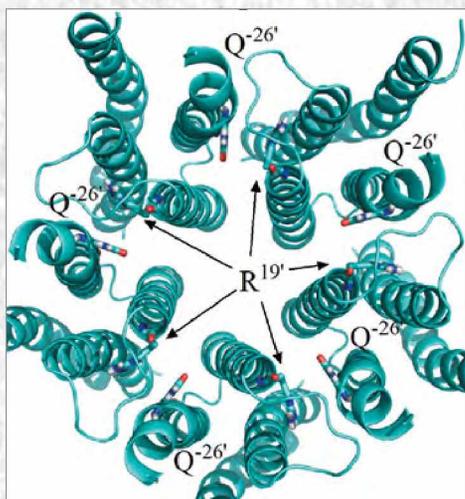


# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Том 16 № 4



## Оригинальные статьи

---

### *Клиническая неврология*

- Острый период ишемического инсульта
- Метаболический профиль пациентов при обострении рассеянного склероза
- Проспективное исследование пациентов с церебральной микроангиопатией
- Хирургическое лечение пациентов с фармакорезистентной эпилепсией

### *Экспериментальная неврология*

- РНК-маркеры болезни Паркинсона

## Научный обзор

---

- Потенциация и блокада *цис*-петельных рецепторов
- Мультисистемная атрофия: методы диагностики и биомаркеры
- Инсомния при паническом расстройстве

## Технологии

---

- Фазово-амплитудное тета-гамма сопряжение

## Клинический разбор

---

- Поствакцинальный острый рассеянный энцефаломиелит

## История медицины и неврологии

---

- К 100-летию со дня рождения Николая Викторовича Верещагина

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

ISSN 2075-5473 (PRINT)  
ISSN 2409-2533 (ONLINE)  
DOI prefix: 10.54101

Журнал открытого доступа, не берущий плату  
за публикацию.

Контент доступен по лицензии Commons Attribution  
International 4/0 CC-BY.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год,  
тираж не ограничен.

Журнал включен в следующие международные  
базы данных и информационно-справочные  
системы: Scopus, CrossRef, DOAJ (Directory of Open  
Access Journals), Science Index, RSCI (Russian Science  
Citation Index), Google Scholar.

Решением президиума ВАК при Министерстве  
науки и высшего образования Российской  
Федерации журнал включён в перечень  
периодических изданий, рекомендованных для  
публикации работ соискателей учёных степеней.

Полные версии статей журнала доступны на сайтах:

<https://annaly-nevrologii.com/>;  
<https://elibrary.ru/>; <https://cyberleninka.ru>

#### УЧРЕДИТЕЛЬ:

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН),  
Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

#### ИЗДАТЕЛЬСТВО:

ЗАО «РКИ Соверо пресс».  
Россия, 125315, Москва, ул. Усиевича, д. 1, п. 2, оф. 59,  
[www.soveropress.ru](http://www.soveropress.ru)

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.

#### РЕДАКЦИЯ:

Редакция расположена по адресу учредителя.  
Руководитель редакционно-издательской группы:  
О.Г. Иванова  
Редактор: О.В. Устинкова  
Тел.: +7(499) 740-80-79  
e-mail: [annaly-nevrologii@neurology.ru](mailto:annaly-nevrologii@neurology.ru)

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов.

К публикации принимаются только статьи,  
подготовленные в соответствии с правилами  
для авторов, размещенными на сайте  
[www.annaly-nevrologii.com](http://www.annaly-nevrologii.com).

Направляя статью в редакцию, авторы принимают  
условия договора публичной оферты.

#### Подписка в редакции и на сайте.

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

Подписано в печать: 01.12.2022

На 1-й стр. обложки: фрагмент рис. 5. к статье  
А.В. Россохина (с. 50).

© ФГБНУ «Научный центр неврологии», 2022



# Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 16 № 4 2022

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

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пирадов М.А. — д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

#### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Иллариошкин С.Н. — д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

Танашян М.М. — д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия)

#### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Сергеев Д.В. — к.м.н. (Москва, Россия)

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Александров А.В. — д.м.н., проф. (Мемфис, США)

Богданов Э.И. — д.м.н., проф. (Казань, Россия)

Гулевская Т.С. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Габиров А.Г. — д.х.н., проф., акад. РАН  
(Москва, Россия)

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

Кадыков А.С. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Калашникова Л.А. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Лукьянов С.А. — д.б.н., проф., акад. РАН (Москва,  
Россия)

Мухина И.В. — д.б.н., проф. (Нижегород,  
Россия)

Одинак М.М. — д.м.н., проф., член-корр. РАН  
(Санкт-Петербург, Россия)

Пронин И.Н. — д.м.н., проф., акад. РАН  
(Москва, Россия)

Рейлман Р. — проф. (Мюнстер, Германия)

Ружичка Э. — проф. (Прага, Чехия)

Салмина А.Б. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Селихова М.В. — д.м.н. (Бристоль, Великобритания)

Серова Н.С. — д.м.н., проф., член-корр. РАН  
(Москва, Россия)

Скребицкий В.Г. — д.б.н., проф., член-корр. РАН  
(Москва, Россия)

Супонева Н.А. — д.м.н., проф., член-корр. РАН  
(Москва, Россия)

Терновой С.К. — д.м.н., проф., акад. РАН  
(Москва, Россия)

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

Яхно Н.Н. — д.м.н., проф., акад. РАН  
(Москва, Россия)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бельская Г.Н. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Боголепова И.Н. — д.м.н., проф., акад. РАН  
(Москва, Россия)

Власов П.Н. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Григорьев А.И. — д.м.н., проф., акад. РАН  
(Москва, Россия)

Гусев Е.И. — д.м.н., проф., акад. РАН  
(Москва, Россия)

Иванова Г.Е. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Залялова З.А. — д.м.н., проф. (Казань, Россия)

Лихачев С.А. — д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)

Лихтерман Л.Б. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

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

Манвелян О.М. — д.м.н., проф. (Ереван, Армения)

Машин В.В. — д.м.н., проф. (Ульяновск, Россия)

Новикова Л.Б. — д.м.н., проф. (Уфа, Россия)

Прокопенко С.В. — д.м.н., проф.  
(Красноярск, Россия)

Скоромец А.А. — д.м.н., проф., акад. РАН  
(Санкт-Петербург, Россия)

Столяров И.Д. — д.м.н., проф. (Санкт-Петербург,  
Россия)

Федин А.И. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Хаспеков Л.Г. — д.б.н. (Москва, Россия)

Чехонин В.П. — д.м.н., проф., акад. РАН  
(Москва, Россия)

Шмырев В.И. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Certificate of registration of the journal  
# FS77-83204

ISSN 2075-5473 (PRINT)  
ISSN 2409-2533 (ONLINE)  
DOI prefix: 10.54101

Publications is free of charge for all authors.

All accepted articles publish with the Creative Commons  
Attribution International license (CC BY).

The peer-review journal publishes issues quarterly  
(4 times a year)

#### INDEXATION:

- Scopus,
- CrossRef,
- DOAJ (Directory of Open Access Journals),
- RSCI (Russian Science Citation Index),
- Google Scholar

#### FOUNDER:

Research Center of Neurology (RCN)  
Russia, 125367 Moscow, Volokolamskoe schosse, 80

#### 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.  
Russia, 125315, Moscow, Usievich str., 1, p. 2, of. 59  
www.sovereignpress.ru

#### EDITORIAL OFFICE:

Head of the editorial and publishing group: O.G. Ivanova,  
editor: O.V. Ustinkova  
Russia, 125367 Moscow, Volokolamskoe schosse, 80.  
Phone: +7(499) 740-80-79,  
e-mail: annaly-nevrologii@neurology.ru

The editors are not responsible for the content  
of advertising materials.

Only articles prepared in accordance with the guidelines  
are accepted for publication. The guidelines can be found  
on the website [www.annaly-nevrologii.com](http://www.annaly-nevrologii.com).

By sending the article to the editor, the authors accept  
the terms of the public offer agreement.

Published: 01.12.2022

On the front cover: part of the Figure 5 from the article  
of A.V. Possokhin (p. 50).

© RESEARCH CENTER OF NEUROLOGY, 2022



# Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

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

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Volume 16 № 4 2022

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

Piradov M.A. — Prof., D. Sci. (Med.), Full member of RAS (Moscow, Russia)

#### DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Ilarioshkin S.N. — Prof., D. Sci. (Med.), Full member of RAS (Moscow, Russia)

Tanashyan M.M. — Prof., D. Sci. (Med.), Corr. Memb. of RAS (Moscow, Russia)

#### EXECUTIVE EDITOR

Sergeev D.V. — Cand. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

#### EDITORIAL BOARD

Aleksandrov A.V. — Prof. (Memphis, USA)

Bogdanov E.I. — Prof., D. Sci. (Med.) (Kazan, Russia)

Feigin V.L. — Prof., D. Sci. (Med.), For. Full member  
of RAS (Auckland, New Zealand)

Gabibov A.G. — Prof., D. Sci. (Chem.), Full member  
of RAS (Moscow, Russia)

Gulevskaya T.S. — Prof., D. Sci. (Med.),  
(Moscow, Russia)

Kadykov A.S. — Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

Kalashnikova L.A. — Prof., D. Sci. (Med.)  
(Moscow, Russia)

Luk'yanov S.A. — Prof., Full member of RAS  
(Moscow, Russia)

Mukhina I.V. — Prof., D. Sci. (Biol.)  
(Nizhniy Novgorod, Russia)

Odinak M.M. — Prof., D. Sci. (Med.), Corr. member  
of RAS (Saint Petersburg, Russia)

Pronin I.N. — Prof., D. Sci. (Med.), Full member  
of RAS (Moscow, Russia)

Reilmann R. — Prof., MD (Muenster, Germany)

Růžička E. — Prof., MD, DSc. (Prague, Czech Republic)

Salmina A.B. — Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

Selikhova M.V. — D. Sci. (Med.) (Bristol, UK)

Serova N.S. — D. Sci. (Med.), Prof., Corr. member  
of RAS (Moscow, Russia)

Skrebtskiy V.G. — Prof., D. Sci. (Biol.), Corr. member  
of RAS (Moscow, Russia)

Suponeva N.A. — D. Sci. (Med.), Prof., Corr. member  
of RAS (Moscow, Russia)

Ternovoy S.K. — D. Sci. (Med.), Prof., Full member  
of RAS (Moscow, Russia)

Yakhno N.N. — Prof., D. Sci. (Med.), Full member  
of RAS (Moscow, Russia)

Zelman V.L. — Prof., D. Sci. (Med.), For. member  
of RAS (Los Angeles, USA)

#### EDITORIAL COUNCIL

Belskaya G.N. — Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

Bogolepova I.N. — Prof., D. Sci. (Med.), Full member  
of RAS (Moscow, Russia)

Chekhonin V.P. — Prof., D. Sci. (Med.), Full member  
of RAS (Moscow, Russia)

Fedin A.I. — Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

Grigoryev A.I. — Prof., D. Sci. (Med.), Full member  
of RAS (Moscow, Russia)

Gusev E.I. — Prof., D. Sci. (Med.), Full member of RAS  
(Moscow, Russia)

Ivanova G. Ye. — Prof., D. Sci. (Med.)  
(Moscow, Russia)

Khaspekov L.G. — Prof., D. Sci. (Biol.)  
(Moscow, Russia)

Likhachev S.A. — Prof., D. Sci. (Med.) (Minsk, Belarus)

Likhterman L.B. — Prof., D. Sci. (Med.)  
(Moscow, Russia)

Lyadov K.V. — Prof., D. Sci. (Med.), Full member  
of RAS (Moscow, Russia)

Manvelyan O.M. — Prof., D. Sci. (Med.)  
(Yerevan, Armenia)

Mashin V.V. — Prof., D. Sci. (Med.) (Ulyanovsk, Russia)

Novikova V.V. — Prof., D. Sci. (Med.) (Ufa, Russia)

Prokopenko S.V. — Prof., D. Sci. (Med.)  
(Krasnoyarsk, Russia)

Shmyrev V.I. — Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

Skoromets A.A. — Prof., D. Sci. (Med.), Full member  
of RAS (Saint Petersburg, Russia)

Stolyarov I.D. — Prof., D. Sci. (Med.)  
(Saint Petersburg, Russia)

Vlasov P.N. — Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

Zalyalova Z.A. — Prof., D. Sci. (Med.) (Kazan, Russia)

## В номере:

### Оригинальные статьи

#### Клиническая неврология

Анализ исхода острого периода ишемического инсульта 5  
Новикова Л.Б., Аюлян А.П., Латыпова Р.Ф.  
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

