность синаптической пластичности) определяется как изменение направленности или выраженности синаптической пластичности в ответ на предшествующую нейрональную активность. Активное развитие в последние годы методов стимуляции мозга позволяет изучать метапластичность коры неинвазивно, в том числе в клинических условиях. Согласно современным представлениям, эффект неинвазивной нейромодуляции основан на её влиянии на синаптическую пластичность за счёт индукции в коре процессов, сходных с долговременной потеннциацией и депрессией. Для оценки метапластичности обычно используются 2 блока стимуляции — прайминговый и тестовый. Суть технологии изучения метапластичности состоит в оценке влияния прайминга на эффект тестового протокола.

В нескольких десятках исследований изучены эффекты различных комбинаций протоколов стимуляции у здоровых лиц, при этом показано, что прайминг может как усиливать, так и ослаблять или даже менять направленность эффекта тестового протокола. Особенности взаимодействия прайминговой и тестовой стимуляции зависят от многих факторов: направленности их эффекта, продолжительности блоков стимуляции и интервала между ними.

Неинвазивная стимуляция мозга может использоваться для оценки aberrантной метапластичности при заболеваниях нервной системы с целью разработки новых биомаркеров. Нарушения метапластичности выявляются при психе спазме, мигрени с аурой, рассеянном склерозе, хронических нарушениях сознания и возрастных когнитивных нарушениях.

Большие перспективы связаны с разработкой новых, основанных на метапластичности оптимизированных комбинированных протоколов стимуляции для использования терапевтической нейромодуляции в клинической практике.

Ключевые слова: синаптическая пластичность, метапластичность, неинвазивная стимуляция мозга, нейромодуляция, транскраниальная магнитная стимуляция, депрессия

Источник финансирования. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 21-75-00040, <https://rscf.ru/project/21-75-00040/>.

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: bakulin@neurology.ru. Бакулин И.С.

Для цитирования: Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Забирова А.Х., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Метапластичность и неинвазивная стимуляция мозга: поиск новых биомаркеров и направлений терапевтической нейромодуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(3) 74–82.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.9>

Поступила 24.01.2022 / Принята в печать 15.02.2022 / Опубликована 30.09.2022

Metaplasticity and non-invasive brain stimulation: the search for new biomarkers and directions for therapeutic neuromodulation

Ilya S. Bakulin, Alexandra G. Poydasheva, Alfiya H. Zabirowa, Natalia A. Suponeva, Michael A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Metaplasticity (plasticity of synaptic plasticity) is defined as a change in the direction or degree of synaptic plasticity in response to preceding neuronal activity. Recent advances in brain stimulation methods have enabled us to non-invasively examine cortical metaplasticity, including research in a clinical setting. According to current knowledge, non-invasive neuromodulation affects synaptic plasticity by inducing cortical processes that are similar to long-term potentiation and depression. Two stimulation blocks are usually used to assess metaplasticity — priming and testing blocks. The technology of studying metaplasticity involves assessing the influence of priming on the testing protocol effect.

Several dozen studies have examined the effects of different stimulation protocols in healthy persons. They found that priming can both enhance and weaken, or even change the direction of the testing protocol effect. The interaction between priming and testing stimulation depends on many factors: the direction of their effect, duration of the stimulation blocks, and the interval between them.

Non-invasive brain stimulation can be used to assess aberrant metaplasticity in nervous system diseases, in order to develop new biomarkers. Metaplasticity disorders are found in focal hand dystonia, migraine with aura, multiple sclerosis, chronic disorders of consciousness, and age-related cognitive changes. The development of new, metaplasticity-based, optimized, combined stimulation protocols appears to be highly promising for use in therapeutic neuromodulation in clinical practice.

Keywords: synaptic plasticity, metaplasticity, non-invasive brain stimulation, neuromodulation, transcranial magnetic stimulation, depression

Source of funding. The study was supported by the Russian Science Foundation (RSF), grant No 21-75-00040, <https://rscf.ru/en/project/21-75-00040/>.

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

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

For citation: Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Zabirowa A.H., Suponeva N.A., Piradov M.A. Metaplasticity and non-invasive brain stimulation: the search for new biomarkers and directions for therapeutic neuromodulation. *Annals of clinical and experimental neurology* 2022; 16(3): 74–82. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.9>

Received 24.01.2022 / Accepted 15.02.2022 / Published 30.09.2022

Введение

Изучение нейропластичности на разных уровнях (от молекулярного до поведенческого) является одним из важнейших направлений современной нейронауки [1–4]. За последние полвека достигнут большой прогресс в изучении синаптической пластичности в норме и при патологических состояниях [5, 6]. В конце XX в. были получены данные о пластичности более высокого уровня, названной впоследствии метапластичностью (МП), или пластичностью синаптической пластичности [7, 8]. МП определяет направление и выраженность классической синаптической пластичности на основании предшествующей нейрональной активности. В последние годы развитие методов неинвазивной стимуляции мозга (non-invasive brain stimulation — NIBS) позволило открыть новую страницу в изучении МП коры головного мозга человека. В данном обзоре обсуждается применение NIBS для изучения МП с акцентом на разработку новых биомаркеров заболеваний нервной системы и возможности оптимизации протоколов неинвазивной терапевтической нейромодуляции.

Современные представления о метапластичности

Наиболее широко известной формой синаптической пластичности является долговременная потенциация (ДВП), открытая в 1973 г. T.V. Bliss и T. Lomo. В экспериментальных условиях выявлено увеличение амплитуды постсинаптических ответов при предварительной высокочастотной электрической стимуляции синаптического входа к нейрону [9]. Несколько позже был открыт и обратный процесс — долговременная депрессия (ДВД), которая индуцируется низкочастотной стимуляцией синаптического входа [10–12]. ДВП и ДВД рассматриваются как формы так называемой хэббовской пластичности, молекулярные механизмы развития которой достаточно хорошо изучены [5, 6, 13, 14]. Другим вариантом синаптической пластичности является гомеостатическая пластичность, которая служит для стабилизации активности нейронов и регуляции их активности по принципу отрицательной обратной связи [15–18].

Предпосылками к формированию концепции МП послужили результаты серии экспериментальных работ, опубликованных в конце 1980-х — начале 1990-х гг., в которых показано влияние предшествующей синаптической активности

на индукцию ДВП [19–22]. В связи с этим было предположено существование пластичности более высокого уровня, «пластичности синаптической пластичности», впервые обозначенной термином «метапластичность» в работе W.C. Abraham и соавт. [7]. Основная идея концепции МП заключается в том, что порог для индукции ДВП и ДВД является не статичным, а динамичным и напрямую зависит от предшествующей активности (прайминга). Таким образом, МП можно определить как изменение направленности или выраженности синаптической пластичности в ответ на предшествующую нейрональную активность [7, 8, 23–25]. Следует подчеркнуть, что МП, в отличие от хэббовской пластичности, не влияет на синаптическую передачу напрямую, однако модифицирует способность нейронов к ДВП и ДВД [17].

Помимо МП, на порог индукции ДВП и ДВД могут влиять иные механизмы, например, цитокины, гормоны и нейромедиаторы. Однако только МП обеспечивает длительную модуляцию порогов ДВП и ДВД (от минут и часов до нескольких суток и даже недель), которая сохраняется после прекращения действия прайминга [8, 26].

МП может быть аддитивной (усиливающей механизмы синаптической пластичности) и гомеостатической, или стабилизирующей (регулирующей синаптическую пластичность по принципу отрицательной обратной связи). Гомеостатическая МП описывается теорией Bienenstock–Cooper–Munro (BCM), также называемой теорией двунаправленной синаптической пластичности [23, 25, 27–29].

Согласно ей, порог индукции синаптической пластичности (вероятности индукции ДВП против ДВД) зависит от предшествующей активности синапса: при предшествующей высокой активности он уменьшается, смещая равновесие в сторону ДВД, а при низкой — увеличивается, повышая вероятность ДВП [17, 27].

МП также подразделяется на гетеро- и гомосинаптическую. В первом случае она регистрируется в синапсах, не связанных напрямую с прайминговым воздействием, например, за счёт изменения возбудимости дендритов или опосредованной астроцитами межклеточной коммуникации. Во втором варианте МП регистрируется в синапсах, подвергнутых прайминговому воздействию, что может происходить вследствие фосфорилирования субъединицы

AMPA-рецептора глутамата, необходимого для его встраивания в плазматическую мембрану [7, 8]. Однако необходимо отметить, что молекулярные механизмы МП остаются окончательно неизученными [23, 29].

Технология изучения метапластичности мозга человека с помощью неинвазивной стимуляции

В настоящее время одним из немногих доступных способов изучения МП мозга человека является применение методов NIBS, таких как транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная электрическая стимуляция [23, 30–32]. Оба этих метода используются для индукции нейропластических изменений, которые, вероятно, сходны с ДВП и ДВД [33]. Величина и направленность нейромодулирующего эффекта NIBS может количественно оцениваться путём сравнения амплитуды вызванного моторного ответа (ВМО) до и после стимуляции.

ТМС основана на предъявлении коротких магнитных импульсов, которые посредством генерации в ткани мозга индуцированного электрического поля вызывают деполяризацию нейронов и возникновение потенциала действия. Предъявление большого количества стимулов с заданной частотой (ритмическая ТМС, рТМС) приводит к изменению возбудимости коры в области стимуляции, которое сохраняется после окончания стимуляции [34, 35].

Два наиболее часто используемых протокола рТМС — низкочастотная рТМС (НЧ рТМС, частота обычно 1 Гц) и высокочастотная рТМС (ВЧ рТМС, частота чаще всего 10 или 20 Гц), которые приводят, соответственно, к уменьшению и увеличению возбудимости коры стимулируемой области [35]. Продолжительность одного блока стимуляции при использовании стандартных протоколов ВЧ и НЧ рТМС составляет 20–40 мин, а их нейромодулирующий эффект обычно длится несколько десятков минут [34].

В последние годы широкое распространение получила стимуляция тета-вспышками (theta-burst stimulation — TBS) [36, 37], для которой используются вспышки стимулов, предъявляемые с частотой 5 Гц, при этом каждая вспышка состоит из 3 стимулов, предъявляемых с частотой 50 Гц. Тета-вспышки могут предъявляться в постоянном (continuous theta burst stimulation — cTBS) или интермиттирующем (intermittent theta burst stimulation — iTBS) режимах. cTBS снижает возбудимость коры, в то время как iTBS её увеличивает [38, 39]. Особенностью TBS является относительно высокая продолжительность нейромодулирующего эффекта при короткой продолжительности стимуляции. Например, cTBS, проводимая в течение 40 с, приводит к супрессии возбудимости моторной коры продолжительностью до 50 мин [40].

В исследованиях по изучению МП также нередко используется парно-ассоциированная стимуляция (paired associative stimulation — PAS), при которой проводится электрическая стимуляция периферического нерва и через строго заданное время — ТМС контрлатеральной первичной моторной коры. При интервале между двумя стимулами 10 мс наблюдается снижение амплитуды ВМО (PAS_{ЛТД}), а при интервале 25 мс — её увеличение (PAS_{ЛТР}) [41].

Другой распространённый метод NIBS — транскраниальная стимуляция постоянным током (transcranial direct current stimulation — tDCS). При tDCS проводится стиму-

ляция слабым (0,5–2,0 мА) постоянным электрическим током, которая не вызывает формирование потенциала действия, но сдвигает мембранный потенциал в сторону де- или гиперполяризации, влияя на вероятность генерации спайков. Направленность эффекта зависит от полярности электродов: при катодной стимуляции (ctDCS) регистрируется снижение возбудимости коры, при анодной стимуляции (atDCS) — увеличение. Нейромодулирующий эффект одной сессии tDCS сохраняется от нескольких минут до нескольких десятков минут в зависимости от протокола [42, 43].

Основной принцип индукции МП с помощью NIBS — использование двух последовательных блоков стимуляции, первый из которых называется прайминговым, а второй — тестовым (или прекондиционирующая и кондиционирующая стимуляция соответственно), которые могут проводиться с использованием одного или разных протоколов NIBS. Для прайминга могут использоваться и отличные от NIBS способы модуляции нейрональной активности (например, произвольное мышечное сокращение) [23, 31].

Для оценки МП проводится сравнение эффекта комбинированного протокола (прайминговая + тестовая стимуляция) с эффектом только тестовой стимуляции. Меняя функциональное состояние стимулируемой области мозга за счёт прайминговой стимуляции, можно добиться изменения эффекта тестовой стимуляции.

Возможны 2 основных варианта подобных изменений:

- 1) обращение эффекта тестовой стимуляции (замена на противоположный по направленности, например, ингибирование вместо облегчения);
- 2) усиление или пролонгация эффекта тестовой стимуляции, что зависит как от особенностей праймингового и тестового протоколов (направленность эффекта, продолжительность стимуляции), так и от временного интервала между ними [23, 30, 31].

Следует ещё раз подчеркнуть, что при анализе МП эффект комбинированного протокола сопоставляется с ожидаемым эффектом изолированного тестового протокола. Поэтому о нарушениях МП свидетельствует отсутствие или снижение модулирующего влияния прайминга, но не отсутствие или снижение нейромодулирующего эффекта самого тестового протокола (что, скорее, соответствует первичному нарушению синаптической пластичности).

Изучение влияния комбинированных протоколов стимуляции на механизмы МП проводилось в нескольких десятках исследований, их систематическое описание представлено в обзорах [23, 30, 31]. В большинстве работ и при прайминговой, и при тестовой стимуляции в качестве мишени использовалась первичная моторная кора. По направленности эффекта праймингового и тестового протокола комбинированные протоколы могут быть разделены на следующие варианты:

- оба протокола являются активирующими (iTBS–iTBS);
- оба протокола являются ингибирующими (cTBS–cTBS);
- прайминговый протокол — активирующий, тестовый протокол — ингибирующий (iTBS–cTBS);
- прайминговый протокол — ингибирующий, тестовый протокол — активирующий (cTBS–iTBS).

Результаты ряда исследований соответствуют теоретическим представлениям и могут быть объяснены гомеостатической МП с помощью модели ВСМ. Использование в качестве прайминга протокола, индуцирующего однонаправленные с тестовым протоколом изменения синаптической пластичности (ДВП/ДВД), приводит к обращению или снижению выраженности нейрофизиологического эффекта тестового протокола [23, 31]. Например, atDCS в качестве прайминга подавляет активирующий эффект последующей ВЧ рТМС [44, 45], а ctDCS — ингибирующий эффект НЧ рТМС [46]. Сочетание разнонаправленных по эффекту протоколов, напротив, усиливает эффект тестового протокола. Например, ctDCS увеличивает активирующий эффект последующей ВЧ рТМС [44], а iTBS в качестве прайминга усиливает ингибирующий эффект cTBS [47].

В то же время во множестве других работ показана возможность взаимодействия протоколов стимуляции за счёт негомеостатической МП. Более того, одни и те же протоколы могут по-разному взаимодействовать при разном временном интервале между ними. Особенно наглядно это было продемонстрировано при использовании повторных блоков одного и того же протокола. Например, 2 блока iTBS без интервала между ними [48, 49] или с интервалом 5 мин [50] приводят к снижению амплитуды ВМО в соответствии с теорией ВСМ, в то время как при интервале 10–25 мин, напротив, наблюдается увеличение активирующего эффекта iTBS [51–53]. Для протокола cTBS–cTBS обнаружено усиление ингибирующего эффекта тестового протокола при интервале между блоками, равном 20 мин, и ослабление — при интервалах 2 и 5 мин [51].

В связи с данными результатами исследований предложена концепция «критического временного окна», согласно которой влияние прайминга на эффект тестового протокола зависит от временного интервала между ними: при значении интервала внутри «критического окна» активируются механизмы гомеостатической МП, а для интервала меньше или больше критического — негомеостатические (аддитивные) механизмы [31]. «Критическое окно» примерно соответствует средней трети ожидаемой продолжительности эффекта прайминга. Важность данного интервала согласуется с результатами исследований на модельных животных, согласно которым для усиления ДВП, индуцированной iTBS, необходим интервал между сессиями 1–4 ч [54–56]. Используя данную концепцию, можно объяснить противоречия результатов исследований с использованием atDCS–atDCS, в которых было выявлено как изменение направления, так и усиление (продлонгация) эффекта [31].