Спектроскопический анализ особенностей метаболического профиля у пациентов при обострении 12  
рассеянного склероза  
Шкильнюк Г.Г., Богдан А.А., Крюкова Е.В., Петров А.М., Трофимова Т.Н., Столяров И.Д.  
ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Выживаемость, изменения когнитивных функций и состояния головного мозга у пациентов с церебральной 18  
микроангиопатией (болезнью мелких сосудов): 5-летнее наблюдение  
Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Шалтиева К.В., Цыпуштанова М.М., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Бицеева Э.Т., Филатов А.С., Бырочкина А.А.,  
Кротенкова М.В.  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Исходы хирургического лечения пациентов с двусторонней височной фармакорезистентной эпилепсией, 29  
подтверждённой магнитно-резонансной томографией  
Крылов В.В., Гехт А.Б., Лебедева А.В., Ридер Ф.К., Трифонов И.С., Каймовский И.Л., Синкин М.В., Кордонская О.О., Яковлев А.А., Комольцев И.Г., Магомедсултанов А.И.,  
Наврузов Р.А.  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; ГБУЗ «Научно-исследовательский институт  
скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»,  
Москва, Россия; ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьёва ДЗМ», Москва, Россия; ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехноло-  
гий» ФМБА России, Москва, Россия; ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова ДЗМ», Москва, Россия; ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический  
центр "Коммунарка" ДЗМ», Москва, Россия

#### Экспериментальная неврология

Выявление РНК-маркеров болезни Паркинсона с помощью мультиплексного анализа генной экспрессии 38  
Ардаширова Н.С., Абрамчычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Сухорукоев В.С., Воронкова А.С., Муджири Н.М., Иллариошкин С.Н.  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

#### Научный обзор

Структурные закономерности потенциации и блокады тормозных *цис*-петельных рецепторов через 44  
трансмембранный домен  
Россохин А.В.  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Мультисистемная атрофия: методы диагностики и биомаркеры 54  
Андреев М.Н., Федотова Е.Ю.  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Роль инсомнии и её коррекции при паническом расстройстве 62  
Корабельникова Е.А., Яковлева Е.В.  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия

#### Технологии

Фазово-амплитудное тета-гамма сопряжение: физиологические основы, методы анализа и перспективы 71  
трансляции в клиническую практику  
Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Синецын Д.О., Забирова А.Х., Лагода Д.Ю., Супонева Н.А., Пирадов М.А.  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

#### Клинический разбор

Клиническое наблюдение поствакцинального острого рассеянного энцефаломиелита с развитием 80  
синдрома *area postrema* и имитирующего доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение  
Богданов Э.И., Казанцев А.Ю., Ахунова А.Г.  
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия; ГАУЗ «Республиканская клиническая больница», Казань, Россия

#### История медицины и неврологии

Николай Викторович Верещагин. К 100-летию со дня рождения 85  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Table of Contents:

### Original articles

#### *Clinical neurology*

Evaluation of the outcome in ischemic stroke acute period 5  
*Novikova L.B., Akopyan A.P., Latypova R.F.*  
*Bashkir State Medical University, Ufa, Russia*

Spectroscopic analysis of metabolic profile in patients with relapsed multiple sclerosis 18  
*Shkilnyuk G.G., Bogdan A.A., Kryukova E.V., Petrov A.M., Trofimova T.N., Stolyarov I.D.*  
*N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia*

Survival, cognitive functions, and brain MRI in patients with cSVD: 5-year observation 18  
*Dobrynya L.A., Gadzhieva Z.Sh., Kremneva E.I., Shamtieva K.V., Tsyushtanova M.M., Makarova A.G., Trubitsyna V.V., Bitsieva E.T., Filatov A.S., Byrochkina A.A., Krotchenkova M.V.*  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

Surgical outcomes in patients with drug-resistant bilateral temporal lobe epilepsy confirmed via magnetic resonance imaging 29  
*Krylov V.V., Gekht A.B., Lebedeva A.V., Rider F.K., Trifonov I.S., Kaimovsky I.L., Sinkin M.V., Kordonskaya O.O., Yakovlev A.A., Komoltsev I.G., Magomed Sultanov A.I., Navruzov R.A.*  
*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia; A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; Z.P. Solovyov Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow, Russia; Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia; City Clinical Hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia*

#### *Experimental neurology*

Identification of RNA markers associated with Parkinson's disease using multiplex gene expression analysis 38  
*Ardashirova N.S., Abramychyeva N.Yu., Fedotova E.Yu., Sukhorukov V.S., Voronkova A.S., Mudzhiri N.M., Illarioshkin S.N.*  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

### Reviews

The structural patterns of the potentiation and the blockade of inhibitory cys-loop receptors through the transmembrane domain 44  
*Rossokhin A.V.*  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

Multiple system atrophy: diagnostic methods and biomarkers 54  
*Andreev M.N., Fedotova E.Yu.*  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

Insomnia and its management in patients with panic disorder 62  
*Korabelnikova E.A., Yakovleva E.V.*  
*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia*

### Technologies

Theta-gamma phase-amplitude coupling: physiological basics, analysis methods, and perspectives of translation into clinical practice 71  
*Poydashova A.G., Bakulin I.S., Sinitsyn D.O., Zabirowa A.H., Lagoda D.Yu., Suponeva N.A., Piradov M.A.*  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

### Clinical analysis

Postvaccination acute disseminated encephalomyelitis with area postrema syndrome and quasi benign paroxysmal positional vertigo: a case report 80  
*Bogdanov E.I., Kazantsev A.Yu., Akhunova A.G.*  
*Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia*

### History of medicine and neurology

Nikolay Viktorovich Vereshchagin. To the 100<sup>th</sup> anniversary of the birth 85  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*



# Анализ исхода острого периода ишемического инсульта

Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, Р.Ф. Латыпова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

## Аннотация

**Введение.** Ишемический инсульт (ИИ) преобладает в структуре острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), является ведущей причиной потери трудоспособности и инвалидизации.

**Цель исследования** — анализ вероятности летального исхода (ЛИ) в остром периоде ИИ.

**Материалы и методы.** Проведён ретроспективный анализ вероятности ЛИ в остром периоде ИИ пациентов неврологического отделения для больных с ОНМК ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи» города Уфы. Произвольно были выбраны 31 случай ЛИ и 55 историй болезни пациентов, описанных из отделения с благополучным исходом.

**Результаты.** В группе с ЛИ пациенты были статистически значимо ( $p < 0,001$ ) старше по возрасту, ИИ протекал тяжелее, было больше больных с нарушением сознания, сопутствующей соматической патологией и повторными ИИ, чем в группе с благоприятным исходом. Согласно коэффициентам регрессии вероятность ЛИ повышалась при наличии дислокационного синдрома, патологии почек и печени, постинфарктного кардиосклероза, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, увеличении степени угнетения сознания, баллов по шкалам NIHSS и Рэнкин, уровня определённых лабораторных показателей крови, возраста, частоты сердечных сокращений. В то же время повышение уровня гемоглобина, общего белка, эритроцитов, лимфоцитов, балла по шкале комы Глазго и приём гипотензивных препаратов в анамнезе сопровождалось снижением вероятности ЛИ. При многофакторном анализе риск ЛИ в результате ИИ был связан с возрастом, тяжестью ИИ по шкале NIHSS, повышением уровня креатинина и общего билирубина.

**Заключение.** Выявленные предикторы вероятности ЛИ могут быть значимыми ориентирами в выборе стратегии ведения пациентов в остром периоде ИИ.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; летальный исход; факторы риска

**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:** 450000, Уфа, ул. Ленина, д. 3. ФГБОУ ВО «БГМУ». E-mail: rau.lat@yandex.ru. Латыпова Р.Ф.

**Для цитирования:** Новикова Л.Б., Акопян А.П., Латыпова Р.Ф. Анализ исхода острого периода ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(4): 5–11.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.1>

Поступила 16.02.2022 / Принята в печать 01.06.2022 / Опубликовано 25.12.2022

## Evaluation of the outcome in ischemic stroke acute period

Lilia B. Novikova, Anait P. Akopyan, Raushaniya F. Latypova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

## Abstract

**Introduction.** As a major cause of both temporary and permanent disability, ischemic stroke is the most common type of cerebrovascular accident (CVA).

**Objective.** To assess fatal outcome probability in the acute period of ischemic stroke.

**Materials and methods.** We performed post-hoc analysis of the fatal outcome probability in the patients with acute ischemic stroke at the Neurology Department of the Ufa Emergency Hospital, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation. The analysis included data from the randomly selected medical records of 31 patients with fatal outcomes and 55 patients discharged with favorable outcomes.

**Results.** The patients with fatal outcomes were significantly ( $p < 0.001$ ) older, with more severe strokes and a higher prevalence of disorders of consciousness, medical co-morbidities, and recurrent strokes as compared to the group of patients with favorable outcomes. Regression coefficients showed that brain herniation, kidney and liver disease, post-infarction cardiosclerosis, diabetes mellitus, and atrial fibrillation were associated with a higher probability of the fatal outcome. Increased severity of disorders of consciousness, NIHSS and mRS scores, specific blood tests values, age, and heart rate were associated with a more probable fatal outcome, while elevated hemoglobin, total protein, red blood cells, and lymphocytes, a higher GCS score, and a history of hypotensive drug therapy were associated with a less probable fatal outcome.

Multivariate analysis showed that the stroke fatal outcome was related with the age, a NIHSS score, and elevated creatinine and total bilirubin levels.

**Conclusion.** The detected predictors of the stroke fatal outcome can be used as reference points to choose management strategy for patients in the acute period of ischemic stroke.

**Keywords:** ischemic stroke; fatal outcome; risk factors

**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:** 450000, Russia, Ufa, Lenin str., 3. Bashkir State Medical University. E-mail: rau.lat@yandex.ru. Latypova R.F.

**For citation:** Novikova L.B., Akopyan A.P., Latypova R.F. Evaluation of the outcome in ischemic stroke acute period. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(4): 5–11. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.1>

Received 16.02.2022 / Accepted 01.06.2022 / Published 25.12.2022

## Введение

Ишемический инсульт (ИИ) является ведущей причиной потери трудоспособности и инвалидизации [1–6]. Летальность от ИИ в России за 8 мес 2019 г. составила 15,5%, в 2020 г. — 16,7%, в 2021 г. — 17,1%. Перспективным решением проблемы ИИ является разработка скрининговых методик, прогнозирующих вероятность развития ЛИ с учётом факторов риска, тяжести ИИ, состояния соматических функций.

По данным литературы, на вероятность ЛИ у больных с ИИ влияет наличие соматической патологии, а именно ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий (ФП), сахарного диабета (СД), ИИ в анамнезе, а также возраст пациента, стресс и женский пол [7]. В другом исследовании независимыми факторами риска ЛИ были возраст больного, заболевания сердца, низкая сатурация кислорода (< 90%), нарушение сознания [8]. Низкий уровень выживаемости определялся у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ, пожилого возраста, мужского пола, при угнетении сознания, злоупотреблении алкоголем, наличии СД и транзиторной ишемической атаки в анамнезе [9]. По данным Hsin-Hsu Wu и соавт., пациенты с хронической почечной недостаточностью после ИИ имеют высокий риск ЛИ [10]. Исследование факторов, влияющих на ЛИ, имеет значение в лечебно-диагностической тактике ведения больных с ИИ и служит цели снижения летальности при этом социально значимом заболевании.

**Цель исследования** — анализ вероятности ЛИ в остром периоде ИИ.

## Материал и методы

Проведён ретроспективный анализ вероятности ЛИ в остром периоде ИИ на материале неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи» города Уфы. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (протокол № 4 от 15.06.2022). В отделении в 2021 г. находились 1312 пациентов с ИИ, из них ЛИ был у 144 (10,9%). Произвольно были выбраны 31 история болезни с ЛИ (1-я группа) и 55 историй болезни пациентов, выписанных из отделения с условно благоприятным исходом (2-я группа). Критерии включения — достоверный диагноз ИИ при отсутствии сопутствующей онкологической,

психиатрической, острой хирургической патологии, беременности и травмы. Подтип ИИ определяли согласно классификации TOAST, уровень сознания — по шкале комы Глазго. Оценку степени тяжести ИИ проводили с использованием шкалы инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS).

Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, *t*-критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с помощью программы «SPSS 26». Для описания непараметрических числовых характеристик использовали медиану и межквартильный размах, для параметрических величин определяли среднее и его стандартное отклонение.

Для выявления значимых потенциальных факторов, связанных с риском ЛИ, проведён однофакторный анализ логистической регрессии. Для каждого показателя рассчитывали отношения шансов. Определяли пороги отсека оценок по тем предикторам, при которых чувствительность и специфичность были оптимальными, исключали взаимодействующие параметры по методу Вальда и вычисляли параметры вероятности ЛИ при многофакторном анализе методом бинарной логистической регрессии. Для определения чувствительности и специфичности метода, оценки качества бинарных классификаций строили ROC-кривые (ROC — receiver operating characteristic).

Вероятность ЛИ вычисляли по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

где *P* — вероятность ЛИ (%); *e* — основание натурального логарифма — константа, равная 2,72; *z* — степень обратного логарифма.