Указанное «критическое окно» существенно различается для разных протоколов стимуляции, а для одного и того же протокола оно определяется конкретными параметрами стимуляции, в частности, её продолжительностью. При короткой продолжительности эффект стимуляции может быть недостаточен для преодоления порога изменений, подобных ДВП/ДВД, поэтому дальнейшее применение одноименного тестового протокола будет приводить к суммации эффекта. Напротив, при достижении праймингом порога индукции изменений, подобных ДВП/ДВД, эффект тестового протокола будет уменьшаться или менять направленность за счёт гомеостатической МП [31].

Следует отметить, что для применения NIBS с целью изучения МП характерен целый ряд ограничений, которые

необходимо учитывать при интерпретации результатов исследований. Основное ограничение — условность традиционного дихотомического подхода, согласно которому одни протоколы стимуляции рассматриваются как активирующие, а другие — как ингибирующие [35]. Нейрофизиологический эффект протоколов неинвазивной стимуляции мозга определяется большим количеством окончательно неизученных факторов, среди которых важным может быть состояние мозга в момент стимуляции [34, 57, 58]. Другая тесно связанная проблема — крайне высокая внутри- и межиндивидуальная вариабельность нейрофизиологического эффекта стимуляции [59, 60]. Ещё одно ограничение связано с использованием для оценки метапластических изменений такого показателя, как амплитуда ВМО, которая является крайне вариательной, и до настоящего времени природа этой вариательности остаётся не совсем понятной [61]. Предметом спекуляций остаётся вопрос о том, насколько по модуляции амплитуды ВМО можно судить о всём спектре эффектов ТМС.

Изменения метапластичности при заболеваниях нервной системы

Патологическая МП описана при многих заболеваниях нервной системы [26]. Она вносит вклад в развитие нарушений памяти на ранних стадиях болезни Альцгеймера, при которой нарушение обратного захвата глутамата вследствие действия олигомеров бета-амилоида может приводить к активации внесинаптических GluN2B-содержащих рецепторов глутамата, ингибирующих ДВП в нейронах гиппокампа [26, 62, 63]. Экспериментальным подтверждением нарушенной МП является отсутствие ингибирующего эффекта стимуляции с частотой 10 Гц на индукцию ДВП, выявляющееся ещё до образования сенильных бляшек [64]. Получены доказательства важной роли абберантной МП и при болезни Паркинсона. В частности, вследствие увеличения экспрессии α -синуклина наблюдается снижение экспрессии переносчиков дофамина в нейронах стриатума, что приводит к ингибированию одной из форм клеточной МП и нарушению двигательного обучения вследствие ингибирования ДВП, причём данные изменения регистрируются до развития дофаминергического дефицита [65]. МП играет большую роль в развитии аддикции, вызывая длительные изменения нейротрансмиссии в структурах мезокортиколимбических путей и способствуя формированию неадаптивной (ригидной) «памяти» о наркотических веществах [66].

Большое значение для улучшения понимания роли МП в патогенезе заболеваний нервной системы и разработки новых биомаркеров может иметь оценка данного феномена в клинических условиях с применением NIBS. Исследований в этом направлении пока немного, но их результаты представляются крайне перспективными.

Ярким примером заболевания с подтверждённым с помощью NIBS нарушением МП является писчий спазм — вариант кинезиоспецифичной фокальной дистонии. У пациентов с писчим спазмом показано отсутствие эффекта прайминга в виде как atDCS, так и ctDCS на нейромодулирующий эффект НЧ рТМС [67]. Также при писчем спазме показано нарушение гомеостатической регуляции практикозависимой пластичности. В данной работе в качестве прайминга использовались PAS_{ЛТД} и PAS_{ЛТР}. Для последующей индукции практикоориентированной пластичности

испытуемые совершали в течение 15 мин повторяющиеся стереотипные движения пальцами, приводящие к быстрому двигательному обучению. У здоровых добровольцев PAS_{LTB} оказывал фасцилитизирующий, а PAS_{LTP} — ингибирующий эффект на моторное обучение. У пациентов с писчим спазмом ни PAS_{LTB}, ни PAS_{LTP} не оказывали эффекта на моторное обучение, что подтверждает снижение гомеостатической МП [68].

Необычный паттерн нарушений МП был выявлен у пациентов с мигренью со зрительной аурой [69]. В данном исследовании в качестве прайминга использовались atDCS и ctDCS, в качестве тестового протокола — rTMS (5 Гц). Как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с мигренью после протокола ctDCS-rTMS наблюдалось увеличение амплитуды ВМО. Однако при использовании в качестве прайминга atDCS при мигрени не выявлено характерного для нормы уменьшения амплитуды ВМО, что может быть связано с нарушением механизмов подавления избыточного возбуждения вследствие дисфункции тормозной гомеостатической МП. Важно отметить, что данный феномен был выявлен в интерикулярный период [23, 69].

В недавно опубликованном исследовании с помощью NIBS показано нарушение МП у пациентов с ремиттирующим РС [70]. В качестве прайминга использовалось максимально возможное по амплитуде произвольное отведение указательного пальца кисти непосредственно перед стандартным протоколом iTBS. У здоровых добровольцев такой вариант прайминга вызывал обращение эффекта iTBS — уменьшение возбудимости моторной коры. У пациентов с ремиттирующим РС, напротив, отмечалось небольшое увеличение амплитуды ВМО.

Значительный интерес представляют результаты исследования, проведенного A. Nago и соавт. (2018), в котором было показано, что способность моторной коры к индукции метапластических изменений может использоваться для дифференциации хронических нарушений сознания — состояния ареактивного бодрствования (САБ) и состояния минимального сознания (СМС). В данном исследовании изучалось влияние прайминга — tDCS первичной моторной и премоторной коры — на эффект tDCS первичной моторной коры в отношении ряда показателей, характеризующих её возбудимость. Два блока катодной tDCS приводили к статистически значимому увеличению, а два блока анодной — к уменьшению возбудимости первичной моторной коры как у здоровых лиц, так и у пациентов с СМС, при этом у пациентов с СМС величина эффекта была даже больше, чем у здоровых лиц. Данный эффект не выявлен у пациентов с САБ на групповом уровне. Также у пациентов с САБ не обнаружен имеющийся в норме и при СМС эффект прайминговой стимуляции премоторной коры на нейромодулирующий эффект tDCS первичной моторной коры. У 3 из 19 пациентов с САБ при индивидуальном анализе были выявлены сходные с нормой и СМС паттерны метапластических изменений. Таким образом, изучение МП при хронических нарушениях сознания может быть перспективно с точки зрения не только дифференцировки САБ и СМС, но и выделения отдельных пациентов, которые по клиническим данным находятся в САБ, но у которых могут быть выявлены косвенные признаки сохранности корковой реактивности.

Одним из спорных и недостаточно изученных аспектов является изменение синаптической пластичности и МП при старении. У здоровых пожилых лиц (средний балл по MMSE — 29,5) выявлено отсутствие характерного для молодых добровольцев (22,3 года) эффекта прайминга (iTBS/ctBS) на нейромодулирующий эффект iTBS [53]. В другом исследовании, где в качестве прайминга использовалось изометрическое сокращение мышц кисти, а в качестве тестового протокола — iTBS, показано снижение МП первичной моторной коры у пожилых лиц только при наличии когнитивных нарушений [72].

Таким образом, результаты исследований демонстрируют, что нарушения МП характерны для многих заболеваний нервной системы. Они могут быть неинвазивно выявлены с помощью комбинированных протоколов NIBS. Дальнейшие исследования в этой области перспективны для уточнения патофизиологии и разработки новых биомаркеров заболеваний нервной системы. Однако необходимо отметить, что до настоящего времени при большинстве заболеваний исследования с применением NIBS для оценки МП единичны, а сами исследования в большинстве случаев выполнены на небольших выборках пациентов.

Перспективы применения технологии терапевтической неинвазивной стимуляции мозга, основанной на метапластичности

Современные данные о механизмах МП имеют большое значение для оптимизации протоколов терапевтической стимуляции мозга. Применение терапевтической NIBS в клинической практике существенно ограничено выраженной вариабельностью эффекта, которая частично может быть обусловлена различиями состояния мозга в момент стимуляции [73, 74]. МП может использоваться для усиления эффекта за счёт рациональной комбинации нескольких блоков стимуляции, т.е. создания новых, основанных на МП оптимизированных комбинированных протоколов. Кроме того, поскольку в качестве прайминга может выступать, по сути, любое воздействие, модулирующее возбудимость коры (методы физической реабилитации, когнитивный тренинг, психотерапия и т.д.), знания о механизмах МП крайне важны для рациональной комбинации NIBS с другими методами. В данном случае речь идёт как о возможности усиления эффекта, так и об исключении перед проведением терапевтической NIBS активности, которая может выступить в качестве прайминга, способного обратить или нивелировать эффект стимуляции мозга. Этот фактор практически не учитывается при проведении клинических исследований и в клинической практике.

Доказательства возможности повышения эффективности терапевтической ТМС с использованием основанных на МП протоколов получены у пациентов с депрессией. P.V. Fitzgerald и соавт. (2008) в крупном ($n = 60$) двойном слепом рандомизированном исследовании показали, что прайминг в виде ВЧ rTMS перед НЧ rTMS правой дорсолатеральной префронтальной коры приводит к статистически значимому увеличению антидепрессивного эффекта по сравнению с НЧ rTMS, которой предшествовала имитация стимуляции.

Крайне актуальной является интеграция современных представлений о МП в систему реабилитации пациентов с постинсультными двигательными нарушениями, при ко-

торых чаще всего используется несколько реабилитационных методов, эффекты которых могут взаимодействовать [76–78]. В достаточно большом количестве исследований при инсульте проводилось изучение возможности усиления эффекта различных реабилитационных методик (роботизированная механотерапия, эрготерапия и др.) одновременно проводимой tDCS [79]. По данным работ как на здоровых добровольцах, так и на пациентах с инсультом больший эффект регистрируется при проведении tDCS до моторного тренинга, а не во время него [80, 81], что подтверждено результатами метаанализа 17 исследований [79]. В отношении рТМС показано, что её проведение до физической реабилитации более эффективно, чем применение этих методов в обратном порядке [82]. Безусловно, все эти данные нуждаются в подтверждении в более крупных исследованиях, однако они ещё раз акцентируют внимание на важности учёта МП при комбинации различных методов реабилитации с NIBS во времени. Эффективность терапевтического применения комбинированных протоколов NIBS у пациентов с постинсультным парезом остаётся малоизученной [83, 84]. В 2020 г. был опубликован дизайн рандомизированного клинического исследования, в котором планируется сравнение влияния на двигательную функцию руки 3 протоколов (сТBS+тТBS; имитация сТBS+тТBS и имитация сТBS+тТBS, интервал между сессиями 10 мин) с последующей через 60 мин роботизированной механотерапией [85].

В поисках оптимального комбинированного протокола для модуляции возбудимости коркового представительства мышц глотки с целью лечения дисфагии I. Cheng и соавт. провели у здоровых лиц анализ нейрофизиологического эффекта различных вариантов комбинации НЧ рТМС (1 Гц) и ВЧ рТМС (5 Гц) с интервалом между блоками 0, 30, 45 и 60 мин [86]. Среди 8 изученных вариантов комбинированных протоколов были отобраны 2 протокола с более выраженным эффектом, чем у стандартных. Наиболее выраженный активирующий эффект был показан для протокола НЧ рТМС-ВЧ рТМС с интервалом 30 мин, а наиболее выраженный ингибирующий — для протокола ВЧ рТМС-НЧ рТМС с интервалом 90 мин. Результаты данного исследования подтвердили важность временного интервала, разделяющего прайминговую и тестовую стимуляцию, при этом оптимальные для индукции МП интервалы примерно укладываются в среднюю треть длительности эффекта данных протоколов стимуляции. В будущем представляется крайне перспективным изучение клинической эффективности этих протоколов [86].

Одним из активно развивающихся направлений в области терапевтической NIBS, тесно связанным с МП, является использование так называемых ускоренных (акселерированных) протоколов ТМС (аТМС) [25, 87–89], суть которых состоит в проведении нескольких стимуляционных сессий в течение дня с использованием одного и того же протокола для ускорения и увеличения выраженности эффекта. При использовании аТМС можно добиться увеличения эффекта как за счёт увеличения количества стимулов, так и за счёт механизмов аддитивной МП. Данный подход к настоящему времени изучался в нескольких рандомизированных исследованиях у пациентов с депрессией.

В отношении клинической эффективности аТМС в большинстве работ получены негативные результаты — не выявлено статистически значимых различий при сравнении

с имитацией стимуляции [90–93] или стандартной ТМС [94]. Среди исследований с негативным результатом следует отметить работу P.B. Fitzgerald и соавт. (2018) ($n = 115$), в которой не было выявлено различий антидепрессивного эффекта аТМС (3 сессии ВЧ рТМС в день с интервалом 15–30 мин 3 раза в неделю) и стандартной ВЧ рТМС. В другом крупном ($n = 208$) рандомизированном исследовании, опубликованном в 2021 г., показано отсутствие различий в выраженности антидепрессивного эффекта акселерированной тТBS (2 раза в день с интервалом 54 мин) и стандартной тТBS [93]. В то же время в одном из рандомизированных исследований показан статистически значимо более выраженный антидепрессивный эффект аТМС (ВЧ рТМС, 2 сессий по 1500 стимулов с интервалом 120 мин) по сравнению с имитацией стимуляции [95].

Следует отметить, что выраженная гетерогенность исследований касательно параметров протоколов стимуляции затрудняет их прямое сравнение, поскольку изменение конкретных параметров может коренным образом менять конечный эффект стимуляции. Поэтому, с нашей точки зрения, правильнее говорить об эффективности каждого конкретного протокола, а не эффективности аТМС в целом.

На фоне преимущественно негативных результатов исследований с применением аТМС совершенно сенсационными представляются результаты применения оригинального протокола стимуляции, предложенного группой исследователей из Стэнфордского университета (США) [89, 96]. Протокол, получивший название «Стэнфордская акселерированная умная нейромодулирующая терапия» (Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy, SAINT), основан на 2 основных принципах:

- 1) проведение 10 сессий тТBS в течение суток с интервалом 50 мин между сессиями;
- 2) персонализированный выбор мишени по данным функциональной МРТ покоя (область в пределах левой дорсолатеральной префронтальной коры с максимальной негативной коннективностью с субгенуальной областью).

Следствием применения 10 сеансов тТBS в течение дня является крайне высокая суммарная «доза» стимуляции — 18 тыс. стимулов в день и 90 тыс. стимулов за курс (в 5 раз больше, чем количество стимулов за курс протокола, одобренного FDA). Первоначально протокол был протестирован в нерандомизированном исследовании, показавшем благоприятный профиль безопасности и высокую эффективность — 90,5% пациентов с фармакорезистентной депрессией достигли ремиссии [96]. В октябре 2021 г. были представлены результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования со сравнением эффекта протокола SAINT и его имитации у пациентов с фармакорезистентной депрессией ($n = 29$) [89]. Среднее уменьшение суммарного балла по шкале MADRS через 4 нед после окончания терапии составило 52,5% в группе активной стимуляции и 11,1% в группе имитации стимуляции, что подтверждает высокую эффективность протокола SAINT. Эти данные, безусловно, представляются крайне обнадеживающими, но для подтверждения эффективности данного протокола представляется важным проведение более крупных и желательно многоцентровых исследований.

Следует отметить, что внедрение данного протокола в рутинную клиническую практику может представлять слож-

ности с точки зрения его технической реализации и логистики, т.к. требует непрерывного пребывания пациента в клинике в течение как минимум 10 ч, при этом каждый час пациент должен проходить процедуру iTBS, что диктует дополнительные требования к работе подразделения, выполняющего ТМС. Безусловно, все эти проблемы являются решаемыми при условии подтверждения высокой эффективности протокола.