Прогностическую способность выявленных предикторов оценивали по площади под ROC-кривой (AUC — area under ROC curve). Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициентов Пирсона и Спирмена в зависимости от распределения переменных. Статистически значимыми считали результаты при *p* < 0,05.

## Результаты

Данные, характеризующие пациентов (возраст, пол, сопутствующая соматическая патология, тяжесть ИИ, степень угнетения сознания при поступлении), представлены в табл. 1.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Table 1. Main characteristics of patients

Показатель Indicator	1-я группа 1 <sup>st</sup> group	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group	<i>p</i>
<i>n</i>	31	55	
Возраст, лет:   Age, years:			
45–59	1 (3,2%)	13 (23,6%)	0,014
60–74	8 (25,8%)	28 (50,9%)	0,023
75–90	20 (64,5%)	14 (25,5%)	< 0,001
> 90	2 (6,5%)	0	0,764
средний   average	79 [71,0–83,8]	65 [59–74]	< 0,001
Женщины   Female	15 (48,4%)	21 (38,2%)	0,357
Мужчины   Male	16 (51,6%)	34 (61,8%)	0,349
Легкий ИИ   Mild stroke	5 (16,1%)	27 (49,1%)	0,002
Средний ИИ   Moderate stroke	17 (54,8%)	27 (49,1%)	0,654
Тяжёлый и крайне тяжёлый ИИ Severe and extremely severe stroke	9 (29%)	1 (1,8%)	< 0,001
NIHSS (средний балл)   NIHSS (average score)	14 [10–16]	4 [3–8]	< 0,001
Ясное сознание   Clear mind	13 (41,9%)	51 (92,7%)	< 0,001
Оглушение   Stunring	13 (41,9%)	4 (7,3%)	< 0,001
Сопор   Sopor	4 (12,9%)	0	0,152
Кома   Coma	1 (3,2%)	0	0,876
Шкала комы Глазго (средний балл) Glasgow Coma Scale (average score)	13 [13–15]	15	< 0,001
Повторный ИИ   Reccurent stroke	16 (51,6%)	13 (23,6%)	0,017
СД   Diabetes	12 (38,7%)	10 (18,2%)	0,043
ФП   Atrial fibrillation	17 (54,8%)	17 (30,9%)	0,039
Постинфарктный кардиосклероз Postinfarction cardiosclerosis	16 (51,6%)	12 (21,8%)	0,008
Хронические заболевания почек Chronic kidney disease	11 (35,5%)	6 (10,9%)	0,01
Гипертоническая болезнь   Hypertension	31 (100%)	55 (100%)	–

Во 1-й группе было статистически значимо больше больных старческого возраста с различной соматической патологией. Из данных анамнеза известно, что пациенты 2-й группы в рамках первичной профилактики достоверно ( $p = 0,002$ ) чаще регулярно принимали гипотензивные препараты, чем пациенты 1-й группы, — 26 (47,3%) и 4 (12,9%) соответственно. Несмотря на необходимость приёма антикоагулянтов (согласно баллу по шкале CHA2DS2-VASc), из 34 больных с ФП обеих групп их принимали только 13 (38,2%) пациентов.

Подтипы ИИ в обеих группах согласно классификации TOAST представлены на рис. 1. В структуре ИИ преобладал кардиоэмболический подтип. Статистически значимо ( $p = 0,01$ ) между группами различалась лишь частота атеротромботического подтипа ИИ: 9 (34,6%) в 1-й группе и 3 (9,7%) — во 2-й. Лакунарный подтип ИИ был диагностирован только у 5 (9,1%) пациентов 2-й группы.

Степень тяжести ИИ разных подтипов в обеих группах представлена на рис. 2. ИИ протекал тяжелее у больных 1-й группы, особенно при его кардиоэмболическом подтипе ( $p = 0,035$ ).

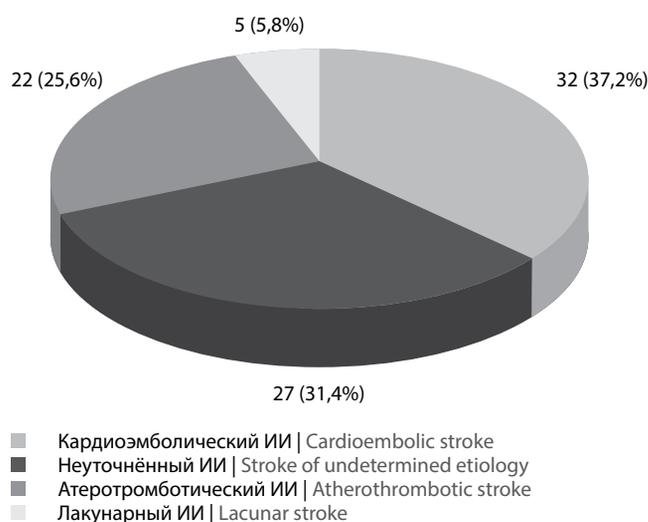


Рис. 1. Частота подтипов ИИ в обеих группах.

Fig. 1. Ischemic stroke subtypes in both groups.

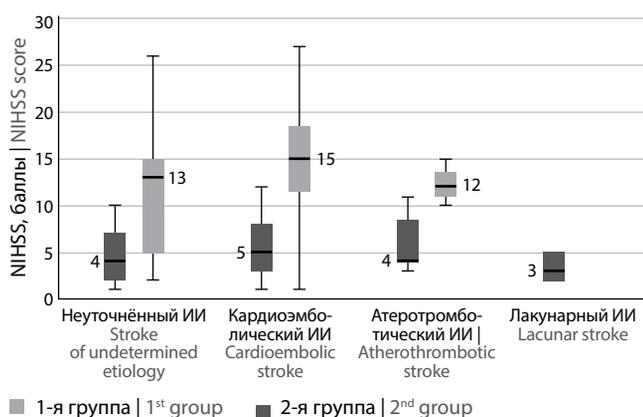


Рис. 2. Тяжесть ИИ разных подтипов в 1-й и 2-й группах.

Fig. 2. Subtype-based stroke severity in the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> groups.

Таблица 2. Характеристика маркеров для однофакторного анализа

Table 2. Univariate analysis markers

Фактор   Factor	Кoeffициент регрессии Regression coefficient	Отношение шансов Odds ratio	95% ДИ 95% CI	p
Дислокационный синдром   Brain herniation	2,8	15,8	1,8–135,2	0,012
Степень угнетения сознания   Severity of the disorder of consciousness	2,6	13,6	4,0–46,2	< 0,001
Хронические заболевания почек   Chronic kidney disease	1,5	4,5	1,5–13,8	0,009
Постинфарктный кардиосклероз   Post-infarction atherosclerosis	1,3	3,8	1,5–9,9	0,006
Хроническая обструктивная болезнь лёгких Chronic obstructive pulmonary disease	1,2	3,3	1,2–8,7	0,02
Сахарный диабет   Diabetes mellitus	1,1	2,8	1,1–7,7	0,04
Шкала Рэнкин, баллы   mRS score	1	2,7	1,8–4,3	< 0,001
ФП   Atrial fibrillation	0,9	2,7	1,1–6,7	0,031
Прямой билирубин, мкмоль/л   Direct bilirubin, μmol/L	0,9	2,5	1,3–4,9	0,008
Фибриноген, г/л   Fibrinogen, g/L	0,7	1,9	1,2–3,3	0,008
Протромбиновое время, с   Prothrombin time, sec	0,5	1,6	1,2–2,2	0,002
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л   White blood cells, 10 <sup>9</sup> /L	0,4	1,5	1,2–1,8	< 0,001
Мочевина, ммоль/л   Urea, mmol/L	0,4	1,5	1,2–1,9	0,001
Нейтрофилы, абс.   Absolute neutrophil count	0,3	1,4	1,1–1,7	0,002
NIHSS, балл   NIHSS score	0,3	1,4	1,2–1,6	< 0,001
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, г/л Soluble fibrin monomer complexes, g/L	0,2	1,3	1,1–1,5	0,015
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л   Aspartate aminotransferase, U/L	0,1	1,1	1,1–1,2	< 0,001
Возраст, лет   Age, years	0,1	1,1	1,1–1,2	< 0,001
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л   Alanine aminotransferase, U/L	0,1	1,1	1,0–1,2	0,002
Общий билирубин, мкмоль/л   Total bilirubin, μmol/L	0,1	1,1	1,0–1,2	0,014
Частота сердечных сокращений, уд/мин   Heart rate, bpm	0,04	1	1,0–1,1	0,049
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/hr	0,04	1	1,0–1,1	0,04
Креатинин, ммоль/л   Creatinine, mmol/L	0,02	1	1,00–1,04	0,015
Креатинфосфокиназа, ЕД/л   Creatine phosphokinase, U/L	0,002	1	1,000–1,003	0,015
Гемоглобин, г/л   Hemoglobin, g/L	–0,1	0,9	0,9–0,9	< 0,001
Общий белок, г/л   Total protein, g/L	–0,2	0,8	0,8–0,9	< 0,001
Шкала комы Глазго, балл   Glasgow Coma Scale, score	–1,3	0,3	0,2–0,5	< 0,001
Приём гипотензивных препаратов   Hypotensive drug therapy	–1,8	0,2	0,1–0,5	0,003
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л   Red blood cells, 10 <sup>12</sup> /L	–1,8	0,2	0,1–0,4	< 0,001
Лимфоциты, абс.   Absolute lymphocyte count	–2,5	0,1	0,02–0,30	< 0,001

Статистически значимо чаще осложнения ИИ встречались у пациентов 1-й группы, чем 2-й группы: дислокационный синдром — у 7 (22,6%) и 1 (1,8%) соответственно ( $p = 0,003$ ); отёк головного мозга — у 6 (19,4%) и 1 (1,8%;  $p = 0,016$ ). Значительную роль в ухудшении прогноза исхода ИИ играло наличие острой соматической и тяжёлой хронической патологии у больных 1-й группы: тромбоэмболия лёгочной артерии — у 4 (12,9%) пациентов, острый инфаркт миокарда — у 1 (3,2%), застойная пневмония — у 12 (38,7%), хроническая почечная недостаточность 4–5 стадии — у 7 (22,6%).

Вероятность риска ЛИ оценивали путём выделения ряда факторов (биомаркеров) для однофакторного анализа логистической регрессии (табл. 2). Анализ статистически значимых факторов риска ЛИ показал, что из 31 маркера 13 имели отношение шансов ЛИ 1,5 и более. Многофакторный анализ (регрессионная модель) проводили с по-

Таблица 3. Факторы вероятности ЛИ ИИ в регрессионной модели

Table 3. Fatal outcome probability factors in the regression model

Фактор Factor	Коэффициент регрессии Regression coefficient	Отношение шансов Odds ratio	95% ДИ 95% CI	<i>p</i>
Креатинин, ммоль/л Creatinine, mmol/L	0,1	1,1	1,0–1,1	0,008
NIHSS, балл NIHSS score	0,5	1,7	1,3–2,2	< 0,001
Возраст, лет Age, years	0,1	1,2	1,0–1,3	0,015
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, μmol/L	0,2	1,2	1,0–1,4	0,014

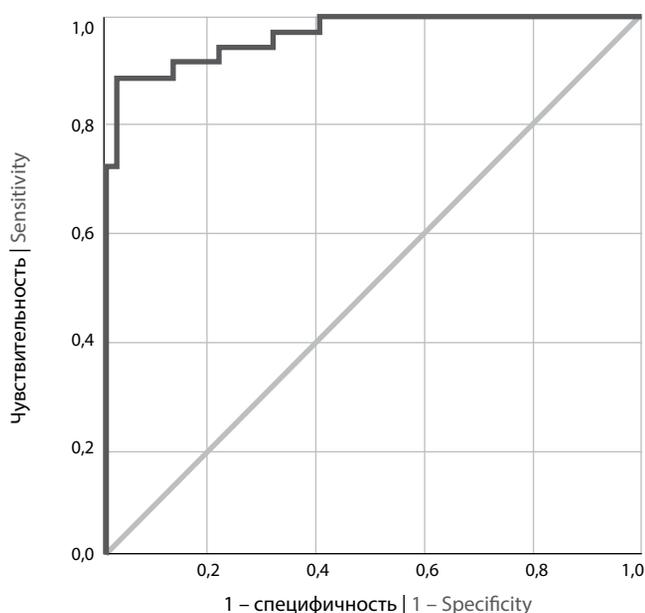


Рис. 3. ROC-кривая зависимости вероятности ЛИ у пациентов с ИИ от содержания креатинина, общего билирубина, шкалы NIHSS и возраста.

Fig. 3. ROC curve of the dependence of the fatal outcome probability in the patients with acute ischemic stroke on the content of creatinine, total bilirubin, NIHSS scale and age.

мощью метода бинарной логистической регрессии и отсе- чения взаимодействующих факторов методом исключения (Вальда). Характеристики параметров, полученных в результате многофакторного анализа, представлены в табл. 3.

С использованием коэффициента регрессии было получено значение  $z$ :

$$z = 0,1 \times X_K + 0,5 \times X_{\text{NIHSS}} + 0,1 \times X_B + 0,2 \times X_E - 23,3,$$

где  $X_K$  — содержание креатинина (ммоль/л);  $X_{\text{NIHSS}}$  — балл по шкале ИИ NIHSS;  $X_B$  — возраст (лет);  $X_E$  — содержание общего билирубина (мкмоль/л).

Согласно коэффициенту регрессии повышение уровня креатинина, общего билирубина в сыворотке крови, балла по шкале NIHSS, увеличение возраста ассоциировались с ростом вероятности ЛИ. Так, в соответствии с данными

табл. 3, увеличение уровня креатинина в сыворотке крови на 1 ммоль/л ведёт к увеличению шансов ЛИ в 1,1 раза; увеличение на 1 балл результата шкалы NIHSS — в 1,7 раза, увеличение возраста на 1 год — в 1,2 раза, рост концентрации общего билирубина на 1 мкмоль/л — в 1,2 раза.

Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из коэффициента детерминации Найджелкерка  $R^2$ , построенной моделью объясняется 82,5% дисперсии, оказывающей влияние на вероятность ЛИ. Общая прогностическая эффективность модели составила 94%. При оценке зависимости вероятности ЛИ у пациентов с ИИ от содержания креатинина, общего билирубина, шкалы NIHSS и возраста получена ROC-кривая, отражённая на рис. 3. Значение  $AUC = 0,9 \pm 0,02$  (95% ДИ: 0,9–1,0). Модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

В качестве cut-off для функции в модели логистической регрессии было выбрано значение 0,52. У пациентов со значением 0,52 и выше отмечался повышенный риск ЛИ, в случае значения ниже 0,52 предполагался благоприятный исход. Чувствительность и специфичность модели составили 88,9 и 97,5% соответственно.

Для корреляционного анализа использовали маркеры, полученные при многофакторном анализе (табл. 3). Анализ показал статистически значимую прямую связь между возрастом и баллом по шкале NIHSS ( $\rho = 0,3$ ;  $p = 0,019$ ), уровнем мочевины сыворотки крови ( $\rho = 0,3$ ;  $p = 0,01$ ) и креатинина ( $\rho = 0,2$ ;  $p = 0,031$ ). Установлена обратная умеренная связь между возрастом и количеством эритроцитов ( $\rho = -0,3$ ;  $p = 0,004$ ), лимфоцитов ( $\rho = -0,4$ ;  $p < 0,001$ ), уровнем гемоглобина ( $\rho = -0,3$ ;  $p = 0,031$ ) и баллом по шкале комы Глазго ( $\rho = -0,3$ ;  $p = 0,002$ ).

Получена статистически значимая прямая связь между баллом по шкале NIHSS и баллом по шкале Рэнкин ( $\rho = 0,7$ ;  $p < 0,001$ ), уровнем креатинфосфокиназы ( $\rho = 0,6$ ;  $p < 0,001$ ), лейкоцитов ( $\rho = 0,4$ ;  $p < 0,001$ ), мочевины ( $\rho = 0,3$ ;  $p = 0,036$ ), аланинаминотрансферазы ( $\rho = 0,3$ ;  $p = 0,007$ ), фибриногена ( $\rho = 0,3$ ;  $p = 0,02$ ), аспаратаминотрансферазы ( $\rho = 0,2$ ;  $p = 0,044$ ). Установлена обратная связь между баллом по шкале NIHSS и количеством эритроцитов ( $\rho = -0,3$ ;  $p = 0,013$ ), лимфоцитов ( $\rho = -0,4$ ;  $p = 0,002$ ), уровнем общего белка ( $\rho = -0,5$ ;  $p < 0,001$ ), баллом по шкале комы Глазго ( $\rho = -0,6$ ;  $p < 0,001$ ). Статистически значимая прямая связь выявлена между уровнем креатинина и мочевины ( $\rho = 0,9$ ;  $p < 0,001$ ), аспаратаминотрансферазы

( $\rho = 0,6$ ;  $p < 0,001$ ) и аланинаминотрансферазы ( $\rho = 0,4$ ;  $p = 0,001$ ), количеством нейтрофилов ( $\rho = 0,6$ ;  $p < 0,001$ ) и уровнем прямого билирубина ( $\rho = 0,4$ ;  $p = 0,022$ ).

## Обсуждение

Обобщая данные литературы, можно заключить, что на вероятность ЛИ при ИИ влияют подтип ИИ, наличие заболеваний сердца, почек, СД, нарушение сознания, гипоксия [7–10]. Лабораторные показатели крови позволяют судить о наличии сопутствующей ИИ патологии, метаболического синдрома, осложнений и о прогнозе заболевания. Уровень гликемии является одним из важных прогностических критериев исхода ИИ. Повышение уровня фибриногена у пациентов с ИИ свидетельствует о гиперкоагуляции, риске тромбообразований и неблагоприятном прогнозе [11].

В нашем исследовании в группе с ЛИ статистически значимо преобладали больные с сопутствующей соматической патологией (СД, ФП и др.), увеличением показателей свёртывающей системы крови (уровни фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, протромбинового индекса), креатинина, билирубина, что свидетельствует о роли сопутствующей соматической патологии, органной недостаточности и метаболического синдрома как факторов прогноза исходов ИИ и вероятности ЛИ.

Многофакторный анализ показал связь риска ЛИ с тяжестью ИИ по шкале NIHSS и возрастом больных. В 1-й группе больные были статистически значимо старше по возрасту, преобладали случаи тяжёлого и крайне тяжёлого ИИ. Высокий балл по шкале NIHSS может свидетельствовать об обширной зоне ИИ, что ассоциировано с такими осложнениями, как дислокационный синдром, отёк мозга. Согласно коэффициентам регрессии, наличие дислокационного синдрома, заболеваний почек и печени, постинфарктного

кардиосклероза, СД, ФП, увеличение степени угнетения сознания, частоты сердечных сокращений также связаны с ростом вероятности ЛИ. Однако увеличение некоторых параметров (уровень гемоглобина, общего белка, эритроцитов, сознания и гипотензивная терапия в анамнезе) сопровождалось снижением вероятности ЛИ.

Поскольку функциональный исход ИИ и риск ЛИ зависят от уровня артериального давления, имеет значение своевременная и адекватная гипотензивная терапия [11], которая, по данным анамнеза, у больных 2-й группы проводилась успешнее. Использование антикоагулянтов у больных с ФП в обеих группах было недостаточным, при том что их приём позволяет снизить частоту кардиогенного эмболического ИИ в 2 раза [11].

Корреляционный анализ показал статистически значимую прямую связь между возрастом больного и тяжестью ИИ по оценке шкалы NIHSS, уровнем креатинина; между баллом по шкале NIHSS и уровнем фибриногена, мочевины и аланинаминотрансферазы, что свидетельствует о важной роли коморбидной патологии.

Определение и изучение факторов (биомаркеров), по которым можно распознавать или идентифицировать патологический процесс [11], позволяет проводить своевременный диагностический поиск, мониторинг состояния больного, прогнозировать исходы ИИ.

## Заключение

Выявленные предикторы вероятности ЛИ ИИ могут быть ориентирами для врача в выборе стратегии ведения пациента в остром периоде ИИ. Решающее значение в снижении летальности при ИИ, наряду с учётом его тяжести, имеет наличие острой и хронической соматической патологии и адекватных мер первичной и вторичной профилактики.

## Список источников / References

1. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017; 16(11): 877–897. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5
2. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г. Анализ показателей заболеваемости различными формами болезни системы кровообращения в федеральных округах РФ. *Здравоохранение.* 2015; (6): 66–75. Bokeria L.A., Stupakov I.N., Gudkova R.G. Analysis of incidence rates of various forms of diseases of the circulatory system in the federal districts of the Russian Federation. *Zdravookhranenie.* 2015; (6): 66–75. (In Russ.)
3. Магомаев М.Ф. Прогноз заболеваемости церебральным инсультом в Республике Дагестан. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115(3): 59–63. Magomaev M.F. Prediction of the incidence of cerebral stroke in the Republic of Dagestan. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015; 115(3): 59–63. (In Russ.)
4. Чугунова С.А., Николаева Т.Я., Кузьмина З.М. и др. Эпидемиология инсульта в Якутске по данным территориально-популяционного регистра за 2015 год. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2017; (3): 80–85. Chugunova S.A., Nikolaeva T.Ya., Kuzmina Z.M. et al. Epidemiology of stroke in Yakutsk according to the territorial population register for 2015. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal.* 2017; (3): 80–85. (In Russ.)
5. Drop B., Kos M., Furtak-Niczyporuk M. Stroke epidemiology based on experience from Krasnik country in eastern Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2020; 27(3): 448–455. DOI: 10.26444/aaem/110020

6. Ozga A.K., Rauch B., Palm F. et al. Reevaluation of risk factors for time to subsequent events after first stroke occurrence using a new weighted all-cause effect measure. *BMC Public Health.* 2020; 20(1): 817. DOI: 10.1186/s12889-020-08971-4
7. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Короткевич И.А., Полунина О.С. Анализ прогностических показателей-предикторов летального исхода у больных инсультом. *Астраханский медицинский журнал.* 2018; (2): 97–103. Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Korotkevich I.A., Polunina O.S. Analysis of prognostic indicators-predictors of lethal outcome in patients with stroke. *Astrahanskij medicinskij zhurnal.* 2018; (2): 97–103. (In Russ.) DOI: 10.17021/2018.13.2.97.103
8. Hansson P.O., Andersson Hagiwara M., Brink P. et al. Prehospital identification of factors associated with death during one-year follow-up after acute stroke. *Brain Behav.* 2018; 8(6): e00987. DOI: 10.1002/brb3.987
9. Takashima N., Arima H., Kita Y. et al. Two-year survival after first-ever stroke in a general population of 1.4 million Japanese — Shiga Stroke Registry. *Circ. J.* 2018; 82(10): 2549–2556. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0346
10. Wu H.H., Chang T.Y., Liu C.H. et al. Impact of chronic kidney disease severity on causes of death after first-ever stroke: a population-based study using nationwide data linkage. *PLoS One.* 2020; 15(11): e0241891. DOI: 10.1371/journal.pone.0241891
11. Пирадов М.И., Танащян М.М., Максимова М.Ю. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. Руководство для врачей. М.; 2018. Piradov M.I., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment. Guide for doctors. Moscow; 2018. (In Russ.)

## Информация об авторах

*Новикова Лилия Бареевна* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8469-1635>

*Акопян Анаит Погосовна* — к.м.н., доцент кафедры неврологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8436-5610>

*Латыпова Раушания Фанисовна* — ассистент кафедры неврологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7231-8534>

**Вклад авторов.** *Новикова Л.Б.* — разработка концепции и методики исследования, руководство стратегией и целями исследования, редактирование; *Акопян А.П.* — сбор и обработка литературных данных, структурирование материала, редактирование, написание текста, обработка клиничко-статистических данных; *Латыпова Р.Ф.* — обзор литературных данных, сбор и систематизация материала, анализ полученных данных, статистическая обработка материала, написание текста.

## Information about the authors

*Lilia B. Novikova* — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of neurology, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8469-1635>

*Anait P. Akopyan* — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of neurology, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8436-5610>

*Raushaniya F. Latypova* — assistant, Department of neurology, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7231-8534>

**Author contribution.** *Novikova L.B.* — development of the concept and methodology of the study, management of the strategy and objectives of the study, editing; *Akopyan A.P.* — collection and processing of literary data, structuring of the material, editing, writing the text, processing of clinical and statistical data; *Latypova R.F.* — review of literature data, collection and systematization of the material, analysis of the obtained data, statistical processing of the material, writing the text.



# Спектроскопический анализ особенностей метаболического профиля у пациентов при обострении рассеянного склероза

Г.Г. Шкильнюк, А.А. Богдан, Е.В. Крюкова, А.М. Петров, Т.Н. Трофимова, И.Д. Столяров

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

## Аннотация

**Введение.** Для пациентов с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза (PPC) характерно возникновение обострений, представляющих собой эпизоды неврологического дефицита и требующих уточнения тактики лечения.

**Целью** данного спектроскопического исследования было выявление обратимых метаболических изменений в веществе головного мозга у пациентов при клиническом обострении PPC и последующее динамическое наблюдение за ними после курса терапии внутривенными глюкокортикостероидами (ВГКС).

**Материалы и методы.** Пациентам с PPC проведено комплексное неврологическое и нейровизуализационное обследование, включающее оценку по расширенной шкале инвалидизации (EDSS), стандартную магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, протонную магнитно-резонансную спектроскопию (<sup>1</sup>H-MPC) до и после терапии ВГКС. Для получения метаболических показателей области семиовальных центров и поясных извилин применяли мультивоксельную <sup>1</sup>H-MPC.