Высокая эффективность (по предварительным данным) протокола SAINT может рассматриваться как первый прорыв в области применения комбинированных протоколов стимуляции. Тем не менее до настоящего времени крайне остро стоит проблема выбора конкретных параметров оптимизированных комбинированных протоколов стимуляции. Например, протокол SAINT сравнился только с его имитацией, но не с другими протоколами ТМС. Поскольку эффект таких протоколов определяют как минимум несколько варьирующих в широких пределах параметров, количество возможных вариантов, требующих тестирования в экспериментах, является крайне большим. С нашей точки зрения, для решения этой задачи могут использоваться

2 основных подхода. Во-первых, проведение исследований с дизайном по типу «proof-of-concept» с тестированием большого количества протоколов, отличающихся одной переменной (примером является протестированное выше исследование [86]). Во-вторых, представляется важным активное использование результатов экспериментальных исследований по оценке МП. Например, показано, что значительное усиление ДВП возможно при повторении у животных ТBS с интервалом 50–60 мин, при этом достижение максимума эффекта может наблюдаться при повторении 3 блоков стимуляции [55]. Основываясь на этих данных, А.С. Thomson и соавт. предположили, что оптимальный протокол аТМС должен состоять из 3 блоков iTBS, повторяющихся с 60-минутным интервалом [25]. Оба подхода не лишены известных ограничений, связанных с трудностями трансляции в клинику результатов исследований на здоровых добровольцах и, тем более, экспериментальных работ. Возможно, в настоящее время оптимальным является максимальное накопление качественных данных с попыткой разработать теорию (модель), описывающую МП коры при применении NIBS и способную предсказывать эффект различных комбинированных протоколов.

Список источников / References

1. Пирадов М.А., Черникова Л.А., Супонева Н.А. Пластичность мозга и современные технологии нейрореабилитации. *Вестник РАН*. 2018; 88(4): 299–312.
1. Piradov M.A., Chernikova L.A., Suponeva N.A. Brain plasticity and modern neurorehabilitation technologies. *Vestnik RAN*. 2018; 88(4): 299–312. (In Russ.)
DOI: 10.7868/S0869587318040023
2. Sweatt J.D. Neural plasticity and behavior — sixty years of conceptual advances. *J. Neurochem*. 2016; 139(Suppl 2): 179–199.
DOI: 10.1111/jnc.13580
3. Magee J.C., Grienberger C. Synaptic plasticity forms and functions. *Annu. Rev. Neurosci*. 2020; 43: 95–117.
DOI: 10.1146/annurev-neuro-090919-022842
4. Bonfanti L., Charvet C.J. Brain plasticity in humans and model systems: advances, challenges, and future directions. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22(17): 9358.
DOI: 10.3390/ijms22179358
5. Diering G.H., Hugarin R.L. The AMPA receptor code of synaptic plasticity. *Neuron*. 2018; 100(2): 314–329.
DOI: 10.1016/j.neuron.2018.10.018
6. Cheyne J.E., Montgomery J.M. The cellular and molecular basis of in vivo synaptic plasticity in rodents. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2020; 318(6): C1264–C1283.
DOI: 10.1152/ajpcell.00416.2019
7. Abraham W.C., Bear M.F. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*. 1996; 19(4): 126–130.
DOI: 10.1016/s0166-2236(96)80018-x
8. Abraham W.C. Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat. Rev. Neurosci*. 2008; 9(5): 387.
DOI: 10.1038/nrn2356
9. Bliss T.V., Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol*. 1973; 232(2): 331–356.
DOI: 10.1113/jphysiol.1973.sp010273
10. Ito M. Long-term depression. *Annu. Rev. Neurosci*. 1989; 12: 85–102.
DOI: 10.1146/annurev.ne.12.030189.000505
11. Bolshakov V.Y., Siegelbaum S.A. Postsynaptic induction and presynaptic expression of hippocampal long-term depression. *Science*. 1994; 264(5162): 1148–1152.
DOI: 10.1126/science.7909958
12. Linden D.J., Connor J.A. Long-term synaptic depression. *Annu. Rev. Neurosci*. 1995; 18: 319–357.
DOI: 10.1146/annurev.ne.18.030195.001535
13. Гуляева Н.В. Молекулярные механизмы нейропластичности: расширяющаяся вселенная. *Биохимия*. 2017; 82(3): 365–371.
Gulyaeva N.V. Molecular mechanisms of neuroplasticity: an expanding universe. *Biokhimiya*. 2017; 82(3): 365–371. (In Russ.)
14. Brown R.E., Donald O. Hebb and the Organization of behavior: 17 years in the writing. *Mol. Brain*. 2020; 13(1): 55.
DOI: 10.1186/s13041-020-00567-8
15. Turrigiano G. Homeostatic synaptic plasticity: local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2012; 4(1): a005736.
DOI: 10.1101/cshperspect.a005736
16. Fernandes D., Carvalho A.L. Mechanisms of homeostatic plasticity in the excitatory synapse. *J. Neurochem*. 2016; 139(6): 973–996.
DOI: 10.1111/jnc.13687
17. Vose L., Stanton P. Synaptic plasticity, metaplasticity and depression. *Curr. Neuropharmacol*. 2016; 15(1): 71–86.
DOI: 10.2174/1570159x14666160202121111
18. Delvendahl I., Müller M. Homeostatic plasticity—a presynaptic perspective. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2019; 54: 155–162.
DOI: 10.1016/j.conb.2018.10.003
19. Coan E.J., Irving A.J., Collingridge G.L. Low-frequency activation of the NMDA receptor system can prevent the induction of LTP. *Neurosci. Lett*. 1989; 105(1-2): 205–10.
DOI: 10.1016/0304-3940(89)90038-4
20. Huang Y.Y., Colino A., Selig D.K., Malenka R.C. The influence of prior synaptic activity on the induction of long-term potentiation. *Science*. 1992; 255(5045): 730–733.
DOI: 10.1126/science.1346729
21. Larkman A., Hannay T., Stratford K., Jack J. Presynaptic release probability influences the locus of long-term potentiation. *Nature*. 1992; 360(6399): 70–73.
DOI: 10.1038/360070a0
22. O'Dell T.J., Kandel E.R. Low-frequency stimulation erases LTP through an NMDA receptor-mediated activation of protein phosphatases. *Learn. Mem*. 1994; 1(2): 129–139.
23. Müller-Dahlhaus F., Ziemann U. Metaplasticity in human cortex. *Neuroscientist*. 2015; 21(2): 185–202.
DOI: 10.1177/1073858414526645
24. Yger P., Gilson M. Models of metaplasticity: a review of concepts. *Front. Comput. Neurosci*. 2015; 9: 138.
DOI: 10.3389/fncom.2015.00138
25. Thomson A.C., Sack A.T. How to design optimal accelerated rTMS protocols capable of promoting therapeutically beneficial metaplasticity. *Front. Neurol*. 2020; 11: 599918.
DOI: 10.3389/fneur.2020.599918
26. Hulme S.R., Jones O.D., Abraham W.C. Emerging roles of metaplasticity in behaviour and disease. *Trends Neurosci*. 2013; 36(6): 353–362.
DOI: 10.1016/j.tins.2013.03.007
27. Bienenstock E.L., Cooper L.N., Munro P.W. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J. Neurosci*. 1982; 2(1): 32–48.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.02-01-00032.1982
28. Jedlicka P. Synaptic plasticity, metaplasticity and BCM theory. *Bratisl. Lek. Listy*. 2002; 103(4–5): 137–143.
29. Li J., Park E., Zhong L.R., Chen L. Homeostatic synaptic plasticity as a metaplasticity mechanism - a molecular and cellular perspective. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2019; 54: 44–53.
DOI: 10.1016/j.conb.2018.08.010

30. Hurley R., Machado L. Using tDCS priming to improve brain function: can metaplasticity provide the key to boosting outcomes? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 83: 155–159.
DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.029
31. Hassanzahraee M., Zoghi M., Jaberzadeh S. How different priming stimulations affect the corticospinal excitability induced by noninvasive brain stimulation techniques: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Neurosci.* 2018; 29(8): 883–899.
DOI: 10.1515/revneuro-2017-0111
32. Cantone M., Lanza G., Ranieri F. et al. Editorial: non-invasive brain stimulation in the study and modulation of metaplasticity in neurological disorders. *Front. Neurol.* 2021; 12: 721906.
DOI: 10.3389/fneur.2021.721906
33. Chervyakov A.V., Chernyavsky A.Y., Sinityn D.O., Piradov M.A. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* 2015; 9: 303.
DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303
34. Valero-Cabré A., Amengual J.L., Stengel C. et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: a comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 83: 381–404.
DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.006
35. Burke M.J., Fried P.J., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handb. Clin. Neurol.* 2019; 163: 73–92.
DOI: 10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7
36. Larson J., Munkácsy E. Theta-burst LTP. *Brain Res.* 2015; 1621: 38–50.
DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.034
37. Suppa A., Huang Y.Z., Funke K. et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects. *Brain Stimul.* 2016; 9(3): 323–335.
DOI: 10.1016/j.brs.2016.01.006
38. Huang Y.Z., Edwards M.J., Rounis E. et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005; 45(2): 201–206.
DOI: 10.1016/j.neuron.2004.12.033
39. Rounis E., Huang Y.Z. Theta burst stimulation in humans: a need for better understanding effects of brain stimulation in health and disease. *Exp. Brain Res.* 2020; 238(7–8): 1707–1714.
DOI: 10.1007/s00221-020-05880-1
40. Wischniewski M., Schutter D.J. Efficacy and time course of theta burst stimulation in healthy humans. *Brain Stimul.* 2015; 8(4): 685–692.
DOI: 10.1016/j.brs.2015.03.004
41. Classen J., Wolters A., Stefan K. et al. Paired associative stimulation. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 2004; 57: 563–569.
42. Stagg C.J., Antal A., Nitsche M.A. Physiology of transcranial direct current stimulation. *J. ECT.* 2018; 34(3): 144–152.
DOI: 10.1097/YCT.0000000000000510
43. Chase H.W., Boudewyn M.A., Carter C.S., Phillips M.L. Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation. *Mol. Psychiatry.* 2020; 25(2): 397–407.
DOI: 10.1038/s41380-019-0499-9
44. Lang N., Siebner H.R., Ernst D. et al. Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol. Psychiatry.* 2004; 56(9): 634–639.
DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.07.017
45. Cosentino G., Fierro B., Paladino P. et al. Transcranial direct current stimulation preconditioning modulates the effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the human motor cortex. *Eur. J. Neurosci.* 2012; 35(1): 119–124.
DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07939.x
46. Siebner H.R., Lang N., Rizzo V. et al. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J. Neurosci.* 2004; 24(13): 3379–85.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5316-03.2004
47. Todd G., Flavel S.C., Ridding M.C. Priming theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation with low- and high-frequency stimulation. *Exp. Brain Res.* 2009; 195(2): 307–315.
DOI: 10.1007/s00221-009-1791-8
48. Gentner R., Wankerl K., Reinsberger C. et al. Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. *Cereb. Cortex.* 2008; 18(9): 2046–2053.
DOI: 10.1093/cercor/bhm239
49. Gamboa O.L., Antal A., Moliadze V., Paulus W. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Exp. Brain Res.* 2010; 204(2): 181–187.
DOI: 10.1007/s00221-010-2293-4
50. Tse N.Y., Goldsworthy M.R., Ridding M.C. et al. The effect of stimulation interval on plasticity following repeated blocks of intermittent theta burst stimulation. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 8526.
DOI: 10.1038/s41598-018-26791-w
51. Gamboa O.L., Antal A., Laczó B. et al. Impact of repetitive theta burst stimulation on motor cortex excitability. *Brain Stimul.* 2011; 4(3): 145–151.
DOI: 10.1016/j.brs.2010.09.008
52. Mastroeni C., Bergmann T.O., Rizzo V. et al. Brain-derived neurotrophic factor—a major player in stimulation-induced homeostatic metaplasticity of human motor cortex? *PLoS One.* 2013; 8(2): e57957.
DOI: 10.1371/journal.pone.0057957
53. Opie G.M., Vosnakis E., Ridding M.C. et al. Priming theta burst stimulation enhances motor cortex plasticity in young but not old adults. *Brain Stimul.* 2017; 10(2): 298–304.
DOI: 10.1016/j.brs.2017.01.003
54. Frey U., Schollmeier K., Reymann K.G., Seidenbecher T. Asymptotic hippocampal long-term potentiation in rats does not preclude additional potentiation at later phases. *Neuroscience.* 1995; 67(4): 799–807.
DOI: 10.1016/0306-4522(95)00117-2
55. Kramár E.A., Babayan A.H., Gavin C.F. et al. Synaptic evidence for the efficacy of spaced learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109(13): 5121–5126.
DOI: 10.1073/pnas.1120700109
56. Cao G., Harris K.M. Augmenting saturated LTP by broadly spaced episodes of theta-burst stimulation in hippocampal area CA1 of adult rats and mice. *J. Neurophysiol.* 2014; 112(8): 1916–1924.
DOI: 10.1152/jn.00297.2014
57. Bergmann T.O. Brain state-dependent brain stimulation. *Front. Psychol.* 2018; 9: 2108.
DOI: 10.3389/fpsyg.2018.02108
58. Baur D., Galevska D., Hussain S. et al. Induction of LTD-like corticospinal plasticity by low-frequency rTMS depends on pre-stimulus phase of sensorimotor μ -rhythm. *Brain Stimul.* 2020; 13(6): 1580–1587.
DOI: 10.1016/j.brs.2020.09.005
59. Guerra A., López-Alonso V., Cheeran B., Suppa A. Variability in non-invasive brain stimulation studies: Reasons and results. *Neurosci. Lett.* 2020; 719: 133330.
DOI: 10.1016/j.neulet.2017.12.058
60. Ozdemir R.A., Boucher P., Fried P.J. et al. Reproducibility of cortical response modulation induced by intermittent and continuous theta-burst stimulation of the human motor cortex. *Brain Stimul.* 2021; 14(4): 949–964.
DOI: 10.1016/j.brs.2021.05.013
61. Chervyakov A.V., Sinityn D.O., Piradov M.A. Variability of neuronal responses: types and functional significance in neuroplasticity and neural Darwinism. *Front. Hum. Neurosci.* 2016; 10: 603.
DOI: 10.3389/fnhum.2016.00603
62. Li S., Jin M., Koeglsperger T. et al. Soluble A β oligomers inhibit long-term potentiation through a mechanism involving excessive activation of extrasynaptic NR2B-containing NMDA receptors. *J. Neurosci.* 2011; 31(18): 6627–6638.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0203-11.2011
63. Rönické R., Mikhaylova M., Rönické S. et al. Early neuronal dysfunction by amyloid β oligomers depends on activation of NR2B-containing NMDA receptors. *Neurobiol. Aging.* 2011; 32(12): 2219–2228.
DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.01.011
64. Balducci C., Tonini R., Zianni E. et al. Cognitive deficits associated with alteration of synaptic metaplasticity precede plaque deposition in A β PP23 transgenic mice. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 21(4): 1367–1381.
DOI: 10.3233/jad-2010-100675
65. Giordano N., Iemolo A., Mancini M. et al. Motor learning and metaplasticity in striatal neurons: relevance for Parkinson's disease. *Brain.* 2018; 141(2): 505–520.
DOI: 10.1093/brain/awx351
66. Chiamulera C., Piva A., Abraham W.C. Glutamate receptors and metaplasticity in addiction. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2021; 56: 39–45.
DOI: 10.1016/j.coph.2020.09.005
67. Quartarone A., Rizzo V., Bagnato S. et al. Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain.* 2005; 128(Pt 8): 1943–1950.
DOI: 10.1093/brain/awh527
68. Kang J.S., Terranova C., Hilker R. et al. Deficient homeostatic regulation of practice-dependent plasticity in writer's cramp. *Cereb. Cortex.* 2011; 21(5): 1203–1212.
DOI: 10.1093/cercor/bhq204
69. Antal A., Lang N., Boros K. et al. Homeostatic metaplasticity of the motor cortex is altered during headache-free intervals in migraine with aura. *Cereb. Cortex.* 2008; 18(11): 2701–2705.
DOI: 10.1093/cercor/bhn032
70. Baione V., Belvisi D., Cortese A. et al. Cortical M1 plasticity and metaplasticity in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020; 38: 101494.
DOI: 10.1016/j.msard.2019.101494
71. Naro A., Bramanti A., Leo A. et al. Metaplasticity: a promising tool to disentangle chronic disorders of consciousness differential diagnosis. *Int. J. Neural Syst.* 2018; 28(6): 1750059.
DOI: 10.1142/S0129065717500599
72. Sundman M.H., Lim K., Ton That V. et al. Transcranial magnetic stimulation reveals diminished homeostatic metaplasticity in cognitively impaired adults. *Brain Commun.* 2020; 2(2): fcaa203.
DOI: 10.1093/braincomms/fcaa203

73. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю. и др. Перспективы развития терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции. *Нервные болезни*. 2021; 4: 3–10.
- Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu. et al. Prospects for the development of therapeutic transcranial magnetic stimulation. *Nervnye bolezni*. 2021; 4: 3–10. (In Russ.)
DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12371
74. Hordacre B., Ridding M.C., Goldsworthy M.R. Response variability to non-invasive brain stimulation protocols. *Clin. Neurophysiol.* 2015; 126(12): 2249–2250.
DOI: 10.1016/j.clinph.2015.04.052
75. Fitzgerald P.B., Hoy K., McQueen S. et al. Priming stimulation enhances the effectiveness of low-frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008; 28(1): 52–58.
DOI: 10.1097/jcp.0b013e3181603f7c
76. Bolognini N., Pascual-Leone A., Fregni F. Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2009; 6: 8.
DOI: 10.1186/1743-0003-6-8
77. Cassidy J.M., Gillick B.T., Carey J.R. Priming the brain to capitalize on meta-plasticity in stroke rehabilitation. *Phys. Ther.* 2014; 94(1): 139–150.
DOI: 10.2522/ptj.20130027
78. Takeuchi N., Izumi S. Combinations of stroke neurorehabilitation to facilitate motor recovery: perspectives on Hebbian plasticity and homeostatic metaplasticity. *Front. Hum. Neurosci.* 2015; 9: 349.
DOI: 10.3389/fnhum.2015.00349
79. Kang N., Summers J.J., Cauraugh J.H. Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2016; 87(4): 345–355.
DOI: 10.1136/jnnp-2015-311242
80. Giacobbe V., Krebs H.I., Volpe B.T. et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and robotic practice in chronic stroke: the dimension of timing. *NeuroRehabilitation.* 2013; 33(1): 49–56.
DOI: 10.3233/NRE-130927
81. Cabral M.E., Baltar A., Borba R. et al. Transcranial direct current stimulation: before, during, or after motor training? *Neuroreport.* 2015; 26(11): 618–622.
DOI: 10.1097/WNR.0000000000000397
82. Avenanti A., Coccia M., Ladavas E. et al. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology.* 2012; 78(4): 256–264.
DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182436558
83. Carey J.R., Deng H., Gillick B.T. et al. Serial treatments of primed low-frequency rTMS in stroke: characteristics of responders vs. nonresponders. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2014; 32(2): 323–335.
DOI: 10.3233/RNN-130358
84. Cassidy J.M., Chu H., Anderson D.C. et al. A comparison of primed low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation treatments in chronic stroke. *Brain Stimul.* 2015; 8(6): 1074–1084.
DOI: 10.1016/j.brs.2015.06.007
85. Zhang J.J., Fong K.N.K. Effects of priming intermittent theta burst stimulation on upper limb motor recovery after stroke: study protocol for a proof-of-concept randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020; 10(3): e035348.
DOI: 10.1136/bmjopen-2019-035348
86. Cheng I., Scarlett H., Zhang M., Hamdy S. Preconditioning human pharyngeal motor cortex enhances directional metaplasticity induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *J. Physiol.* 2020; 598(22): 5213–5230.
DOI: 10.1113/JP279977
87. Sonmez A.L., Camsari D.D., Nandakumar A.L. et al. Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2019; 273: 770–781.
DOI: 10.1016/j.psychres.2018.12.041
88. Cheng C.M., Li C.T., Tsai S.J. Current updates on newer forms of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1305: 333–349.
DOI: 10.1007/978-981-33-6044-0_18
89. Cole E.J., Phillips A.L., Bentzley B.S. et al. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): a double-blind randomized controlled trial. *Am. J. Psychiatry.* 2022; 179(2): 132–141.
DOI: 10.1176/appi.ajp.2021.20101429
90. Baeken C., Vanderhasselt M.A., Remue J. et al. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients. *J. Affect. Disord.* 2013; 151(2): 625–631.
DOI: 10.1016/j.jad.2013.07.008
91. Duprat R., Desmyter S., Rudi de R. et al. Accelerated intermittent theta burst stimulation treatment in medication-resistant major depression: a fast road to remission? *J. Affect. Disord.* 2016; 200: 6–14.
DOI: 10.1016/j.jad.2016.04.015
92. Desmyter S., Duprat R., Baeken C. et al. Accelerated intermittent theta burst stimulation for suicide risk in therapy-resistant depressed patients: a randomized, sham-controlled trial. *Front. Hum. Neurosci.* 2016; 10: 480.
DOI: 10.3389/fnhum.2016.00480
93. Blumberger D.M., Vila-Rodriguez F., Wang W. et al. A randomized sham controlled comparison of once vs twice-daily intermittent theta burst stimulation in depression: A Canadian rTMS treatment and biomarker network in depression (CARTBIND) study. *Brain Stimul.* 2021; 14(6): 1447–1455.
DOI: 10.1016/j.brs.2021.09.003
94. Fitzgerald P.B., Hoy K.E., Elliot D. et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2018; 43(7): 1565–1572.
DOI: 10.1038/s41386-018-0009-9
95. Loo C.K., Mitchell P.B., McFarquhar T.F. et al. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol. Med.* 2007; 37(3): 341–349.
DOI: 10.1017/S0033291706009597
96. Cole E.J., Stimpson K.H., Bentzley B.S. et al. Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy for treatment-resistant depression. *Am. J. Psychiatry.* 2020; 177(8): 716–726.
DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19070720

Информация об авторах

Бакулин Илья Сергеевич — к.м.н., н.с., рук. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

Пойдашева Александра Георгиевна — м.н.с. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Забирова Альфия Ходжаевна — аспирант, врач-невролог ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Пирадов Михаил Александрович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

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

Ilya S. Bakulin — Cand. Sci. (Med.), researcher, Head, Non-invasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

Alexandra G. Poydasheva — junior researcher, Non-invasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Alfiya H. Zabirowa — postgraduate student, neurologist, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

Natalia A. Suponeva — D. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Director, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Michael A. Piradov — D. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

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.



Редкое сочетание рассеянного склероза и болезни Паркинсона: клинический случай

Е.А. Руина¹, Е.А. Александрова², Е.В. Паршина², Д.Н. Родыгин², В.С. Юлин²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Россия;

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия

Аннотация

При анализе отечественной и зарубежной медицинской литературы, баз данных Web of Science, PubMed, Scopus обнаружены описания 8 случаев комбинации болезни Паркинсона и рассеянного склероза. Болезнь Паркинсона — хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, обусловленное дегенерацией дофаминергических нейронов чёрной субстанции. Рассеянный склероз — хроническое, демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, вызывающих множественное очаговое и диффузное поражение центральной нервной системы, ведущее к инвалидизации больных и значительному снижению качества жизни. Сочетание двух параллельно текущих нейродегенеративных заболеваний ЦНС редко встречается в клинической практике.

Приведён наблюдавшийся авторами клинический случай, интересный с точки зрения подхода к диагностической и лечебной тактике у данной группы пациентов.

Ключевые слова: рассеянный склероз; болезнь Паркинсона; клинический случай; нейродегенерация; демиелинизирующее заболевание

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: 603126, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190. ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». E-mail: vadik.yulin@yandex.ru. Юлин В.С.

Для цитирования: Руина Е.А., Александрова Е.А., Паршина Е.В., Родыгин Д.Н., Юлин В.С. Редкое сочетание рассеянного склероза и болезни Паркинсона: клинический случай. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(3): 83–91.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.10>

Поступила 21.07.2021 / Принята в печать 26.10.2021 / Опубликовано 30.09.2022

Rare co-occurrence of multiple sclerosis and Parkinson's disease: a case report

Ekaterina A. Ruina¹, Ekaterina A. Aleksandrova², Elena V. Parshina², Danil N. Rodygin², Vadim S. Yulin²

¹Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

A review of Russian and foreign medical literature, as well as the Web of Science, PubMed and Scopus databases, revealed 8 cases of multiple sclerosis and Parkinson's disease co-occurrence. Parkinson's disease is a chronic, progressive neurological disease caused by degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Multiple sclerosis is a chronic demyelinating disease, in which a range of autoimmune-driven inflammatory and neurodegenerative processes lead to formation of numerous focal and diffuse lesions in the central nervous system, resulting in disability and a significant decrease in patient quality of life. The co-occurrence of these two neurodegenerative CNS disorders is rarely seen in clinical practice.

The authors describe a clinical case to demonstrate their approach to the diagnosis and management of this patient group.

Keywords: multiple sclerosis; Parkinson's disease; case report; neurodegeneration; demyelinating disease

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: 603126, Russia, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190. Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko. E-mail: vadik.yulin@yandex.ru. Yulin A.S.

For citation: Ruina E.A., Aleksandrova E.A., Parshina E.V., Rodygin D.N., Yulin V.S. Rare co-occurrence of multiple sclerosis and Parkinson's disease: a case report. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2022; 16(3): 83–91. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.10>

Received 21.07.2021 / Accepted 26.10.2021 / Published 30.09.2022

Введение

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое, демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, ведущее к инвалидизации больных и значительному снижению качества жизни¹. В патогенезе РС одновременно представлены процессы воспаления и дегенерации. Дегенерация нейронов и аксонов при РС — это медленный процесс, инициируемый острым лимфоцитарным воспалением и впоследствии вызываемый хроническим диффузным паренхиматозным лимфоцитарным воспалением. При РС прогрессируют такие нарушения, как окислительный стресс, повреждение митохондрий и последующая дисфункция ионных каналов, что приводит к гибели нейронов [1]. Кроме воспаления значительное воздействие оказывает митохондриальная дисфункция клеток [2, 3].

Механизм митохондриального повреждения основан на нарушении активности комплексов дыхательной цепи (I, III и IV), делеции митохондриальной ДНК, а также энергетическом дефиците (недостаточность Na^+/K^+ -АТФазы, обратная активность натрий-кальциевого обменника и избыток внутриаксонального Ca^{2+} приводят к усилению окислительного стресса, что, в свою очередь, вызывает гистотоксическую гипоксию, которая усиливает дефицит энергии) [2]. Высвобождение Fe^{3+} из повреждённых олигодендроцитов усиливает окислительное повреждение [2].

Перераспределение каналов Na^+ вдоль обнажённого аксона приводит к повышенной потребности в энергии, что впоследствии оказывает активирующее влияние на Ca^{2+} -канал с ограничением по напряжению (VGCC), ионный канал, чувствительный к кислоте (ASIC1), рецептор переходного потенциала меластатина-4 (TRPM4) и способствует избытку внутриаксонального Ca^{2+} . Это приводит к эксайтотоксичности глутамата и опосредует массивный приток Ca^{2+} в нейроны. Затем избыток внутриаксонального Ca^{2+} стимулирует катаболические ферментные системы, что вызывает протеолитическую деградацию белков цитоскелета [2].

Нарушение синтеза единственного миелинового белка — протеолипид-белка (PLP), миелин-ассоциированного гликопротеина (MGA) или 2'3'-циклической нуклеотид-3'-фосфодиэстеразы (CNP) вызывает дисфункцию аксонов, а дефицит аксонального транспорта снижает экспрессию кинезинов (антероградный транспорт) и динеинов (ретроградный транспорт) [2].

Нейродегенерация при РС также обусловлена инициацией апоптоза и процессами валлеровского перерождения [2].

Клинические симптомы, выявляемые при РС, неспецифичны, однако существуют признаки поражения различных отделов мозга, позволяющие заподозрить демиелинизирующее заболевание. Характерным является симптом клинической диссоциации, в том числе между субъек-

тивным состоянием и объективными данными. Наиболее распространёнными клиническими признаками являются поражение зрительного нерва (боль при движении глаз и снижение остроты зрения или появление скотом), поражение мозжечка и его путей (неустойчивость при ходьбе, дисметрия и промахивание в координаторных пробах, мегалография, асинергии, интенционное дрожание, скандированная речь), поражение ствола головного мозга (нистагм (центральный), нейропатия отводящего нерва, прозогипестезия), поражение спинного мозга (моно- и гемипарезы, нижний парапарез, утрата чувствительности по проводниковому типу, симптом Лермитта, императивные позывы на мочеиспускание, недержание мочи, задержки мочеиспускания), поражение больших полушарий головного мозга: (снижение памяти и внимания, хроническая усталость или утомляемость, центральный гемипарез, депрессия).

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, обусловленное дегенерацией дофаминергических нейронов чёрной субстанции [4].

Клетки чёрной субстанции уже изначально подвергаются действию оксидативного стресса, поскольку процесс превращения леводопы в дофамин в присутствии ионов железа сопровождается образованием большого количества свободных радикалов [5]. Это может повреждать фосфолипидный слой клеточных мембран и индуцировать апоптоз, а также повреждать другие молекулы, в частности ДНК и протеины. Свободные радикалы элиминируются энзимными системами, такими как глутатион и супероксиддисмутаза. У больных БП доказано снижение активности этих ферментных систем, что обусловлено их подавлением со стороны избытка свободных радикалов [6]. Кроме того, большое количество ионов железа в чёрной субстанции может приводить к формированию гидроксильных радикалов в результате декомпозиции липидов и пероксида. Функцию частично погибших в результате оксидативного стресса нейронов берут на себя сохранные нейроны, но в результате в них ускоряются процессы метаболизма леводопы в дофамин с ещё большей активацией процессов свободнорадикального окисления, и процесс приобретает свойства «радиоактивной реакции». Нарушение дофаминовой иннервации обонятельных структур, лимбических и стволовых, приводит к личностным особенностям и немоторным проявлениям БП, в то время как манифестация двигательных нарушений болезни происходит при гибели 70% нейронов чёрной субстанции спустя 10–20 лет от начала развития нейродегенеративного процесса [7].

К основным двигательным проявлениям БП относят гипокинезию, тремор покоя, ригидность и постуральную неустойчивость. К немоторным проявлениям — вегетативные нарушения (запоры, потливость, сальность кожных покровов), расстройства сна, снижение артериального давления, нарушения психоэмоционального фона [8].

Таким образом, при РС и БП механизм нейродегенерации имеет частично сходные этапы с накоплением Fe^{3+} и значительным влиянием процессов оксидативного стресса.

Процессы нейродегенерации могут также развиваться в результате мутации гена глюкоцереброзидазы (*GBA1*) — хорошо известного фактора риска при БП и причины болезни Гоше у гомозиготных пациентов [9].

¹ Клинические рекомендации «Рассеянный склероз». Всероссийское общество неврологов, Российское общество нейрорадиологов, Медицинская Ассоциация врачей и центров рассеянного склероза, Российский комитет исследователей РС. 2020 г. 162 с. URL: https://centrems.com/downloads/Clinical_recommendations_of_the_RS-Project_submitted_to_the_MHRF.pdf (дата обращения 07.09.2020).

В литературе имеется описание РС с ранним началом БП у пациента, гетерозиготного по мутации гена паркина [9]. В данном исследовании пациент оказался гетерозиготным носителем мутации гена *GBA1*.

Считается, что связь между РС и БП носит характер случайной. Однако некоторые исследователи подчёркивают возможность развития БП при локализации очага демиелинизации в базальных ганглиях у пациентов с РС [7, 10]. Таким образом, имеются 3 возможные причины сочетания БП и РС.

Описание клинического случая

Пациентка С., 62 года, обратилась в неврологическую клинику 12.01.2021 с жалобами на скованность, замедленность движений, дрожание в левой руке, насильственный наклон туловища вперёд, слабость в левой ноге.

Из анамнеза заболевания: дебют в 2003 г. в возрасте 44 лет, когда появилось онемение нижней части живота и обеих ног, слабость в ногах. Проходила лечение по месту жительства, где на основании данных клинического осмотра был выставлен диагноз «острый рассеянный энцефаломиелит» и проведено лечение с полным регрессом симптоматики. В последующие 15 лет за медицинской помощью не обращалась. В 2019 г. вновь отметила ухудшение в виде слабости в правой ноге, появились затруднения при ходьбе, но опору во время ходьбы не использовала.

При неврологическом осмотре выявлено:

- сознание ясное;
- в месте и времени ориентирована;
- к собственному положению критична;
- поведение при осмотре активное;
- сон не нарушен;
- менингеальные симптомы отрицательные.

Черепные нервы:

- 1-я пара — обоняние ориентировочно не нарушено;
- 2-я пара — зрение на оба глаза снижено;
- 3, 4, 6-я пары — зрачки D=S, диаметр 4 мм, глазные щели D=S, горизонтальный нистагм с 2 сторон, больше влево;
- 5-я пара — точки выхода безболезненные;
- 7-я пара — лицо симметричное;
- 8-я пара — слух не нарушен;
- 9 и 10-я пары — фонация и глотание не нарушено;
- 11-я пара — асимметрии плечевого пояса нет;
- 12-я пара — язык по средней линии.

Чувствительность:

- болевая, температурная, осязательная — сохранены;
- мышечно-суставное чувство — не нарушено;
- сложные виды чувствительности — не нарушены;
- болевые симптомы натяжения нервных стволов — синдромы Ласега, Нери отсутствуют;
- парестезии — отсутствуют.

Двигательные функции:

- активные и пассивные движения в полном объёме;
- мышечная сила в правой нижней конечности снижена до 4 баллов;
- мышечный тонус повышен в правой нижней конечности;

- пробы Барре (верхняя, нижняя) — отрицательные;
- контрактур нет;
- фасцикулярных и фибриллярных подергиваний нет.

Постуральная неустойчивость.

Рефлексы:

- конъюнктивальный, корнеальный, глоточный — D=S;
- верхний брюшной — abs;
- средний брюшной — abs;
- нижний брюшной — abs;
- подошвенный — abs;
- нижнечелюстной, с двуглавой мышцы плеча, с трёхглавой мышцы плеча — D=S;
- коленный D > S;
- ахиллов D > S;
- клонус коленных чашечек и стоп — нет;
- патологические рефлексы на ногах и руках не вызываются;
- орального автоматизма — отсутствуют.

Координаторные функции:

- пробу Ромберга выполняет удовлетворительно;
- пробу на диадохокinez выполняет удовлетворительно;
- пяточно-коленную пробу выполняет с интенцией;
- пальце-носовую пробу выполняет удовлетворительно.

Высшие корковые функции:

- афазии нет;
- письмо не нарушено;
- счёт не нарушен;
- гнозис не нарушен;
- праксис не нарушен.

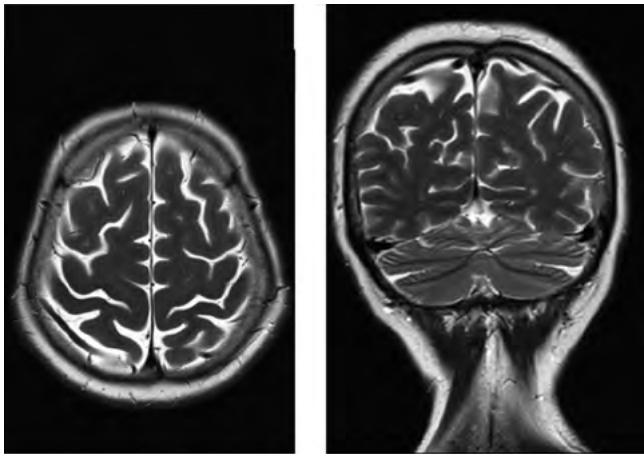
Вазомоторные, трофические и секреторные нарушения:

- красный стойкий дермографизм;
- симптом Горнера отрицательный;
- трофических расстройств (пролежни, ожоги) нет;
- секреторных расстройств (потливость, слюнотечение) нет;
- функция тазовых органов не нарушена.

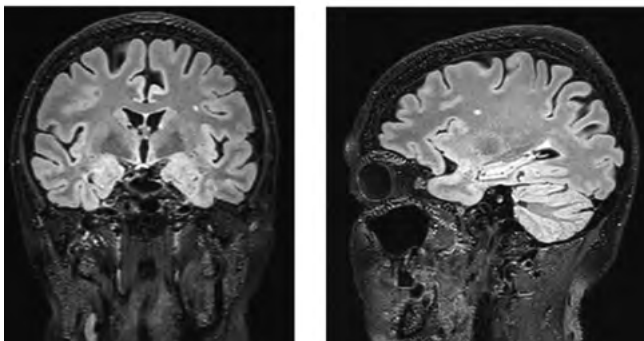
Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастированием от 13.03.2019. В белом веществе лобных и височных долей, субкортикально и паравентрикулярно — до 10 очагов гиперинтенсивного по T2 и FLAIR сигнала размерами от 0,2 см до 0,6 × 0,3 см и очаги без чётких контуров за счёт перифокального отёка. После введения контрастного вещества сразу и через 20 мин в отсроченную фазу усиления интенсивности сигнала от выявленных очаговых изменений не определяется (рис. 1).

13.03.2019 выполнена МРТ шейного отдела позвоночника с контрастированием. В веществе спинного мозга на уровне зубовидного отростка C2 визуализируется очаг гиперинтенсивного по T2 сигнала, без чётких контуров, размерами 0,5 × 0,4 × 0,5 см. Аналогичный очаг имеется на уровне C5/C6, размерами 0,3 × 0,2 × 0,3 см. На других уровнях спинной мозг структурен, сигнал от него (по T1 и T2 не изменен). Форма и размеры тел остальных позвонков обычные, интенсивность сигнала костного мозга тел позвонков не изменена (рис. 2).

Учитывая анамнез, наличие контрастируемых очагов по данным МРТ, для верификации диагноза РС необходимы дополнительные исследования.



A



B

Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки С. в режимах T2 (A) и FLAIR (B) от 13.03.2019.

Fig. 1. Brain MRI of patient S. — T2-weighted (A) and FLAIR sequences (B), 13.03.2019.



Рис. 2. МРТ шейного отдела позвоночника пациентки С. в режиме STIR от 13.03.2019.

Fig. 2. Cervical spine MRI of patient S. — STIR sequence, 13.03.2019.

По результатам анализов:

- биохимические исследования крови (в том числе маркеры воспаления, кальций, глюкоза, витамин В12) соответствуют референсным значениям;
- показатели функции щитовидной железы соответствуют референсным значениям;
- иммунологические исследования крови (антитела к нативной (двуспиральной) ДНК, антитела к кардиолипи-

ну, волчаночный антикоагулянт) соответствуют нормативным показателям;

- исследования на ВИЧ, сифилис, боррелиоз соответствуют референсным значениям.

Пациентке выполнена люмбальная пункция — выявлен 2 тип синтеза олигоклонального характера IgG в ликворе и поликлонального синтеза IgG в сыворотке крови. На основании критериев Макдональда 2017 г. — 1 клиническая атака; ≥ 2 очагов и наличие объективных клинических признаков; наличие олигоклональных специфических антител в спинномозговой жидкости — установлен диагноз: «РС, цереброспинальная форма с пирамидной недостаточностью в правой ноге, стадия обострения. EDSS = 3.0».

Проведена пульс-терапия преднизолоном, после которой неврологическая симптоматика полностью регрессировала. В качестве препарата, изменяющего течение РС, был назначен интерферон бета-1а (синновекс).

В декабре 2019 г. после стрессовой ситуации у пациентки появилось дрожание в левой руке, которое было расценено ею как реакция на психотравмирующую ситуацию; самостоятельно начала принимать препараты растительного происхождения с седативным эффектом. Спустя 1 мес от появления первых моторных симптомов, кроме дрожания в левой руке, пациентка отметила чувство скованности, замедленности движений, насильственный наклон туловища вперед, в связи с чем обратилась в клинику. При проведении осмотра у больной были обнаружены признаки пирамидной недостаточности в виде оживления сухожильных рефлексов и патологических кистевых знаков (Россолимо, Тример), признаки мозжечковой недостаточности — небольшая статическая и динамическая атаксия, нарушение выполнения координаторных проб. Определялось характерное для РС отсутствие брюшных рефлексов. Кроме того, выявлялись положительные рефлексы орального автоматизма. Обращали на себя внимание четко выраженные симптомы паркинсонизма: брадикинезия в виде ахейрокинеза слева, повышения мышечного тонуса по пластическому типу в левых конечностях. Особенностью клинического случая является раннее появление постуральной неустойчивости в виде ретропульсии, а также одновременное с брадикинезией появление дистонических нарушений — камптокормии. Немоторным проявлением БП являлось нарушение моторики желудочно-кишечного тракта в виде запоров (стул 1 раз в 3 дня).

Повторно была назначена МРТ головного мозга с контрастированием от 10.01.2020 для исключения симптоматики паркинсонизма на фоне демиелинизирующего процесса (рис. 3).

На МРТ, взвешенных по T2: TSE — 3,0 мм в аксиальной проекции, FLAIR FS — 0,9 мм в аксиальной проекции, T13D — 0,9 мм; при DWI и режиме SWI визуализированы суб- и супратенториальные структуры. Срединные структуры не смешены. Дифференцировка серого и белого вещества удовлетворительная. В шишковидной железе имеются мелкие кисты размерами до 0,2–0,3 см. В белом веществе лобных и височных долей, субкортикально и перивентрикулярно — менее 10 очагов гиперинтенсивного по T2 и FLAIR сигнала размерами от 0,2 см до 0,6 × 0,3 см и очаги без четких контуров за счёт перифокального отека. Боковые желудочки мозга не расширены, симметричные, раз-

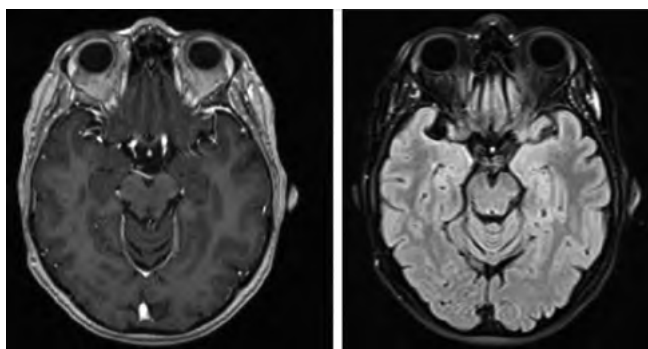


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентки С. в режимах T1 и T2 от 10.01.2020.

Fig. 3. Brain MRI of patient S. — T1-weighted and T2-weighted sequences, 10.01.2020.

мер желудочков на уровне отверстий Монро 0,6 см с обеих сторон. III желудочек шириной до 0,5 см. IV желудочек и базальные цистерны не изменены. Хиазмальная область без особенностей. Ткань гипофиза высотой до 5 мм, верхний контур несколько вогнут, МР-сигнал однородный. Супраселлярная цистерна не расширена. Сигнал от зрительных нервов обычный. Слуховые нервы обычной толщины, структура однородная. Субарахноидальные конвекситальные и межгиральные пространства расширены преимущественно в области лобных, теменных долей и силвиевых щелей на фоне атрофических изменений коры больших полушарий и мозжечка. Миндалины мозжечка расположены на уровне большого затылочного отверстия.

После введения контрастного вещества сразу и через 20 мин в отсроченную фазу усиления интенсивности сигнала от выявленных очагов изменений не определяется.

МР-картина наружной заместительной гидроцефалии. Очаговые изменения вещества головного и спинного мозга демиелинизирующего характера.

Таким образом, по данным МРТ головного мозга с контрастированием, очаги располагаются в субкортикальной и перивентрикулярных областях, очаги демиелинизации не затрагивали структуры экстрапирамидной системы, что исключает непосредственное воздействие очагового демиелинизирующего процесса на синдром паркинсонизма.

На основании критериев международного общества двигательных расстройств по БП 2015 г. выставлен диагноз: «вероятная БП брадикинетико-ригидно-дрожательная форма 2,5 степени по Хен–Яру с ригидностью и олигобрадикинезией в левой кисти, умеренной постуральной неустойчивостью, камптокормией».

В качестве симптоматической терапии БП назначен агонист дофаминовых рецепторов пирибедил в дозе 100 мг/сут с положительным эффектом в виде значительного уменьшения дрожания левой руки и уменьшения скованности. В качестве иммуномодулирующей терапии был оставлен препарат синновекс.

Спустя 1 год от моторного дебюта БП (январь 2021 г.) отмечено нарастание проявлений паркинсонизма в виде недостаточной эффективности агонистов дофаминовых рецепторов. Проба с леводопой показала положительный ответ,

однако значительного уменьшения симптомов удалось добиться только при приёме высоких доз леводопы, несмотря на малую длительность моторного дебюта. Отрицательной динамики, связанной с РС, у больной не отмечалось.

Учитывая положительный комплаенс со стороны пациентки, для дальнейшего лечения были рекомендованы препараты леводопы² — леводопа-бенсеразид 250 мг утром и днем в сочетании с пирибедилом 50 мг на ночь. Таким образом, диагноз формулируется: БП, брадикинетико-ригидно-дрожательная форма с вегетативными проявлениями (формула стадии заболевания M3 O0 C0 K0 B1 A0).

Обсуждение

Анализ клинического случая показывает, что дебют демиелинизирующего заболевания проявился в возрасте 44 лет. Течение заболевания достаточно мягкое с редкими обострениями, хорошим ответом на терапию глюкокортикоидными гормонами и удовлетворительным контролем с помощью препарата, изменяющего течение РС. Клиническая картина заболевания обусловлена спинальным поражением при относительно невыраженном демиелинизирующем процессе в головном мозге. Через 17 лет после дебюта заболевания пациентка передвигается самостоятельно. Область базальных ядер, ствола мозга не изменена (рис. 3). БП возникла через 16 лет после дебюта РС. Течение БП более агрессивное, чем РС. Третья стадия БП с моторными проявлениями в виде ригидности и олигобрадикинезии в левой кисти, умеренной постуральной неустойчивостью, камптокормией; и немоторными проявлениями в виде нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. Особенностью клинического случая являются раннее появление постуральной неустойчивости, камптокормии и необходимости применения высоких доз леводопы для «включения», что требует дальнейшего динамического наблюдения за пациенткой для исключения дебюта мультисистемной атрофии.

В данном случае РС и БП стоит рассматривать как отдельные нейродегенеративные заболевания, встретившиеся у одной пациентки.

Совместное возникновение БП и РС встречается редко [9, 10]. В зарубежных исследованиях были описаны случаи РС с малосимптомным началом БП, хорошим ответом на дофаминергическую терапию или сохранением симптомов, несмотря на терапию кортикостероидами. Некоторые авторы сообщают о случаях, в которых очаг демиелинизации располагается вблизи таламуса, бледного шара и чёрной субстанции, а также латеральной чёрной субстанции [10, 11].

В нашем клиническом случае не было изменения сигнала на МРТ от базальных ганглиев, а также имелся хороший ответ на дофаминергическую терапию, что указывает на сочетание РС и БП у данной пациентки.

Повышенный относительный риск БП у пациентов с РС был зарегистрирован в шведском когортном исследовании [12]. Однако в исследовании случай–контроль в датской популяции связи между БП и аутоиммунным заболеванием

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.12.2012 № 1574н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни Паркинсона».