**Результаты.** Показатели относительной концентрации метаболитов, полученные при помощи мультивоксельной <sup>1</sup>H-MPC в сером и белом веществе головного мозга, статистически различались внутри исследуемой когорты пациентов до и после терапии ВГКС. У 27% пациентов наблюдалось значительное восстановление соотношения N-ацетиласпартат/холин и снижение соотношения холин/креатин в передних половинах поясных извилин. В подгруппе пациентов с описанным метаболическим ответом на терапию отмечено значительное улучшение неврологических показателей по функциональной шкале стволовых функций по сравнению с группой, не показавшей метаболического ответа.

**Выводы.** Изучение потенциальных предикторов активности PPC и ответа на терапию ВГКС необходимо для выделения подгруппы обострений PPC, безусловно требующих пульс-терапии глюкокортикостероидными гормонами. Специфическая для PPC неоднородность патогенеза заболевания может проявляться в спектроскопическом профиле пациентов и выявляться раньше, чем на стандартной МРТ.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; обострение; мультивоксельная <sup>1</sup>H-MPC-спектроскопия; терапия глюкокортикостероидными гормонами; 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:** 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9. ИМЧ РАН. E-mail: sid@ihb.spb.ru. Столяров И.Д.

**Для цитирования:** Шкильнюк Г.Г., Богдан А.А., Крюкова Е.В., Петров А.М., Трофимова Т.Н., Столяров И.Д. Спектроскопический анализ особенностей метаболического профиля у пациентов при обострении рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(4): 12–17.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.2>

Поступила 25.04.2022 / Принята в печать 01.06.2022 / Опубликовано 25.12.2022

## Spectroscopic analysis of metabolic profile in patients with relapsed multiple sclerosis

Galina G. Shkilnyuk, Andrey A. Bogdan, Elena V. Kryukova, Andrey M. Petrov, Tatiana N. Trofimova, Igor D. Stolyarov

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

## Abstract

**Introduction.** Managing patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RMS) remains a pressing issue.

**Objective.** To detect the reversible metabolic changes of the brain matter in patients with clinically exacerbated RMS and to follow them up after intravenous glucocorticoid (IVGC) treatment.

**Materials and methods.** Neurological examination and neuroimaging in the RMS patients included expanded disability status scale (EDSS) scoring, conventional brain magnetic resonance imaging (MRI), and proton nuclear magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-NMR spectroscopy) before and after IVGC treatment. Multi-voxel <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy was used to assess metabolism in the centra semiovale and cingulate gyri.

**Results.** Based on the multivoxel <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy, relative metabolite concentrations in the grey and white matter statistically differed within the study cohort before and after the IVGC treatment. The N-acetylaspartate/choline ratio significantly recovered and the choline/creatin ratio decreased in the anterior cingulate gyri in 27% of patients. The brainstem function score significantly improved in the metabolic response group as compared to the non-metabolic response group.

**Conclusion.** We should study the potential predictors of RMS activity and the IVGC response to select the RMS relapses when pulse-therapy with IVGCs is definitively indicated. Spectroscopy may reveal RMS pathogenesis variability earlier than conventional MRI.

**Keywords:** multiple sclerosis; relapse; multivoxel INMR spectroscopy; glucocorticoid treatment; 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:** 197376, Russia, St. Petersburg, Academician Pavlov Str., 9. N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS. E-mail: sid@ihb.spb.ru. Stolyarov I.D.

**For citation:** Shkilnyuk G.G., Bogdan A.A., Kryukova E.V., Petrov A.M., Trofimova T.N., Stolyarov I.D. Spectroscopic analysis of metabolic profile in patients with relapsed multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(4): 12–17. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.2>

Received 25.04.2022 / Accepted 01.06.2022 / Published 25.12.2022

## Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое иммуноопосредованное воспалительно-дегенеративное заболевание центральной нервной системы. Ключевой характеристикой большинства пациентов с ремиттирующим типом течения РС (РРС) является возникновение обострений, представляющих собой эпизоды неврологического дефицита, за которыми следуют периоды ремиссии [1].

Обострение РС должно быть тщательно подтверждено, другие причины неврологического дефицита, в том числе псевдообострения, исключены [2]. В настоящее время стандартом лечения обострений РС, ассоциированных с выраженным неврологическим ухудшением, является внутривенное введение глюкокортикостероидных гормонов (ВГКС) в высоких дозах [3].

Активность течения РС тесно связана с образованием новых очагов поражения в центральной нервной системе, которые включают сложную последовательность воспалительных, дегенеративных и репаративных процессов. Несмотря на то что магнитно-резонансная томография (МРТ) может дать «количественную» оценку активности заболевания и используется для мониторинга эффективности терапии, рентгенологическая картина не всегда коррелирует с клиническими проявлениями обострений. Кроме того, МРТ-оценка лимитирована в случае тонких, связанных с заболеванием изменений в структурно неизменённом белом и сером веществе головного мозга (ГМ). Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (<sup>1</sup>H-МРС) обладает уникальным потенциалом для характеристики изменений концентраций тканевых метаболитов при поражении ГМ, в некоторых случаях — даже в отсутствие области поражения на стандартных структурных МРТ-изображениях [4, 5]. Этот потенциал можно использовать для улучшения диагностики, более детального изучения патогенеза заболевания и мониторинга метаболического ответа на терапию.

Метаболитами, наиболее значимыми для спектроскопического исследования, являются N-ацетиласпартат (NAA), холин (Cho) и креатин (Cr) [6]. При РС метод <sup>1</sup>H-МРС оказывается особенно информативным, поскольку позволяет на основе резонансной интенсивности NAA объективно оценить процессы нейродегенерации как в поражённых, так и в непоражённых тканях ГМ, начиная с самых ранних стадий течения заболевания. Спектроскопическое изме-

рение холинсодержащих соединений позволяет получить информацию о повреждении и восстановлении мембран клеток ГМ [6, 7].

В нашем исследовании использован мультивоксельный подход, позволивший улучшить пространственное разрешение в сравнении с одновоксельной МРС. Анализ проводился в двух анатомических срезах ГМ (перивентрикулярный срез: перивентрикулярное белое вещество, в основном область семиовального центра; наджелудочковый срез: поясные извилины). Указанная область спектроскопического анализа выбрана на основе предварительных результатов исследования и ранее опубликованных данных [8]. Проведена спектроскопическая оценка концентраций NAA (маркер целостности нейронов и их отростков, входит в состав миелина), Cr (отражает метаболизм аденозинтрифосфата), Cho и холинсодержащих соединений (маркеры метаболизма клеточных мембран).

**Целью** настоящего спектроскопического исследования было выявление особенностей метаболических изменений в ГМ у пациентов с клиническим обострением РС и проведение последующего анализа выявленных изменений после лечения высокими дозами ВГКС.

## Материалы и методы

Одиннадцать пациентов с клинически определённым РРС набраны проспективно для сканирования и полного обследования с помощью МРТ и <sup>1</sup>H-МРС до и после ВГКС (10-дневный период между исследованиями). Все пациенты дали информированное письменное согласие; план исследования был одобрен Этическим комитетом Института мозга человека РАН. Пациенты в течение минимум 12 мес до настоящего обострения находились на стабильной патогенетической терапии РС первой линии без обострений (как клинических, так и радиологических). Обострение РС клинически оценивали как усиление неврологического дефицита: не менее чем на 2 балла на основе одной из функциональных систем или не менее чем на 1 балл на основе 2 функциональных систем и/или не менее чем на 1 балл общей инвалидизации по шкале EDSS, когда исходное значение EDSS было менее 4,0 или не менее 0,5 при начальном EDSS 4,0 и выше. В исследование включены пациенты с активными очагами и исключительно с контраст-негативными очагами по данным МРТ-исследования.

Оценка по EDSS, наличие патологии функциональных систем (зрительная, пирамидная, чувствительная, мозжечковая, стволовая, тазовые органы и когнитивная), а также индекс передвижения были оценены в пределах 1–2 дней до проведения МРТ и  $^1\text{H-MPC}$ .

МРТ и  $^1\text{H-MPC}$  выполнялись на аппарате «Philips Achieva 3T» («Philips»).

Структурное МРТ-обследование включало T1- и T2-взвешенные последовательности, T2-FLAIR в аксиальной и сагиттальной проекциях, диффузионно-взвешенные изображения и SWI импульсную последовательность. Для исключения активного процесса демиелинизации и визуализации очаговых изменений, накапливающих контрастное вещество, пациентам внутривенно болюсно вводили магневист («Bayer Pharma AG») и выполняли постконтрастное исследование.

$^1\text{H-MPC}$  проводили с использованием 8-канальной приёмопередающей матричной радиочастотной головной катушки.  $^1\text{H-MPC}$  суправентрикулярных отделов белого вещества и медиальной коры лобных и теменных долей выполняли с использованием метода объёма-селекции Spin Echo (TE = 27 мс, TR = 2000 мс, 2 среза по  $10 \times 10 \times 15$  мм). Область интереса (FOV  $220 \times 190 \times 30$  мм) была не менее  $100 \times 80$  мм), включая белое и серое вещество полушарий ГМ. Восемь полос REST (REgional Saturation Technique) применяли для подавления сигнала от жира костей черепа, протокол включал автоматические процедуры шиммирования «Pencil Beam» («PB-auto») и подавления сигнала доминирующего пика воды «excitation» (window = 140 Гц; second pulse angle = 300). Для анализа данных использовали программное обеспечение «Extended MR Workspace». Для оценки были выбраны воксели с FWHM < 0,1 для пиков воды и целевых метаболитов.

Мультивоксельная  $^1\text{H-MPC}$  включала 2 среза: перивентрикулярное белое вещество семиовального центра, лобной и теменной медиальной коры и суправентрикулярную медиальную кору лобных долей.

Для обработки данных спектроскопии применяли стандартный пакет программ «SpectroView». Из анализа были исключены воксели области боковых желудочков, содержащие ликвор. Результаты представлены в виде соотношений метаболитов следующим образом: NAA к Cr, NAA к Cho, Cho к Cr.

Для представления исходных характеристик пациентов использовалась описательная статистика. Статистический анализ проведён с использованием программы «SPSS 26.0» («SPSS Inc.»). Результаты обрабатывали с использованием непараметрических тестов и точного критерия Фишера. Для зависимых переменных использовали знаковый ранговый критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Для купирования обострения пациенты получали лечение высокими дозами ВГКС (метилпреднизолон, 1000 мг внутривенно в течение 5 дней). Среднее время от начала обострения до начала лечения составило 3 дня (диапазон 1–11 дней).

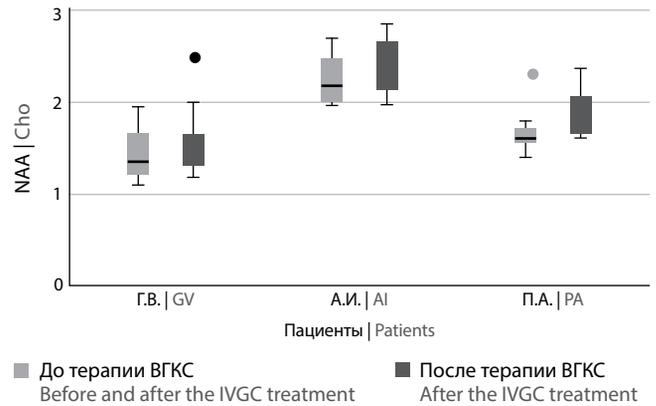


Рис. 1. Динамика спектроскопической оценки NAA/Cho до и после терапии ВГКС (медиана) в поясных извилинах в подгруппе пациентов, показавших метаболический ответ.

Fig. 1. NAA/Cho spectroscopic assessment before and after the IVGC treatment (median) in the cingulate gyri in the metabolic response group.

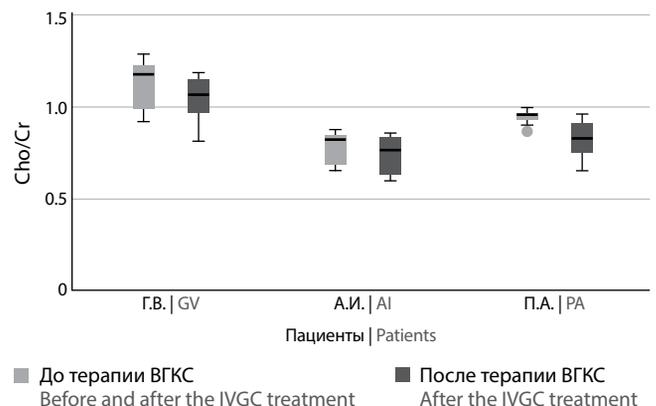


Рис. 2. Динамика спектроскопической оценки Cho/Cr до и после терапии ВГКС (медиана) в поясных извилинах в подгруппе пациентов, показавших метаболический ответ.

Fig. 2. Cho/Cr spectroscopic assessment before and after the IVGC treatment (median) in the cingulate gyri in the metabolic response group.