Сравнительная характеристика клинических случаев сочетания РС и БП [11]
Comparative characteristics of the clinical cases with co-occurrence of PD and MS [11]

Показатель Parameter	Клинические случаи, описанные в литературе Clinical cases described in the literature								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Пол Gender	Мужской Male	Женский Female	Мужской Male	Женский Female	Женский Female	Женский Female	Мужской Male	Женский Female	Женский Female
Возраст начала РС Age of MS onset	27	42	40	31	29	24	37	37	44
Возраст начала БП Age of PD onset	30	55	44	39	31	31	43	43	61
Клинический дебют РС Initial clinical presentation of MS	Атаксия Ataxia	Атаксия, слабость в ноге Ataxia, leg weakness	Слабость в ноге Leg weakness	Паралич лицевого нерва Facial nerve palsy	Атаксия Ataxia	Потеря зрения Vision loss	Диплопия, головокружение Diplopia, vertigo	Атаксия Ataxia	Слабость в ногах, гипестезия Leg weakness, decreased sensation
Проявления БП Signs of PD	Утомляемость, тремор, брадикинезия Increased fatigue, tremor, bradykinesia	Брадикинезия, амнезия Bradykinesia, amnesia	Цервикальная дистония, брадикинезия Cervical dystonia, bradykinesia	Брадикинезия, деменция Bradykinesia, dementia	Цервикальная дистония, брадикинезия, деменция Cervical dystonia, bradykinesia, dementia	Цервикальная дистония, брадикинезия, деменция Cervical dystonia, bradykinesia, dementia	Утомляемость, тремор, бради-кинезия Increased fatigability, tremor, bradykinesia	Утомляемость, тремор, бради-кинезия Increased fatigability, tremor, bradykinesia	Брадикинезия, тремор, камптокармия Bradykinesia, tremor, camptocormia
Локализация очагов Location of lesions	Перивентри- кулярно, средний мозг, таламус Periventricular, midbrain, thalamus	Перивентри- кулярно, кора больших полушарий, юкстакортикально, таламус, базаль- ные ганглии, атрофия Periventricular, cerebral cortex, juxtacortical, thalamus, basal ganglia, atrophy	Перивентри- кулярно, кора больших полушарий, юкстакортикаль- но, кора больших полушарий, средний мозг Periventricular, cerebral cortex, juxtacortical, midbrain, basal ganglia	Перивентри- кулярно, базальные ганглии, юкстакортикаль- но, кора больших полушарий, средний мозг Periventricular, basal ganglia, juxtacortical, cerebral cortex, midbrain	Перивентри- кулярно, базальные ганглии, юкстакортикаль- но, кора больших полушарий, средний мозг Periventricular, basal ganglia, juxtacortical, cerebral cortex, midbrain	Перивентри- кулярно, базальные ганглии, кора больших полу- шарий, мозжечок, средний мозг Periventricular, basal ganglia, cerebellum, midbrain	Перивентри- кулярно, юкстакортикаль- но, средний мозг Periventricular, juxtacortical, midbrain	Перивентри- кулярно, юкстакортикаль- но, средний мозг Periventricular, juxtacortical, midbrain	Перивентрикулярно, юкстакортикально Periventricular, juxtacortical

Показатель Parameter	Клинические случаи, описанные в литературе Clinical cases described in the literature								Клинический случай, описанный в данной статье Clinical case described in this article
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Проводимая терапия Treatment undertaken	Леводопы, имуран, амантадин Levodopa, Imuran, amantadine	Леводопы, метотрексат, амантадин Levodopa, methotrexate, amantadine	Леводопы, метотрексат, амантадин Levodopa, methotrexate, amantadine	Леводопы, метотрексат, амантадин Levodopa, methotrexate, amantadine	Леводопы, метотрексат, амантадин Levodopa, methotrexate, amantadine	Леводопы, амантадин, селегилин Levodopa, amantadine, selegiline	Леводопы, метотрексат, амантадин Levodopa, methotrexate, amantadine	Леводопы, амантадин Levodopa, amantadine	Леводопы, синновекс Levodopa, Cinnovex
Расширенная шкала оценки степени инвалидизации EDSS Expanded Disability Status Scale	4,5	5	5	5,5	4	6	3,5	4	3

не выявлено [13]. Стоит отметить, что в этом исследовании количество пациентов с РС в контрольной группе было больше, чем в популяции пациентов.

По мере того, как ожидаемая продолжительность жизни пациентов с РС со временем увеличивается, вероятность развития БП у данных пациентов становится всё более очевидной, поэтому данный факт следует учитывать у пожилых пациентов с РС, которые обычно подвергаются недостаточной диагностике других сопутствующих заболеваний, таких как БП.

В литературе имеется описание случая пациентки с БП и РС с выявленной мутацией гена *GBA1* [10]. Существуют доказательства, что мутация гена *GBA1* является фактором риска БП.

Женщина, 52 года, обратилась в клинику с жалобами на слабость в правой ноге и руке, увеличение скованности правых конечностей и замедленность походки. В 49 лет впервые отметила преходящее онемение правой ноги и затруднения походки. При неврологическом обследовании был выявлен правосторонний гемипарез. Также были определены положительные олигоклональные иммуноглобулины в спинномозговой жидкости. На МРТ головного мозга выявлены очаги демиелинизации, накапливающие контрастное вещество, в связи с этим была начата терапия терифлуномидом.

Через 2 года произошел повторный рецидив, который проявлялся слабостью и онемением правой ноги, тремором правой руки. При неврологическом осмотре внимание на себя обращали гипомимия, тремор покоя и постуральный тремор правой руки, брадикинезия и ригидность, более выраженные в правых конечностях. Также был положительный ответ на леводопу в виде значительного регресса симптоматики. В связи с этим пациентке был выставлен диагноз БП. В генетическом анализе (секвенирование экзонного нового поколения), выявлена гетерозиготная мутация в гене *GBA1*, что достоверно подтверждает установленный диагноз БП. Поскольку в области базальных ганглиев и рядом с ними не выявлено очагов демиелинизации, в данном случае можно говорить о совместном развитии БП и РС.

Гетерозиготная мутация в гене *GBA1* является достоверным показателем БП. Ввиду малодоступности данной методики в России в рамках исследования нашего клинического случая она не проводилась.

Ряд зарубежных исследователей [1–3, 14] достаточно подробно описали процессы нейродегенерации при РС, которые также присутствуют в патогенезе БП.

Проведена дифференциальная диагностика БП с мульти-системной атрофией (МСА). БП, как и МСА, относятся к группе синуклеинопатий, однако если при БП дегенерации с отложением α -синуклеина подвергаются дофаминергические нейроны чёрной субстанции, то при МСА дегенеративный процесс сосредотачивается на отложении aberrантного α -синуклеина как в глии (в основном, олигодендроглии), так и в нейронах, образующих глиальные и нейрональные цитоплазматические включения, которые вызывают дисфункцию и гибель клеток [15]. Ранние клинические проявления БП и МСА могут быть практически

идентичными, в том числе больные могут даже демонстрировать некоторую чувствительность к препаратам леводопы. Кроме того, для МСА типичны определенные МРТ-критерии: атрофия червя и полушарий мозжечка, моста (особенно нижней половины его основания), средних ножек мозжечка и скорлупы, а также компенсаторное расширение IV желудочка [15]. В описываемом клиническом случае раннее появление поструральной неустойчивости может расцениваться как «красный флажок». Ранний дебют камптоформии также достаточно типичен для МСА. Против диагноза МСА у пациентки свидетельствует чувствительность к леводопе, отсутствие вегетативных нарушений, не типичная для МСА картина МРТ [4].

Лечение РС в комбинации с БП аналогично лечению данных заболеваний по отдельности [16]. Препараты, изменяющие течение РС, и препараты леводопы не имеют доказанных антагонистических или синергических фармакологических эффектов и не влияют друг на друга [3, 4]. Поэтому при лечении комбинации БП и РС следует проводить лечение каждой нозологии в отдельности. Глюкокортикостероиды, которые используются в лечении обострений РС, также не оказывают значимого влияния на действие препаратов леводопы.

В таблице проанализированы данные 8 известных случаев сочетания БП и РС и нашего клинического случая. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что часть

пациентов имели очаги в базальных ганглиях, что могло привести к возникновению БП в связи с наличием очагов демиелинизации в этих структурах. Также отмечается низкий темп прогрессии и возникновение БП у женщин с поздним дебютом РС.

Выводы

Сочетание РС и БП крайне редко встречается в клинической практике, а потому необходимо знать, как оказывать помощь больным с данной комбинацией заболеваний. Приведенный клинический случай является интересным с точки зрения подхода к диагностической и лечебной тактике, т.к. зачастую ранние признаки БП воспринимаются врачами как вновь возникшие проявления РС. Поэтому важно не упустить из внимания этот факт и начать правильное лечение на ранних этапах для минимизации выраженности клинических проявлений и, соответственно, улучшения качества жизни больных. Исходя из немногочисленных известных научных работ и нашего исследования, можно сделать вывод, что для лечения комбинации РС и БП применяются те же препараты, что и для лечения каждой нозологии по отдельности. Применение леводопы и препаратов, изменяющих течение РС, оказывает хороший эффект как на проявления БП, так и на проявления РС у данной категории пациентов, а комбинация этих препаратов не вызывает нежелательных реакций в допустимых значениях.

Список источников / References

- Friese M.A., Schattling B., Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10(4): 225–238. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.37
- Correale J., Marrodan M., Ysraelit M.C. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in progressive multiple sclerosis. *Biomedicines.* 2019; 7(1): 14. DOI: 10.3390/biomedicines7010014
- Höftberger R., Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Handb. Clin. Neurol.* 2017; 145: 263–283. DOI: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00019-5
- Иллариошкин С.Н., Яхно Н.Н. Болезнь Паркинсона и расстройства движения. М.; 2008. 405 с.
- Иллариошкин С.Н., Яхно Н.Н. Parkinson's disease and movement disorders. Moscow; 2008. 405 p. (In Russ.)
- Mochizuki A., Komatsuzaki Y., Shoji S. Association of Lewy bodies and glial cytoplasmic inclusions in the brain of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2002; 104(5): 534–537. DOI: 10.1007/s00401-002-0582-0
- Dugger B.N., Dickson D.W. Pathology of neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017; 9(7): a028035. DOI: 10.1101/cshperspect.a028035
- Klingelhoefer L., Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease — the gut-brain axis and environmental factors. *Nat. Rev. Neurol.* 2015; 11(11): 625–636. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.197
- Иллариошкин С.Н., Левин О.С. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. М.; 2017. 336 с.
- Иллариошкин С.Н., Levin O.S. Guide to diagnosis and treatment of Parkinson's disease. Moscow; 2017. 336 p. (In Russ.)
- Delalić S., Rus T., Ledinek A. et al. Parkinson's disease in a patient with multiple sclerosis and heterozygous glucocerebrosidase gene mutation. *Clin. Parkinson. Relat. Dis.* 2020; 3: 100055. DOI: 10.1016/j.prdoa.2020.100055
- Emadifar M., Afshar F., Nasr Z., Kheradmand M. Parkinsonism associated with multiple sclerosis: a report of eight new cases and a review on the literature. *Iran J. Neurol.* 2014; 13(2): 88–93.
- Jellinger K.A. Multiple system atrophy: an oligodendroglioneuronal synucleinopathy. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 62(3): 1141–1179. DOI: 10.3233/JAD-170397
- Li X., Sundquist J., Sundquist K. Subsequent risks of Parkinson disease in patients with autoimmune and related disorders: a nationwide epidemiological study from Sweden. *Neurodegener. Dis.* 2012; 10: 277–284. DOI: 10.1159/000333222
- Rugbjerg K., Friis S., Ritz B. et al. Autoimmune disease and risk for Parkinson disease: a population-based case-control study. *Neurology.* 2009; 73(18): 1462–1468. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c06635
- Sawcer S. The complex genetic of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain.* 2008; 131(Pt 12): 3118–3131. DOI: 10.1093/brain/awn081
- Иллариошкин С.Н., Ершова М.В., Ахмадуллина Д.Р., Федотова Е.Ю., Современные представления о мультисистемной атрофии. *Нервные болезни.* 2018; (4): 3–13.
- Иллариошкин С.Н., Ершова М.В., Ахмадуллина Д.Р., Федотова Е.Ю. Current concept of multiple system atrophy. *Nervnyye bolezni.* 2018; (4): 3–13. (In Russ.)
- Compston A., Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2002; 359: 1221–1231. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08220-X

Информация об авторах

Руина Екатерина Андреевна — к.м.н., доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ПИМУ, Нижний Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4595-2614>

Александрова Екатерина Александровна — к.м.н., доцент, врач-невролог кабинета экстрапирамидных нарушений ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5012-945X>

Паршина Елена Валерьевна — к.м.н., зав. неврологическим отделением ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7033-053X>

Родыгин Данил Николаевич — врач-невролог неврологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3191-4249>

Юлин Вадим Сергеевич — врач-невролог неврологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-2986>

Вклад авторов. *Руина Е.А.* — описание и анализ клинических наблюдений; *Александрова Е.А.* — литературный обзор, описание клинических наблюдений и их анализ; *Паршина Е.В.* — проведение исследования, предоставление иллюстративного материала; *Родыгин Д.Н.* — анализ результатов исследования, обработка иллюстративного материала; *Юлин В.С.* — описание клинических наблюдений, компьютерная верстка статьи

Information about the authors

Ekaterina A. Ruina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of neurology, psychiatry and narcology, Midvolga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4595-2614>

Ekaterina A. Aleksandrova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, neurologist, Cabinet of extrapyramidal disorders, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5012-945x>

Elena V. Parshina — Cand. Sci. (Med.), Head, Neurological department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7033-053X>

Danil N. Rodygin — neurologist, Neurological department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3191-4249>

Vadim S. Yulin — neurologist, Neurological department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-2986>

Author contribution. *Ruina E.A.* — description and analysis of clinical observations; *Aleksandrova E.A.* — literary review, description of clinical observations and their analysis; *Parshina E.V.* — conducting research, providing illustrative material; *Rodygin D.N.* — analysis of research results, processing of illustrative material; *Yulin V.S.* — Description of clinical observations, computer layout of the article.



Особенности клинической картины при нарушении мозгового кровообращения в бассейне артерии Першерона (клинические случаи)

В.А. Аннушкин, А.А. Никонов, М.Ю. Максимова, О.В. Лагода, М.М. Танащян

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

В статье описаны два клинических случая острых нарушений мозгового кровообращения в бассейне артерии Першерона. Трудности распознавания причины ишемического инсульта у пациентов были связаны с полиморфизмом психических расстройств и редко встречающейся «стратегической сосудистой деменцией», а также угнетением сознания. Приводятся клинические особенности заболевания, позволяющие в совокупности с использованием методов нейровизуализации (в том числе различных режимов магнитно-резонансной томографии) провести правильную и своевременную диагностику.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; нарушения сознания; артерия Першерона; ишемический инсульт

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: annushkin-v@mail.ru. Аннушкин В.А.

Для цитирования: Аннушкин В.А., Никонов А.А., Максимова М.Ю., Лагода О.В., Танащян М.М. Особенности клинической картины при нарушении мозгового кровообращения в бассейне артерии Першерона (клинические случаи). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(3): 92–98.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.11>

Поступила 28.06.2022 / Принята в печать 25.07.2022 / Опубликована 30.09.2022

Clinical features of stroke in the artery of Percheron territory (case series)

Vladislav A. Annushkin, Alexey A. Nikonov, Marina Yu. Maksimova, Olga V. Lagoda, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

The article describes two clinical cases of stroke in the artery of Percheron territory. The difficulty in recognizing the causes of ischaemic stroke in these patients was due to the polymorphism in the mental disorders and the rare "strategic infarct dementia", as well as impaired consciousness. We hereby present the clinical features of this condition, which can be used together with neuroimaging methods (including various MRI sequences) to ensure a timely and accurate diagnosis. The authors describe a clinical case to demonstrate their approach to the diagnosis and management of this patient group.

Keywords: cognitive disorders; impaired consciousness; artery of Percheron; ischaemic stroke

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: annushkin-v@mail.ru. Annushkin V.A.

For citation: Annushkin V.A., Nikonov A.A., Maksimova M.Yu., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. Clinical features of stroke in the artery of Percheron territory (case series). *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(3): 92–98. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.11>

Received 28.06.2022 / Accepted 25.07.2022 / Published 30.09.2022

Введение

Второй по распространённости причиной когнитивных нарушений после болезни Альцгеймера являются цереброваскулярные расстройства. Причиной сосудистых когнитивных нарушений нередко являются «стратегические» инфаркты головного мозга, наиболее часто развивающиеся в области таламусов, полосатых тел, гиппокампа, лобных долей, угловой извилины левого полушария головного мозга.

Таламус и средний мозг имеют сложное кровоснабжение, в котором особое место отводится артерии Першерона (АП), впервые описанной в 1973 г. французским врачом и учёным-исследователем Жераром Першероном. АП представляет собой анатомический вариант, при котором непарная таламоперфорировавшая артерия (ТПА) отходит от проксимальной части одной из задних мозговых артерий и является источником двустороннего кровоснабжения парамедианных отделов таламусов и ростральной части среднего мозга. Редкий вариант анатомического развития АП встречается у 4–12% населения [1]. Частота поражения обоих таламусов составляет около 5% случаев среди таламических инфарктов [2].

Ж. Першерон описал три варианта строения ТПА:

- «А» тип, при котором левая и правая ТПА отходят от P1-сегментов соответствующих задних мозговых артерий;
- «В» тип (встречается у одной трети людей), при котором ТПА на одной стороне отсутствует, а ТПА на другой стороне снабжает своими ветвями оба таламуса;
- «С» тип, при котором ТПА начинаются от сосуда, соединяющего, наподобие мостика, P1-сегменты обеих задних мозговых артерий [2] (рис. 1).

Окклюзия АП встречается редко, однако этот анатомический вариант может привести к двусторонним таламическим инфарктам, в том числе с вовлечением среднего мозга. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в бассейне АП являются причиной 0,1–2,0% случаев ишемического инсульта [3, 4]. Патология АП приводит к развитию 22–35% случаев инфарктов в таламусе, который в свою очередь составляют около 11% случаев ишемического инсульта в артериях вертебробазиллярной системы [5]. Учитывая широкий спектр клинических проявлений, ИИ в бассейне АП часто не диагностируется. Билатеральные парамедианные таламические инфаркты характеризуются следующей триадой: острые эпизоды нарушения сознания, нейропсихологические симптомы и нарушения вертикального зрения. В настоящее время с учётом вариабельности клинических

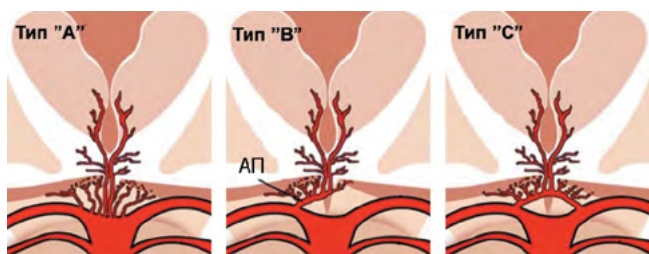


Рис. 1. Схематическое изображение вариабельности сосудистой системы таламуса, описанной Ж. Першероном.

Fig. 1. A diagram of the thalamic vascular supply variants, as described by G. Percheron.

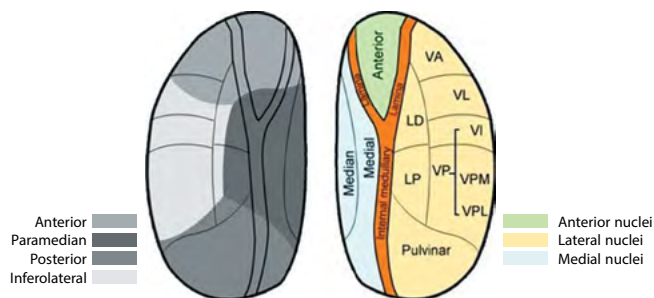


Рис. 2. Схематическое изображение вовлечённости сосудистой системы и вещества головного мозга при поражении АП.

Fig. 2. A diagram of the involved vascular supply and brain matter during damage to the artery of Percheron.

проявлений выделены четыре основных варианта течения инфарктов в таламусе, обусловленные нарушением кровоснабжения в бассейнах туберо-таламической, парамедианной, нижнелатеральной и задней ворсинчатой артерий [3] (рис. 2).

Большое разнообразие клиники проявления ОНМК в бассейне АП характеризуется:

- нарушениями памяти (антероградная и ретроградная амнезия (58% случаев);
- психическими нарушениями (апатия, абулия, возбуждение и агрессивность), двусторонним параличом вертикального зрения (65%);
- спутанность сознания и гиперсомния (29%);
- комой (42%);
- акинетическим мутизмом [2].

А. Arauz и соавт. описали 7 клинических паттернов при инфарктах в бассейне АП:

- 1) нарушения когнитивных функций;
- 2) поведенческие расстройства (дезориентация, возбуждение, апатия, не критичность);
- 3) афазия или дизартрия;
- 4) глазодвигательные нарушения;
- 5) двигательные расстройства;
- 6) мозжечковые нарушения;
- 7) другие симптомы (гиперсомния, тремор, судороги и гипертермия) [6].

Таламус играет значительную роль в регуляции цикла сна и бодрствования. Гиперсонливость как один из основных симптомов при билатеральных таламических инфарктах объясняется прерыванием норадренергических и дофаминергических импульсов от ретикулярной формации к таламусам. Гиперсонливость может наблюдаться также при одностороннем инфаркте в таламусе, однако является менее выраженной.

Нарушение активного воспроизведения информации с ухудшением управляющих функций при билатеральных парамедианных инфарктах в таламусах объясняют прерыванием путей от медиального дорсального (mD) ядра к дорсолатеральной префронтальной коре, а также тем, что mD-ядро участвует в обеспечении процессов консолидации следов памяти и перехода кратковременной памяти в долговременную [7]. Сложность диагностики в этих случаях часто связана с гиперсонливостью, которую принимают за полную утрату сознания.

Основные факторы, увеличивающие время диагностики таламического инфаркта в бассейне АП:

- полиморфизм неврологических симптомов;
- трудности диагностики инфарктов в бассейне АП при проведении компьютерной томографии (КТ)/магнитно-резонансной томографии (МРТ);
- редкость инфарктов в бассейне АП, что является причиной недостаточной осведомлённости врачей об этом заболевании.

Двустороннее поражение таламусов может наблюдаться при ОНМК в базилярной артерии и тромбозе глубоких церебральных вен. Верхний базилярный синдром может проявляться двусторонними инфарктами в таламусах, а также инфарктами в бассейнах верхней мозжечковой и задней мозговой артерий. Тромбоз глубоких церебральных вен в редких случаях может приводить к двустороннему поражению таламусов и базальных ядер.

Энцефалопатия Вернике также входит в дифференциально-диагностический ряд заболеваний в случаях двустороннего поражения таламусов, при которых на Т2-взвешенных изображениях МРТ симметричная гиперинтенсивность отмечается в парамедианных отделах таламусов, а также в тектальной пластинке, околопроводном сером веществе, сосцевидных телах. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с опухолью головного мозга, инфекционными заболеваниями, болезнью Вильсона–Коновалова.

В этой статье мы представляем 2 случая ОНМК в бассейне АП с различной клинической картиной.

Клинический случай 1

Пациентка М., 32 лет, экономист, поступила в Научный центр неврологии в сентябре 2020 г. Сама пациентка жалоб активно не предъявляла, со слов мужа отмечались потеря памяти и сонливость. В связи с когнитивными нарушениями анамнез был собран преимущественно со слов родственников.

До данного эпизода считала себя полностью здоровой. 31.08.2020 вернулась из Сочи. Со слов мужа, на следующий день поздно вечером остро появились нарушения памяти, дезориентация во времени и пространстве, сонливость, утрата памяти на события предшествующего месяца. При осмотре врачом скорой медицинской помощи очаговой симптоматики не выявлено, госпитализация не предлагалась. Со слов мужа, во время отдыха в Сочи пациентка регулярно употребляла алкогольные напитки. Для исключения интоксикации выполнен тест на наркотики — результат отрицательный.

Неврологический статус при поступлении: сонлива, дезориентирована в месте и времени. Отмечаются когнитивные нарушения. Менингеальных симптомов нет. Инструкции выполняет в полном объёме, в замедленном темпе. Обоняние (субъективно) не изменено. Поля зрения (при ориентировочной оценке) не изменены. Зрачки D=S, глазные щели D=S. Движение глаз в полном объёме. Чувствительность на лице не нарушена. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Лицо симметричное. Слух (при ориентировочном исследовании) не снижен. Нистагма нет. Глотание, фонация не нарушены. Язык по средней линии.

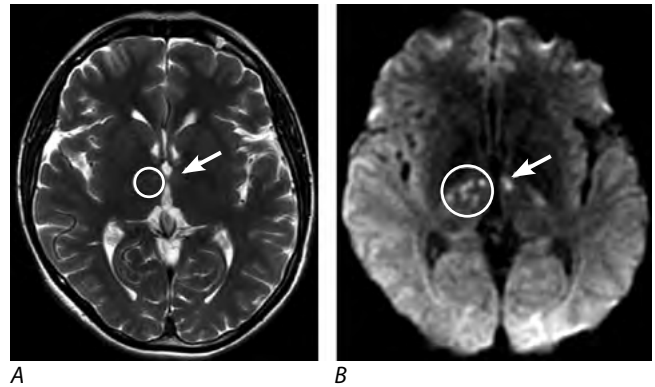


Рис. 3. МРТ головного мозга в режиме Т2 (А) и DWI (В). Стрелками и кругами показаны постинфарктные изменения в парамедианных отделах таламусов.

Fig. 3. T2-weighted brain MRI (A) and DW-MRI (B).

The arrows and circles indicate the post-stroke changes in the paramedian thalamus.

Дизартрия. Парезов в руках и ногах нет. Сухожильные рефлексы оживлены, S=D. Мышечный тонус не изменён. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. При выполнении пробы Ромберга устойчива. Чётких нарушений чувствительности в момент осмотра не выявлено.

Заключение нейропсихолога: нарушения в мнестической сфере, проявляющиеся во всех модальностях и характеризующиеся выраженной нестойкостью следов памяти, нарушениями по типу акустико-мнестической афазии, динамического праксиса, на фоне изменения нейродинамических параметров деятельности мозга с преобладанием тормозных процессов и выраженных колебаний внимания. Дезориентировка во времени, снижение мотивационной составляющей. Выявленные нарушения могут указывать на заинтересованность медиальных отделов височной области, премоторных, префронтальных и стволовых структур.

Лабораторное исследование крови — в общем анализе крови отмечаются гипохромная анемия лёгкой степени и незначительный лимфоцитарный плейоцитоз. Показатели биохимического анализа крови и общего анализа мочи — в пределах референсных значений. В коагулограмме повышена фибринолитическая активность. Агрегация тромбоцитов: под влиянием адреналина — 18% (в норме 37–43%), аденозиндифосфат на фоне приёма ацетилсалициловой кислоты 75 мг — 29% (в норме 40–46%).

По результатам электрокардиографии и трансторакальной эхокардиографии значимых изменений не выявлено.

При МРТ головного мозга обнаружены симметричные инфаркты в таламусах (инфаркты в бассейне АП) (рис. 3).

МР-ангиография интракраниальных артерий: без особенностей.

Принимая во внимание отсутствие сосудистых факторов риска, значимых изменений в анализах крови и при дополнительных методах исследования, а также учитывая анамнестические данные о принятии алкоголя, который может увеличивать прокоагулянтную активность крови, предложен гемореологический подтип инсульта.

ДНК-диагностика тромбофилических состояний

DNA diagnosis of thrombophilic conditions

Тесты Tests	Результат Result	Норма Normal	Интерпретация результатов Interpretation of results
ДНК-диагностика тромбофилических состояний DNA diagnosis of thrombophilic conditions			
Ген ингибитора активатора плазминогена <i>PAI-1:-6755G>4G</i> Plasminogen activator inhibitor type 1 gene <i>PAI-1:-6755G>4G</i>	5G/4G*	5G/5G	Повышение уровня PAI-1 в крови, снижение фибринолитической активности, повышение риска коронарных нарушений Increased levels of serum PAI-1, reduced fibrinolytic activity, increased risk of coronary artery disease
Ген интегрин-альфа (гликопротеин Gp1a) <i>ITGA2:807C>T</i> Glycoprotein Gp1a (integrin alpha-2) gene <i>ITGA2:807C>T</i>	C/T	C/C	Увеличение адгезии тромбоцитов. Риск развития послеоперационных тромбозов Increased platelet adhesion. Risk of post-operative blood clots
Ген тромбоцитарного рецептора фибриногена (гликопротеин Gp3a) <i>ITGB3:1565T>C</i> Platelet glycoprotein Gp3a gene <i>ITGB3:1565T>C</i>	T/C*	T/T	Низкая эффективность терапии аспирином. Повышенная агрегация тромбоцитов. Риск развития тромбозов Low efficacy of aspirin therapy. Increased platelet aggregation. Risk of thromboembolism
Ген метилен-тетрагидрофолат-редуктазы <i>MTHFR:1298A>C</i> Methylenetetrahydrofolate reductase gene <i>MTHFR:1298A>C</i>	A/C*	A/A	Повышенный риск развития тромбозов, невынашивание беременности, поздний гестоз Increased risk of clots, miscarriage, late pregnancy toxemia
Ген метионинсинтазы <i>MTR:2756A>G</i> Methionine synthase gene <i>MTR:2756A>G</i>	A/G*	A/A	Повышение уровня гомоцистеина крови. Риск развития тромбозов Increased serum homocysteine levels. Risk of thromboembolism
Ген метионинсинтазы-редуктазы <i>MTRR:66A>G</i> Methionine synthase reductase gene <i>MTRR:66A>G</i>	G/G*	A/A	Повышение уровня гомоцистеина крови. Риск развития тромбозов Increased serum homocysteine levels. Risk of thromboembolism

Анализ крови на факторы свёртывания: фактор V — 78,0% (в норме 50–150%), факторы VII — 81,0% (в норме 50–150%), фактор VIII — 126% (в норме 50–150%), фактор XII — 105% (в норме 50–150%), протеин С — 70% (в норме 69–115%), протеин S — 68% (в норме 70–110%), плазминоген — 86,0% (в норме 73–126%), плазмин-ингибитор — 95,8% (в норме 89–112%).

Проведена ДНК-диагностика тромбофилических состояний (таблица): ген протромбина *F2: 20210G>A*, ген фактора 5 (мутация Лейдена) *F5: 1691G>A*, ген фактора 7 *F7: 10976 G>A*, ген активированного фактора 13 (фибриназа) *F13A1: 103G>T*, ген фибриногена бета *FGB: 455G>A*, ген метилен-тетрагидрофолат-редуктазы *MTHFR: 677C>T*.

Учитывая анамнез и длительность течения заболевания, данные лабораторных и инструментальных методов исследования был сформулирован диагноз: «ОНМК в артериях вертебробазиллярной системы с образованием инфарктов в таламусах от 01.09.2020. Тромбофилия: гетерозиготные мутации в генах фактора ингибитора активатора плазминогена PAI-1:675, интегрин альфа ITGA2:807, тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3:1565, метилен-тетрагидрофолат-редуктазы MTHFR:1298, метионин-синтазы MTR:2756 и гомозиготная мутация в гене метионин-синтазы-редуктазы MTRR:66».

Проводились нейрометаболическая терапия, занятия с нейропсихологом. За время наблюдения отмечено умень-

шение сонливости и улучшение когнитивных функций (уменьшились время запоминания и заторможенность, улучшилось внимание).

Клинический случай 2

Пациентка Д., 57 лет, пенсионер, поступила в 2022 г. в Научный центр неврологии с жалобами на эпизоды несистемного головокружения, неустойчивость при ходьбе, выраженное снижение концентрации внимания и памяти на текущие события, эмоциональную лабильность, тревожность, плаксивость, снижение фона настроения, нарушение сна.