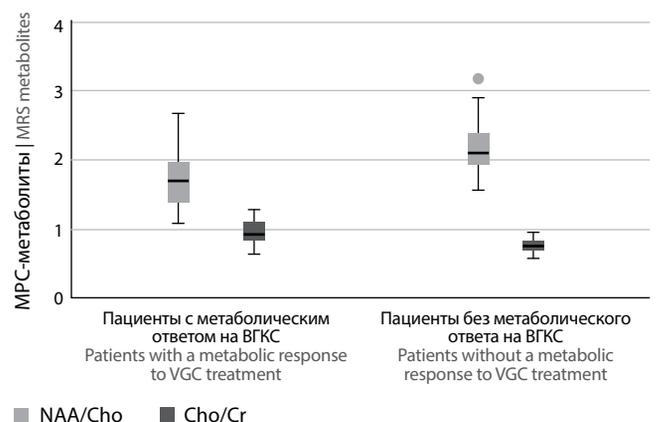


Рис. 3. Метаболический профиль серого вещества поясных извилин пациентов с РС.

Fig. 3. The metabolic profile of the cingulate gyri grey matter in the RMS patients.

## Динамика спектроскопической оценки NAA/Cho и Cho/Cr до и после терапии ВГКС в поясных извилинах

## NAA/Cho and Cho/Cr spectroscopic assessment before and after the IVGC treatment in the cingulate gyri

Пациент Patient	Динамика концентрации метаболитов Metabolite concentration changes over time	Медиана (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) Median (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	<i>p</i>
Г.В.   GV	NAA/Cho2–NAA/Cho1	0,1448 (–0,0525; 0,2099)	0,010
	Cho/Cr2–Cho/Cr1	–0,0600 (–0,1000; –0,0150)	0,005
А.И.   AI	NAA/Cho2–NAA/Cho1	0,1678 (0,0195; 0,2327)	0,005
	Cho/Cr2–Cho/Cr1	–0,0349 (–0,0566; –0,0259)	0,005
П.А.   PA	NAA/Cho2–NAA/Cho1	0,2378 (0,0041; 0,4394)	0,028
	Cho/Cr2–Cho/Cr1	–0,1366 (–0,2008; –0,0396)	0,008

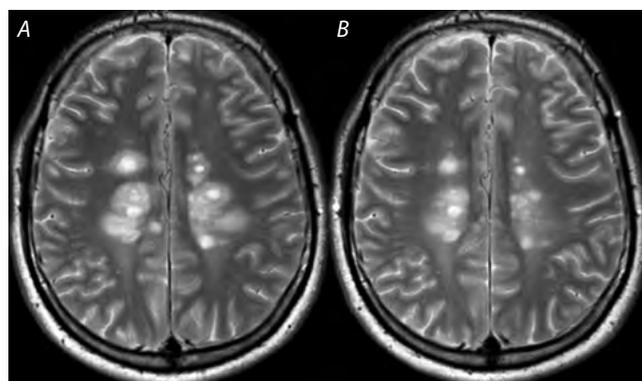


Рис. 4. Пациент С.

А — до терапии ВГКС: T2WI, множественные очаги демиелинизирующей природы с выраженным перифокальным отёком в белом веществе лобных и теменных долей; В — после терапии ВГКС: выраженный регресс нескольких ранее обнаруженных патологических очагов.

Fig. 4. Patient S.

А — before the IVGC treatment: T2WI, multiple peripherally edematous demyelination foci in the frontal and parietal white matter; В — after the IVGC treatment: significant regression in several previously detected lesions.

В ходе исследования проведён анализ относительных концентраций метаболитов (NAA/Cho и Cho/Cr) в сером веществе (область поясных извилин) и перивентрикулярном белом веществе ГМ до и после терапии ВГКС. После курса лечения статистически значимое увеличение значений NAA/Cho и снижение Cho/Cr выявлено у 3 (27%) пациентов (рис. 1–4, таблица) в области поясных извилин. Интересно, что после лечения отношение Cho/Cr в перивентрикулярном срезе статистически значимо снизилось только у 1 пациента с метаболическим ответом на уровне поясных извилин.

На основании данных МРС мы разделили исследуемых пациентов на две подгруппы с положительным и отрицательным метаболическим ответом на терапию ВГКС. Между этими подгруппами не наблюдалось различий по возрасту, полу, продолжительности заболевания от времени постановки диагноза, наличию активных очагов на МРТ. Клиническая картина (оценивалась с помощью шкалы EDSS) улучшалась после курса ВГКС: медиана 3,5 (2,0–5,5) до терапии и 2,5 (1,5–4,5) после терапии. Однако корреляция между данными EDSS и уровнями исследуемых метаболитов до и после терапии была относительно слабой.

В исследуемых подгруппах пациентов уровни холина (Naa/Cho, Cho/Cr) до терапии были статистически достоверно разными ( $p < 0,05$ ). В подгруппе пациентов с положительным метаболическим ответом наблюдалось статистически значимое улучшение неврологических показателей по функциональной шкале стволовых функций (FS brainstem) по сравнению с подгруппой с отсутствием метаболического ответа.

Следует отметить, что у 1 пациента из группы с метаболическим ответом на ВГКС на T2-МРТ-изображениях при МРС наблюдалось значительное уменьшение объёма нескольких обнаруженных до терапии очагов и умеренное восстановление (снижение) интенсивности пика холина (рис. 4). Большинство описанных случаев метаболических ответов представлены у пациентов с РРС с клинически подтверждённым обострением, но отсутствием контраст-позитивных T1-очагов на МРТ.

## Обсуждение

Клиническая и нейровизуализационная картины обострений при РС не всегда коррелируют между собой, тем не менее МРТ отводится важная роль в диагностике РС [9]. Данные МРС могут дополнять МРТ-диагностику путём одновременного определения нескольких биохимических маркеров патологических изменений в период обострения РС в пределах и за пределами T2-видимых очагов [10].

Учитывая, что метаболические нарушения у пациентов с РС не ограничиваются участками поражения, а имеют диффузный характер [11, 12], нами был выполнен мультивоксельный МРС-анализ с оценкой показателей в сером и белом веществе ГМ. Более того, исследуемая группа была представлена пациентами с клинически подтверждённым обострением РРС, но включение в группу не ограничивалось наличием у пациентов контраст-позитивных T1-МРТ-очагов.

Важно отметить, что реализованный метод объём-селекции Spin Echo позволил за сравнительно короткое время (11 мин) просканировать основную часть лобных и теменных долей (2 спектроскопических среза ГМ по 1,5 см каждый) с коротким временем TE = 27 мс.

В нашем исследовании показано диффузное изменение относительных концентраций метаболитов, оценённых с помощью мультивоксельной МРС в сером (NAA/Cho

и Cho/Cr) и белом (Cho/Cr) веществе ГМ, данные показатели статистически различались внутри исследуемой группы пациентов. Примерно у трети пациентов после терапии ВГКС наблюдалось значительное восстановление соотношения NAA/Cho и снижение Cho/Cr в области поясных извилин, а у одного из них — снижение соотношения Cho/Cr в белом веществе перивентрикулярного среза.

При сравнении соотношения NAA/Cr до и после лечения ВГКС статистически значимых различий не обнаружено, т.к., по-видимому, изменения вызваны, главным образом, снижением уровня холина. Это согласуется с ранее опубликованными данными, указывающими на то, что соотношение NAA/Cr в очагах РС снижается в острый период обострения и восстанавливается в течение нескольких недель и даже месяцев [13].

В предыдущих исследованиях сообщалось о возрастании соотношения Cho/Cr в активных (гадолиний-позитивных) очагах при РС [14, 15]. Относительная концентрация холина может служить характеристикой уровня мембранных фосфолипидов, выделяющихся при активном процессе демиелинизации и ремиелинизации, и отражать плотность задействованных в воспалении клеток и клеток глии, участвующих в процессах репарации [16, 17].

В нашем исследовании выявлены пациенты, у которых в ответ на терапию ВГКС отношение Cho/Cr как в наджелудочковом, так и в перивентрикулярном срезах значительно снижалось. Учитывая диффузный характер метаболических изменений в ГМ пациентов с РС, в анализ данных МРС были включены гадолиний-позитивные и гадолиний-негативные очаги, а также структурно неизменённое белое и серое вещество ГМ (исходя из данных структурных МРТ-снимков). Кроме того, в каждой подгруппе (с описанным метаболическим ответом и с его отсутствием) были пациенты как с гадолиний-позитивными, так и с исключительно гадолиний-негативными очагами, а также с разными уровнями относительных концентраций метаболитов (NAA/Cho и Cho/Cr) в сером веществе ГМ до терапии ВГКС. Полагаем, что эти данные имеют значительный потенциал для будущих исследований на расширенной когорте пациентов уровня холина в течение нескольких месяцев после терапии ВГКС.

Согласно ранее опубликованным данным, холин считается биомаркером метаболизма клеточных мембран, повышение которого опережало возможности обнаружения очагов при стандартном МРТ-исследовании на T2 и T2-FLAIR импульсных последовательностях структурных изображений. Предполагается, что в неизменённом белом веществе ГМ может иметь место воспаление, не видимое на МРТ, предшествующее образованию очага. 1 H-MPC способна выявлять увеличение интенсивности пика холина на самых

ранних фазах патологического процесса [18, 19]. Таким образом, оценка метаболического профиля вещества ГМ у пациентов с РС позволяет персонализировать терапию обострений РС у пациентов и предотвратить повреждение тканей за счёт ослабления эффектов воспаления.

Современные предикторы, основанные на клинических данных [20] или данных МРТ [21], могут быть полезны для оценки инвалидизации, но имеют ограниченную специфичность при характеристике и количественной оценке патологических изменений при РС [12, 22].

В настоящее время высокие дозы ВГКС являются терапией первой линии при обострениях РС, их своевременное назначение позволяет сократить продолжительность и выраженность обострения. Однако лечение обострений ВГКС не оказывает влияния на течение самого заболевания. Предполагается, что полученные результаты позволят избежать излишнего назначения ВГКС [23].

Предикторы активности заболевания и ответа на терапию обострений могут быть полезны для оценки степени необходимости терапии ВГКС, возможности избежать побочных эффектов. Ранее было предпринято несколько попыток найти связь между соотношением концентраций метаболитов и показателями инвалидизации при РС [24, 25]. В нашей работе корреляция между одновременной оценкой по шкале инвалидизации EDSS и уровнем исследуемых метаболитов была относительно слабой. При этом в подгруппе пациентов с метаболическим ответом наблюдалось значительное улучшение показателей по функциональной шкале стволовых функций по сравнению с референтной подгруппой.

В подгруппе пациентов с положительным метаболическим ответом на терапию ВГКС выявлено значительное увеличение соотношения концентраций NAA/Cho после лечения по сравнению с исходным измерением, что, по нашему мнению, может свидетельствовать о положительном ответе на лечение. Стандартное структурное МРТ-исследование не даёт чёткой корреляции с клинической оценкой инвалидизации при РС. По данным литературы, корреляция между объёмом поражения T2 и изменением балла по шкале EDSS наиболее очевидна в первом пятилетнем периоде заболевания и отсутствует в четвертом и в дальнейшем. Вероятно, механизмы, приводящие к прогрессированию инвалидизации, могут изменяться со временем [26], и стандартных методов визуализации недостаточно для объяснения всего спектра патогенеза заболевания и причин формирования очагов поражения в центральной нервной системе [27]. Поскольку метаболические изменения могут предшествовать структурно-анатомическим, протонная МРС позволяет значительно улучшить понимание патогенеза РС и обеспечить мониторинг эффективности лечения.