Из анамнеза известно, что в течение длительного времени отмечается артериальная гипертония с максимальным повышением артериального давления до 160/90 мм рт. ст. Нерегулярно принимала гипотензивные препараты. Ухудшение состояния произошло остро 12.03.2020, когда утром пациентка была найдена родственниками лежащей на полу без сознания. Бригадой скорой медицинской помощи доставлена в отделение реанимации городской клинической больницы по месту жительства. При проведении КТ головного мозга признаков ОНМК и патологии интракраниальных артерий не выявлено. Угнетение сознания до уровня комы сохранялось, в связи с чем была произведена трахеостомия с последующей искусственной вентиляцией лёгких в течение 15 сут. После деканюляции пациентка была дезориентирована, агрессивна, возбуждена, не узнавала род-

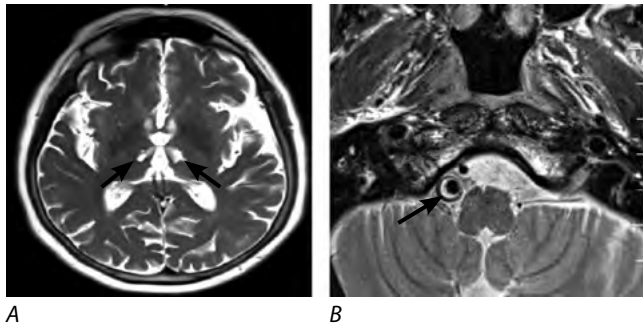


Рис. 4. МРТ головного мозга в режиме T2.

Стрелками показаны постинфарктные изменения в парамедиальных отделах таламусов (A) и расширение правой позвоночной артерии в сегменте V4 (B) с признаками пристеночного тромбоза.

Fig. 4. T2-weighted brain MRI.

The arrows indicate the post-stroke changes in the paramedian thalamus (A) and dilation of V4 in the right vertebral artery (B), with signs of mural thrombosis.

стенников; отмечалось выраженное снижение концентрации внимания, памяти на текущие и прошедшие события. Она предъявляла жалобы на эпизоды галлюцинаторных расстройств (которые сохранялись в течение нескольких месяцев после выписки из стационара), ощущение двойности предметов и ограничение движений глазных яблок при взгляде вверх.

При МРТ головного мозга с контрастным усилением на 18-е сутки от начала развития симптоматики выявлены перивентрикулярные изменения дисциркуляторного характера; двусторонние инфаркты в таламусах с признаками накопления контрастного вещества. После выписки из стационара постепенно полностью регрессировали глазодвигательные нарушения и значительно уменьшилась выраженность атаксии при ходьбе. В течение нескольких последующих месяцев отмечались эпизоды зрительного галлюциноза, выраженная эмоциональная лабильность, когнитивные нарушения, неустойчивость при ходьбе.

В неврологическом статусе при поступлении в ФГБНУ НЦН: в сознании, инструкции выполняет правильно. Эмоционально лабильна, тревожна, плаксива; фон настроения снижен. В месте, времени и собственной личности ориентирована правильно. Снижены концентрация внимания и память на текущие события. Менингеальных симптомов нет. Зрачки и глазные щели равные. Движения глазных яблок сохранены в полном объёме. Установочный нистагм в крайних отведениях глазных яблок. Лицо симметрично при выполнении мимических проб. Плоточный рефлекс живой. Парезов в руках и ногах нет. Мышечный тонус в конечностях не изменён. Сухожильные рефлексы в руках — живые, D ≥ S; коленные и ахилловы — снижены, S=D. Патологических стопных знаков нет. Вызываются рефлексы орального автоматизма. При выполнении пробы Ромберга неустойчива. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Чётких нарушений чувствительности в момент осмотра не выявлено.

МРТ головного мозга: постинфарктные изменения в парамедиальных отделах таламусов; расширение просвета правой позвоночной артерии в сегменте V4 с пристеночными тромботическими массами (рис. 4).

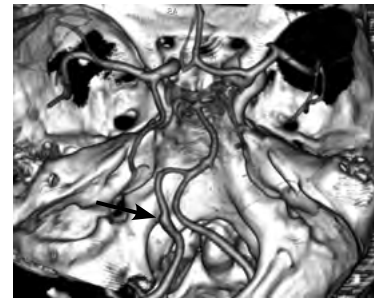


Рис. 5. КТ-ангиография головного мозга с 3D-реконструкцией.

Стрелкой показана аневризма правой позвоночной артерии в интракраниальной части V4.

Fig. 5. Brain CT angiography with 3D reconstruction.

The arrow indicates the right vertebral artery aneurysm in the intracranial part of V4.

КТ-ангиография интракраниальных артерий: фузиформное расширение правой позвоночной артерии в сегменте V4 (рис. 5).

В общем клиническом и биохимическом анализах крови (в том числе определение уровня электролитов плазмы крови), коагулограмме, общем анализе мочи существенных отклонений от нормы не выявлено.

Электроэнцефалография: умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга; дисфункция срединно-стволовых структур. Признаков эпилептической активности не выявлено.

Трансторакальная эхокардиография: без существенных патологических изменений. Негрубые признаки атеросклероза восходящего отдела аорты.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: проявления атеросклероза с признаками стеноза правой общей сонной артерии до 20–25%.

Консультация нейропсихолога: умеренные когнитивные нарушения, среди которых на первом плане — нарушения памяти по модально-неспецифическому типу с преимущественным изменением непосредственного воспроизведения. Элементы нарушения фрагментарного восприятия в зрительном гнозисе и зрительно-пространственной деятельности. Нарушение в динамическом праксисе и вторичные проявления нарушений в кинестетическом праксисе. Пациентка эмоционально лабильна.

Клинический диагноз: Последствия нарушения мозгового кровообращения в бассейне артерий вертебробазилярной системы (АП). Фузиформная аневризма правой позвоночной артерии в интракраниальной части V4 с признаками пристеночного тромбоза. Атеросклероз аорты и брахиоцефальных артерий. Артериальная гипертензия I степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4.

Во время госпитализации пациентка получала антиагрегантную, гипотензивную, гиполипидемическую, нейропротекционную и седативную терапию. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение с лёгкими неврологическими нарушениями. Оценка по шкалам: NIHSS — 0 баллов, Рэнкина — 1 балл, Ривермида — 14 баллов, Бартел — 100 баллов.

Обсуждение

Нередко расстройства высших психических функций могут являться результатом нарушения мозгового кровообращения. Степень когнитивной дисфункции и психической дезориентации может быть разной, вплоть до требующей госпитализации в психиатрический стационар.

К функционально значимым для состояния когнитивных функций областям мозга относят лобные доли, теменно-височно-затылочные области коры, медиобазальные отделы височных долей, медиальные и передние отделы таламусов. В любом случае клинические особенности той или иной формы деменции определяются преимущественной локализацией поражения и определённой последовательностью вовлечения отделов мозга в патологический процесс. Эти различия чётко проявляются на ранней стадии, когда распространённость патологического процесса ограничена, чем на более поздней стадии.

При окклюзии ТПА возможно развитие 4 основных клинических вариантов ОНМК [8, 9]:

- 1) двусторонние парамедианные таламические инфаркты с вовлечением среднего мозга (43%);
- 2) изолированные двусторонние парамедианные таламические инфаркты (38%);
- 3) двусторонние инфаркты в парамедианной и передней областях таламусов в сочетании с инфарктом в среднем мозге (14%);
- 4) двусторонние инфаркты в парамедианной и передней областях таламусов (5%) (встречается редко).

Особенностями клинической картины при возникновении инфарктов в бассейне АП являются [6]:

- 1) угнетение сознания различной степени выраженности;
- 2) глазодвигательные нарушения в виде горизонтального или вертикального пареза взора;
- 3) нарушения памяти;
- 4) значительно выраженные изменения в психическом статусе с эпизодами иллюзорно-галлюцинаторных расстройств;
- 5) координаторные нарушения (атаксия, дисметрия);
- 6) другие очаговые неврологические нарушения (дизартрия, парез лицевой мускулатуры, парезы в руках и ногах).

Список источников / References

1. Percheron G. The anatomy of the arterial supply of the human thalamus and its use for the interpretation of the thalamic vascular pathology. *Z. Neurol.* 1973; 205(1): 1–13. DOI: 10.1007/BF00315956
2. Saida I.B., Saad H.B., Zghidi M. et al. Artery of Percheron stroke as an unusual cause of hypersomnia: a case series and a short literature review. *Am. J. Mens Health.* 2020; 14(4): 1557988320938946. DOI: 10.1177/1557988320938946
3. Shams A., Hussaini S.A., Ata F. et al. bilateral thalamic infarction secondary to thrombosis of artery of Percheron. *Cureus.* 2021; 13(3): e13707. DOI: 10.7759/cureus.13707
4. Garcia-Grimshaw M.A., Peschard-Franco M., Gutierrez-Manjarrez F.A. Bilateral thalamic ischemic stroke secondary to occlusion of the artery of Percheron. *Cureus.* 2018; 10(5): e2676. DOI: 10.7759/cureus.2676
5. Carrera E., Michel P., Bogousslavsky J. Anteromedian, central, and posterolateral infarcts of the thalamus: three variant types. *Stroke.* 2004; 35(12): 2826–2831. DOI: 10.1161/01.STR.0000147039.49252.2f

Следует отметить, что угнетение сознания различной степени выраженности считается обязательным симптомом в клинической картине данного заболевания. Вначале отмечаются эпизоды спутанности сознания. Затем формируется выраженная апатия, ограничение повседневной активности вплоть до невыполнения правил личной гигиены, повышенная сонливость. Это сопровождается выраженными нарушениями памяти на текущие события и конфабуляциями, что может напоминать корсаковский синдром.

Клиническая картина острого периода инсульта в обоих описанных нами случаях характеризовалась сочетанием нарушений сознания и психических нарушений с лёгкой очаговой неврологической симптоматикой. Психические расстройства складывались из снижения памяти и внимания, дезориентировки в месте и во времени, некритичности. Очагового нарушения высших корковых функций не наблюдалось. Согласно анамнестическим сведениям у пациентов до инсульта не было нарушений памяти и поведения. Они были трудоспособны и не требовали посторонней помощи в повседневной жизни.

Второй клинический случай примечателен тем, что у пациентки отмечалось быстрое угнетение сознания до комы, что при поступлении в стационар обуславливало необходимость проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями воспалительного, инфекционного, токсического и дисметаболического генеза. Клинический интерес вызывает также появление педункулярного галлюциноза в раннем восстановительном периоде, что в клинической картине ОНМК в бассейне АП встречается редко.

Таким образом, приведённые клинические случаи могут представлять интерес не только для неврологов, но и для врачей других специальностей, сталкивающихся с подобной психоневрологической симптоматикой. Трудности распознавания причины ишемического инсульта у пациентов с поражением АП связаны, как правило, с полиморфизмом клинически и, прежде всего, психических расстройств и редко встречающейся «стратегической сосудистой деменцией», а также угнетением сознания, что обосновывает необходимость комплексного индивидуального подхода к диагностике с использованием методов нейровизуализации.

6. Arauz A., Patiño-Rodríguez H.M., Vargas-González J.C. et al. Clinical spectrum of artery of Percheron infarct: clinical-radiological correlations. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23(5): 1083–1088. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.09.01
7. Tu S., Miller L., Piguet O., Hornberger M. Accelerated forgetting of contextual details due to focal medio-dorsal thalamic lesion. *Front. Behav. Neurosci.* 2014; 8: 320. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00320
8. Amin O.S., Shwani S.S., Zangana H.M. et al. Bilateral infarction of paramedian thalami: a report of two cases of artery of Percheron occlusion and review of the literature. *BMJ Case Rep.* 2011; 2011: bcr0920103304. DOI: 10.1136/bcr.2010.3304
9. Smith A.B., Smirniotopoulos J.G., Rushing E.J., Goldstein S.J. Bilateral thalamic lesions. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 192(2): W53–W62. DOI: 10.2214/AJR.08.1585

Информация об авторах

Аннушкин Владислав Александрович — аспирант 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9120-2550>

Никонов Алексей Александрович — к.м.н., врач-невролог 2-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4934-1423>

Максимова Марина Юрьевна — д.м.н., профессор, руководитель 2-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

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

Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», <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

Vladislav A. Annushkin — graduate student, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9120-2550>

Alexey A. Nikonov — Cand. Sci. (Med.), neurologist, 2nd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4934-1423>

Marina Yu. Maksimova — D. Sci. (Med.), Professor, Head, 2nd Neurology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

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

Marine M. Tanashyan — D. Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of RAS, Deputy Director for science, Head, 1st Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, 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.

НЕЙРОФОРУМ-2022: V Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений



23–24 июня 2022 г. в Москве прошли НЕЙРОФОРУМ-2022 и V Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений. Организаторами мероприятий традиционно стали Научный центр неврологии и Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. Масштабная встреча объединила неврологов, нейрохирургов, нейрореабилитологов, генетиков, терапевтов, врачей общей практики, врачей лучевой диагностики, фармакологов и всех специалистов, интересующихся проблемами диагностики и лечения болезни Паркинсона и других двигательных расстройств, нейродегенеративных, цереброваскулярных, демиелинизирующих заболеваний. В работе НЕЙРОФОРУМА-2022 приняли участие более 2 тысяч врачей и учёных из 79 регионов России и 9 зарубежных стран: Азербайджана, Армении, Беларуси, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины, Швейцарии.

Программа мероприятия отражала все направления диагностики и лечения болезни Паркинсона, двигательных расстройств, нейродегенеративных, цереброваскулярных и демиелинизирующих заболеваний. Ключевыми темами для обсуждения явились новые возможности лечения болезни Паркинсона, течение нейродегенеративных заболеваний на фоне новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, когнитивные нарушения при болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваниях,

расстройства движений в зеркале персонифицированной медицины, фундаментальные и экспериментальные аспекты изучения расстройств движений, ботулинотерапия и другие специальные методы лечения пациентов с расстройствами движений, орфанные заболевания и социальные аспекты двигательных расстройств. Кроме того, в рамках НЕЙРОФОРУМА-2022 состоялись симпозиумы, отражающие традиционные направления научных исследований Научного центра неврологии: актуальные вопросы неврологического здоровья, коморбидный фон у пациентов с неврологическими заболеваниями, новые возможности многофакторной нейропротекции при цереброваскулярной патологии, болевые синдромы и многие другие. В дни проведения НЕЙРОФОРУМА-2022 на площадке действовала выставка «Отечественные производители оборудования для неврологии и нейронаук». Участниками экспозиции были как уже известные компании, так и совсем новые игроки на российском рынке.

Открыл работу НЕЙРОФОРУМА-2022 академик РАН Михаил Александрович Пирадов, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии». Важнейшим событием НЕЙРОФОРУМА-2022 стало подписание договора о сотрудничестве между Научным центром неврологии и Московским государственным техническим университетом имени Н.Э. Баумана, связанным с реализацией научно-образовательной программы по направлению «Биотехнологии и мягкая ма-



терия» проекта Vauman DeepTech в рамках стратегической программы развития «Приоритет 2030».

Впечатляющую статистику и востребованность формата проведения мероприятия отметил академик РАН Сергей Николаевич Иллариошкин, президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, заместитель директора по научной работе и директор Института мозга Научного центра неврологии.



В рамках НЕЙРОФОРУМА-2022 выступили более 80 спикеров, которые представили 114 докладов. Состоялись 32 научных заседания и 3 пленарных сессии. Большой отклик участников вызвали разнообразные интерактивные и творческие форматы общения: тематический киносеанс, видеосессия «Редкие формы двигательных расстройств», дискуссионный клуб по проблеме тиков, интерактивная викторина «Нейроблиц», тренинг «Навыки медицинской коммуникации», конкурс молодых учёных.

Делясь впечатлением о мероприятии, присутствующие отметили праздничный дух встречи. Большой интерес делегатов вызвали представленные на V Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений современные диагностические технологии при расстройствах движений, а также новые персонализированные и инновационные подходы к лечению таких заболеваний. В научной программе форума достойное место заняло обсуждение фундаментальных механизмов заболеваний, сопровождающихся расстройствами движений. Участники соскучились по очному формату проведения образовательных программ и были рады вновь почувствовать профессиональную общность, обменяться мнениями и научно-практическими наработками.

НЕЙРОФОРУМ-2022 убедительно отразил основные тенденции развития отрасли и привлёк внимание к успехам и достижениям отечественной неврологии и российских разработчиков. Традиция проведения НЕЙРОФОРУМА, начатая в 2021 г., открывает перспективы для динамичного развития научных связей и повышения профессиональной квалификации специалистов в разных областях неврологии и смежных медицинских дисциплинах. Высокий уровень организации мероприятия и живой интерес участников являются твёрдым фундаментом для продолжения не менее ярких и запоминающихся встреч на площадке НЕЙРОФОРУМА в будущем.