## Список источников / References

1. Goodin D.S., Reder A.T., Reider R.A. et al. Relapses in multiple sclerosis: Relationship to disability. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2016; 6: 10–20. DOI: 10.1016/j.msard.2015.09.002
2. Bevan C., Gelfand J.M. Therapeutic management of severe relapses in multiple sclerosis. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2015; 17(4): 345. DOI: 10.1007/s11940-015-0345-6

3. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз. М.; 2015. 448 с. Gusev E.I., Boiko A.N., Stolyarov I.D. Multiple sclerosis. Moscow; 2015. 448 p. (In Russ.)
4. Rovaris M., Comi G., Filippi M. The role of non-conventional MR techniques to study multiple sclerosis patients. *J. Neurol. Sci.* 2001; 186(Suppl 1): S3–S9. DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00485-3

5. Sajja B.R., Wolinsky J.S., Narayana P.A. Proton magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2009; 19(1): 45–58. DOI: 10.1016/j.nic.2008.08.002
6. Tartaglia M.C., Narayanan S., De Stefano N. et al. Choline is increased in pre-lesional normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2002; 249(10): 1382–1390. DOI: 10.1007/s00415-002-0846-6
7. Chard D.T., Griffin C.M., McLean M.A. et al. Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain.* 2002; 125(Pt 10): 2342–2352. DOI: 10.1093/brain/awf240
8. Bogdan A.A., Kataeva G.V., Khomenko J.G. et al. Diagnostic value of short and long echo time in H-1-MRS for patients with multiple sclerosis. *Appl. Magnet. Reson.* 2017; 48: 707–714. DOI: 10.1007/s00723-017-0900-2
9. Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014; 83(3): 278–286. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560
10. Arnold D.L., Wolinsky J.S., Matthews P.M., Falini A. The use of magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of the natural history of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1998; 64(Suppl 1): S94–S101.
11. Sarchielli P., Presciutti O., Pelliccioli G.P. et al. Absolute quantification of brain metabolites by proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing white matter of multiple sclerosis patients. *Brain.* 1999; 122 (Pt 3): 513–521. DOI: 10.1093/brain/122.3.513
12. Lulufri S., Kornak J., Ratiney H. et al. Magnetic resonance spectroscopy markers of disease progression in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014; 71(7): 840–847. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.895
13. Narayana P.A., Doyle T.J., Lai D., Wolinsky J.S. Serial proton magnetic resonance spectroscopic imaging, contrast-enhanced magnetic resonance imaging, and quantitative lesion volumetry in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1998; 43(1): 56–71. DOI: 10.1002/ana.410430112
14. De Stefano N., Matthews P.M., Antel J.P. et al. Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. *Ann. Neurol.* 1995; 38(6): 901–909. DOI: 10.1002/ana.410380610
15. Schocke M.F., Berger T., Felber S.R. et al. Serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of acute multiple sclerosis lesions under high-dose methylprednisolone therapy. *Neuroimage.* 2003; 20(2): 1253–1263. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00409-9
16. Brenner R.E., Munro P.M., Williams S.C. et al. The proton NMR spectrum in acute EAE: the significance of the change in the Cho:Cr ratio. *Magn. Reson. Med.* 1993; 29(6): 737–745. DOI: 10.1002/mrm.1910290605
17. Bitsch A., Bruhn H., Vougioukas V. et al. Inflammatory CNS demyelination: histopathologic correlation with in vivo quantitative proton MR spectroscopy. *Am. J. Neuroradiol.* 1999; 20(9): 1619–1627.
18. Narayana P.A. Magnetic resonance spectroscopy in the monitoring of multiple sclerosis. *J. Neuroimaging.* 2005; 15(4 Suppl): 46S–57S. DOI: 10.1177/1051228405284200
19. De Stefano N., Filippi M., Miller D. et al. Guidelines for using proton MR spectroscopy in multicenter clinical MS studies. *Neurology.* 2007; 69(20): 1942–1952. DOI: 10.1212/01.wnl.0000291557.62706.d3
20. Degenhardt A., Ramagopalan S.V., Scalfari A., Ebers G.C. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat. Rev. Neurol.* 2009; 5(12): 672–682. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.178
21. Arnold D.L., Matthews P.M. MRI in the diagnosis and management of multiple sclerosis. *Neurology.* 2002; 58(8 Suppl 4): S23–S31. DOI: 10.1212/wnl.58.8\_suppl\_4.s23
22. Filippi M., Agosta F. Imaging biomarkers in multiple sclerosis. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2010; 31(4): 770–788. DOI: 10.1002/jmri.22102
23. Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2013; 10(1): 97–105. DOI: 10.1007/s13311-012-0160-7
24. Wattjes M.P., Harzheim M., Lutterbey G.G. et al. Axonal damage but not increased glial cell activity in the normal-appearing white matter of patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis using high-field magnetic resonance spectroscopy. *Am. J. Neuroradiol.* 2007; 28(8): 1517–1522. DOI: 10.3174/ajnr.A0594
25. Khan O., Seraji-Bozorgzad N., Bao F. et al. The relationship between brain MR spectroscopy and disability in multiple sclerosis: 20-year data from the U.S. glatiramer acetate extension study. *J. Neuroimaging.* 2017; 27(1): 97–106. DOI: 10.1111/jon.12358
26. Fisniku L.K., Brex P.A., Altmann D.R. et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008; 131(Pt 3): 808–817. DOI: 10.1093/brain/awm329
27. Rovira A., Auger C., Alonso J. Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2013; 6(5): 298–310. DOI: 10.1177/1756285613484079

## Информация об авторах

**Столярков Игорь Дмитриевич** — д.м.н., проф., рук. Центра рассеянного склероза ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8154-9107>

**Шкильнюк Галина Геннадьевна** — к.м.н., н.с. лаб. нейроиммунологии ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7175-668X>

**Богдан Андрей Александрович** — к.м.н., н.с. лаб. стереотаксических методов ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2836-1516>

**Крюкова Елена Владимировна** — к.м.н., невролог Центра рассеянного склероза ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5395-9931>

**Петров Андрей Михайлович** — к.м.н., ведущий эксперт лаб. нейровизуализации ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9648-5492>

**Трофимова Татьяна Николаевна** — д.м.н., проф., в.н.с. лаб. нейровизуализации ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4871-2341>

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

## Information about the authors

**Igor D. Stolyarov** — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Multiple sclerosis center, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8154-9107>

**Galina G. Shkilnyuk** — Cand. Sci. (Med.), researcher, Laboratory of neuroimmunology, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7175-668X>

**Andrey A. Bogdan** — Cand. Sci. (Med.), researcher, Laboratory of stereotactic methods, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2836-1516>

**Elena V. Kryukova** — Cand. Sci. (Med.), neurologist, Multiple sclerosis center, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5395-9931>

**Andrey M. Petrov** — Cand. Sci. (Med.), leading expert, Laboratory of neuroimaging, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9648-5492>

**Tatiana N. Trofimova** — D. Sci. (Med.), Prof., leading researcher, Laboratory of neuroimaging, N.P. Bechtereva Institute of Human Brain of the RAS, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4871-2341>

**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.

# Выживаемость, изменения когнитивных функций и состояния головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией (болезнью мелких сосудов): 5-летнее наблюдение

Л.А. Добрынина, З.Ш. Гаджиева, Е.И. Кремнева, К.В. Шамтиева, М.М. Цыпуштанова, А.Г. Макарова,  
В.В. Трубицына, Э.Т. Бициева, А.С. Филатов, А.А. Бырочкина, М.В. Кротенкова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Церебральная микроангиопатия (ЦМА) является распространённым заболеванием старшего и пожилого возраста с высоким вкладом в инвалидизацию и смертность.

**Цель исследования:** изучить пятилетнюю динамику выживаемости, когнитивных и МРТ-изменений у пациентов с ЦМА и когнитивными расстройствами (КР).

**Материалы и методы.** Проспективно в течение 5 лет наблюдали 54 пациента (средний возраст —  $60,51 \pm 6,76$  года; из них 37 женщин) с ЦМА, КР и гиперинтенсивностью белого вещества (ГИБВ) в стадии Fazekas 2–3. Расширенное обследование прошли 22 пациента с интервалом 5 лет. Оценивали когнитивные функции с определением типа КР, диагностические МРТ-признаки ЦМА, объём ГИБВ, белого и серого вещества, цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), микроструктурные изменения мозга; уточняли взаимосвязи между когнитивными и МРТ-показателями.

**Результаты.** За 5 лет умерли 14% пациентов, деменция развилась у 14%. Пациенты, прошедшие двукратное обследование, имели контролируемую артериальную гипертензию. Усиление тяжести КР отмечено в домене управляющих функций мозга и памяти, с неуклонным нарастанием смешанного типа КР. Выявлено увеличение объёма ГИБВ, ЦСЖ, уменьшение объёма белого вещества, нарастание аксиальной диффузии в мозолистом теле. Объём ЦСЖ коррелировал с результатами теста Струпа и отсроченной памяти ( $r = 0,803$  и  $r = -0,701$  соответственно), атрофией белого вещества ( $r = -0,256$ ), а последняя — с аксиальной диффузией в мозолистом теле ( $r = -0,560$ ).

**Выводы.** ЦМА с распространённой ГИБВ сопряжена с высокой смертностью и прогрессированием деменции. Общий когнитивный уровень и МРТ-признаки имеют недостаточную чувствительность в оценке прогрессирования заболевания за 5-летний период. Показатели теста Струпа, отсроченного воспроизведения теста заучивания 10 слов и переход к смешанному типу КР отражают нарастание тяжести КР и могут использоваться для динамической оценки состояния пациентов. Ухудшение когнитивных функций в развёрнутой стадии ЦМА опосредуется атрофией и изменением циркуляции ЦСЖ.

**Ключевые слова:** церебральная микроангиопатия; болезнь мелких сосудов; когнитивные расстройства; артериальная гипертензия; проспективное исследование; смертность; деменция

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00183 (<https://rscf.ru/project/22-15-00183>).

**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: [dobrla@mail.ru](mailto:dobrla@mail.ru). Добрынина Л.А.

**Для цитирования:** Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Кремнева Е.И., Шамтиева К.В., Цыпуштанова М.М., Макарова А.Г., Трубицына В.В., Бициева Э.Т., Филатов А.С., Бырочкина А.А., Кротенкова М.В. Выживаемость, изменения когнитивных функций и состояния головного мозга у пациентов с церебральной микроангиопатией (болезнью мелких сосудов): 5-летнее наблюдение. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(4): 18–28.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.3>

Поступила 06.09.2022 / Принята в печать 10.10.2022 / Опубликовано 25.12.2022

# Survival, cognitive functions, and brain MRI in patients with cSVD: 5-year observation

Larisa A. Dobrynina, Zukhra Sh. Gadzhieva, Elena I. Kremneva, Kamila V. Shamtieva, Maria M. Tsypushtanova, Angelina G. Makarova, Victoria V. Trubitsyna, Elina T. Bitsieva, Alexey S. Filatov, Aleksandra A. Byrochkina, Marina V. Krotenkova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** Contributing to high disability and mortality, cerebral small vessel disease (cSVD) is a common condition in senior and elderly individuals.

**Objective:** to assess the 5-year survival as well as cognitive and MRI changes in patients with cSVD and cognitive impairment (CI).

**Materials and methods.** A prospective 5-year study included 54 patients (of them 37 women; mean age:  $60.51 \pm 6.76$  years) with cSVD, CIs, and white matter hyperintensities (WMHs; Fazekas 2–3). Twenty-two subjects were followed up to assess cognitive functions and a type of CI, cSVD MRI features, WMH, white and grey matter, and cerebrospinal fluid (CSF) volume as well as microstructural brain changes and correlate cognitive and MRI parameters at 5 years timepoint after the baseline.

**Results.** Dementia developed in 14% of the subjects and 14% of the subjects died over a 5-year period. The subjects assessed twice had controlled hypertension (HTN). CIs worsened in the domain of executive functions and memory with mixed-type CI worsening. The follow-up showed that the WMH and CSF volume increased while the white matter volume decreased and axial diffusivity increased in the corpus callosum. The CSF volume correlated with the Stroop Test results and delayed memory ( $r = 0.803$  and  $r = -0.701$ , respectively) and with white matter atrophy ( $r = -0.256$ ) while the latter correlated with the axial diffusivity increased in the corpus callosum ( $r = -0.560$ ).

**Conclusion.** cSVD with advanced WMHs is associated with high mortality and dementia progression. General cognition assessment and MRI scan are not enough sensitive to assess disorder progression over a 5-year period. Stroop Test and Delayed 10-Word Recall Test results and transition to mixed-type CI indicate CI worsening and, therefore, can be used for the follow-up assessment. Cognitive decline in extensive cSVD is mediated by the brain matter atrophy and altered CSF circulation.

**Keywords:** cerebral small vessel disease; small vessel disease; cognitive disorders; hypertension; prospective study; mortality; dementia

**Source of funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation (Grant 22-15-00183; <https://rscf.ru/project/22-15-00183/>).

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

**For correspondence:** 1125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: [dobrla@mail.ru](mailto:dobrla@mail.ru). Dobrynina L.A.

**For citation:** Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Kremneva E.I., Shamtieva K.V., Tsypushtanova M.M., Makarova A.G., Trubitsyna V.V., Bitsieva E.T., Filatov A.S., Byrochkina A.A., Krotenkova M.V. Survival, cognitive functions, and brain MRI in patients with cSVD: 5-year observation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(4): 18–28. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.3>

Received 06.09.2022 / Accepted 10.10.2022 / Published 25.12.2022

## Введение

Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия (ЦМА; син. — болезнь мелких сосудов) — прогрессирующее заболевание, характеризующееся широким спектром патологических процессов в мелких сосудах и развитием ишемических, геморрагических и воспалительных повреждений в мозге [1].

Дифференцирование в широкой клинической практике МРТ-изменений с учётом критериев диагностики ЦМА (STRIVE) [2] показало, что ЦМА является одним из наиболее частых заболеваний у лиц старшего возраста и пожилых [3]. Распространённость её МРТ-признаков возрастает по мере старения и у лиц в возрасте 60–90 лет составляет для ГИБВ — 50–98% с темпом нарастания в среднем  $0,25 \text{ см}^3$  в год, для лакун — 8–28%, для микрокровоизлияний — 5–23% [4, 5].

ЦМА вносит чрезвычайно высокий вклад в инвалидизацию и смертность [6]. ЦМА является причиной до 45% когнитивных расстройств (КР) — сосудистых и смешанных с нейродегенерацией, а также четверти инсультов, она более

чем в 2 раза увеличивает риск повторного цереброваскулярного события [2]. Оценка темпа прогрессирования ЦМА на большой когорте (1650 пациентов, средний возраст 65 лет) в додементной стадии с отсутствием инсульта показала наступление в интервале 7 лет смерти у 18,5% пациентов, деменции — у 5%, инсульта — у 4%. МРТ-сопоставления установили нарастание рисков при исходном наличии у пациентов комбинации МРТ-признаков [7]. Исследование по темпу конверсии умеренных КР (УКР) в деменцию установило годовой прирост на уровне 5,8%, т.е. 35% за 6 лет наблюдения [8].

ЦМА является заболеванием с отсутствием патогенетического лечения [9]. Профилактика ЦМА на основе контроля артериальной гипертензии (АГ) — основного фактора риска — привела к снижению частоты инсультов, но не распространённости КР [10, 11]. Сопоставление в рамках рандомизированного исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) установило отсутствие влияния лечения АГ на риск деменции [11] и сомнительное влияние на отсроченное поражение мозга — меньшее поражение белого вещества при нарастании общей атрофии [12]. Антитромботическая терапия также не показала эффективно-

сти при ЦМА и при этом повышала риск геморрагических осложнений [13].

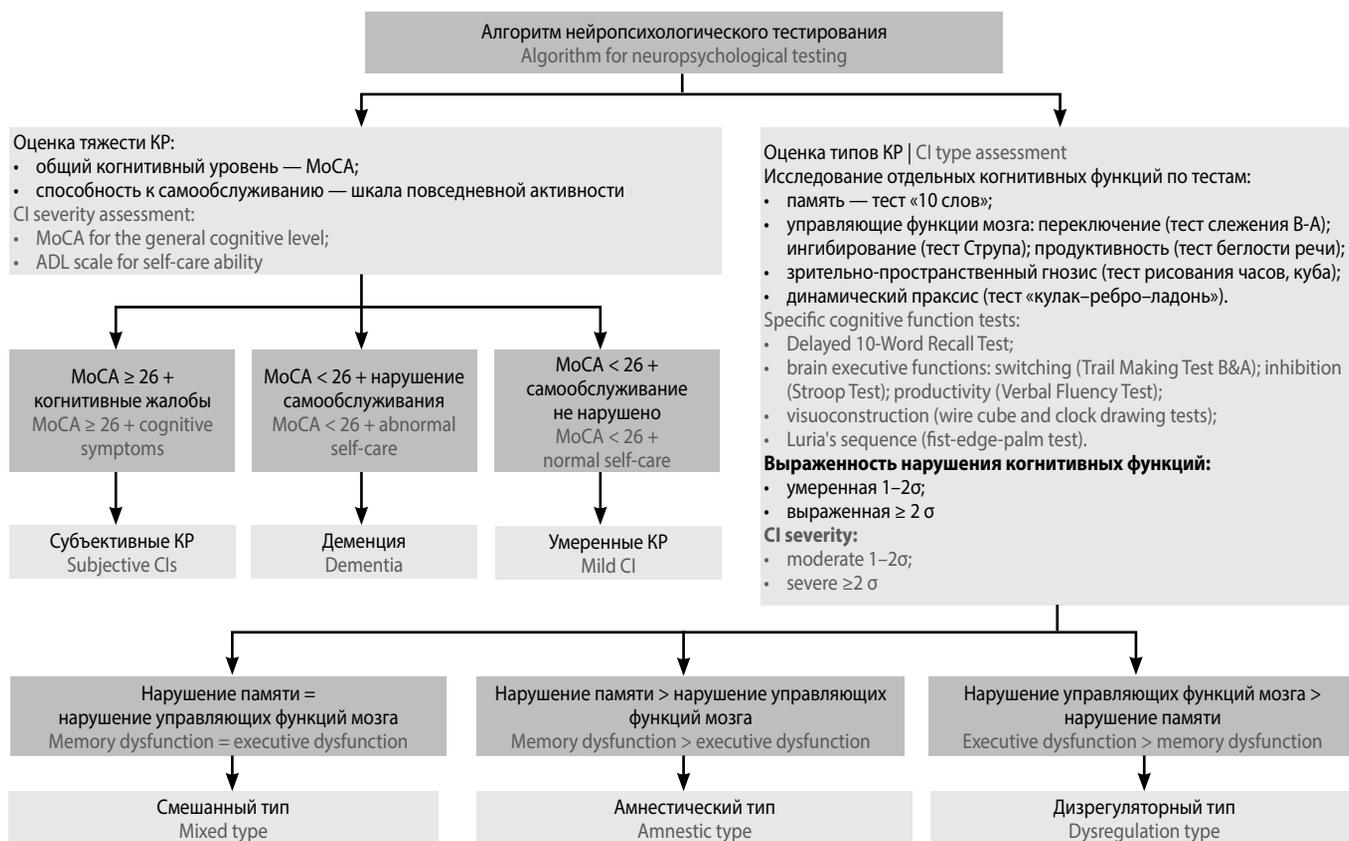
В связи с этим крайне актуальной проблемой ЦМА является доступность чувствительных суррогатных маркеров для мониторинга прогрессирования заболевания и оценки эффективности новых методов лечения. Использование скрининговых когнитивных шкал и тестов показало их низкую чувствительность в кратко- и среднесрочной перспективе [14]. Среди МРТ-признаков наиболее близким эквивалентом КР является ГИБВ, что закреплено в классификации сосудистых КР [15]. Хотя ГИБВ чаще других МРТ-признаков используется в интервенционных исследованиях, она не имеет полных прямых причинно-следственных связей с АГ и КР. ГИБВ отсутствует в значительном числе случаев АГ и прогрессирует даже при полном контроле артериального давления (АД), хотя и в меньшей степени, чем при недостаточном контроле [11, 12, 16]. Особое место занимает «молчащая» распространённая (сливная) ГИБВ сосудистого происхождения без клинических проявлений. Её статус определён как состояние, сопряжённое с увеличенным риском будущего инсульта, КР и смертности [17], но очевидно, что ГИБВ — недостаточно чувствительный эквивалент прогрессирования клинических проявлений.

При ЦМА более сильная корреляция КР была обнаружена с изменениями микроструктуры неизменённого белого вещества (НИБВ) по результатам диффузионно-тензорной МРТ [18–20]. Ранее проведённый нами ROI-анализ в стратегических для КР областях мозга позволил уточнить

предикторы КР — аксиальную диффузию в перивентрикулярной НИБВ заднеобной области, заднесреднем отделе мозолистого тела и среднем отделе правой цингулярной извилины — и вычислить на их основе интегративный показатель [21, 22]. Другим суррогатным маркером прогрессирования КР может быть церебральная атрофия. В критериях STRIVE (2013) [2] данный показатель впервые указан как равноправный МРТ-признак ЦМА. Это отражает высокую значимость ЦМА в развитии нейродегенерации и коморбидности с болезнью Альцгеймера [23–26] и возможности их профилактики на основе управления ЦМА [24, 27]. Недавно закончившееся 5-летнее исследование пациентов с ЦМА без инсультов показало, что атрофия является чувствительным эквивалентом прогрессирования КР [28].

Проспективное наблюдение за пациентами с ЦМА и КР с оценкой в динамике смертности, когнитивного статуса, зависимости от окружающих в повседневной жизни и установленных МРТ-маркеров КР, включая ГИБВ, состояние микроструктуры НИБВ и атрофии, позволит более точно определить чувствительные суррогатные точки прогрессирования заболевания и КР. Это является крайне важным для контроля действия факторов риска и разрабатываемых подходов в лечении ЦМА.

**Цель исследования:** изучить пятилетнюю динамику выживаемости, когнитивных и МРТ-изменений по диагностическим МРТ-признакам и волюмометрическим показателям компонентов мозга у пациентов с ЦМА и КР.



**Рис. 1.** Алгоритм нейропсихологического обследования и выделения тяжести и типов КР.

**Fig. 1.** Neuropsychological assessment and CI severity and type assessment.

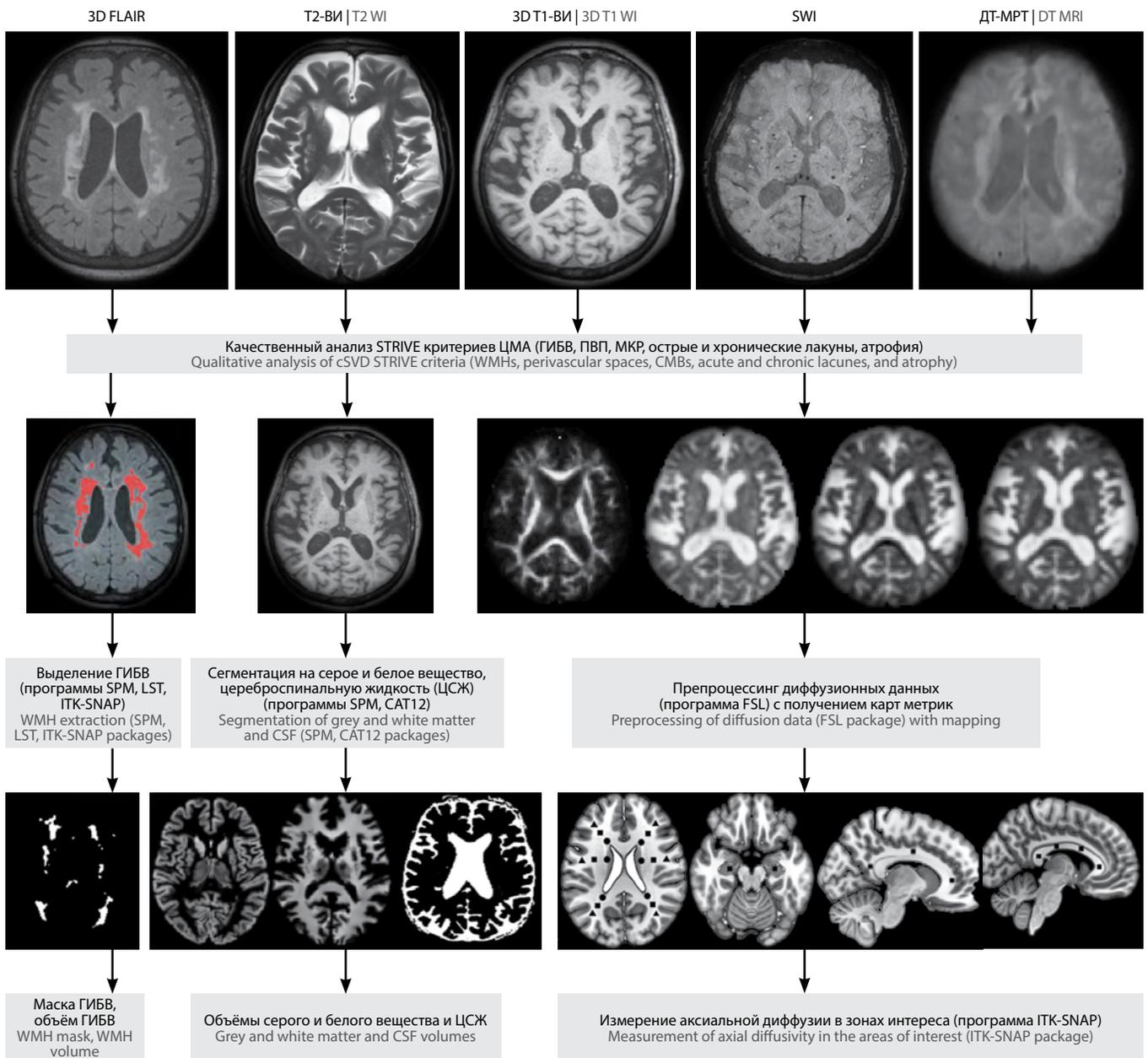


Рис. 2. Алгоритм мультимодального МРТ-обследования.

Fig. 2. Multimodal MRI scanning algorithm.

## Материал и методы

Исходно 54 пациента (в том числе 37 женщин; средний возраст —  $60,51 \pm 6,76$  года) с ЦМА и КР разной степени тяжести с распространённой ГИБВ стадии Fazekas (F) 2–3 в 2016–2017 гг. прошли расширенное общее обследование, включая суточное мониторирование АД (СМАД), неврологическое, нейропсихологическое и мультимодальное МРТ-обследования [29, 30].

В последующем пациенты с периодичностью в 2–3 года проходили телефонный или очный опрос. Пациентам, пришедшим на очный опрос, проводили контроль АД,

СМАД при наличии показаний, неврологическое обследование, оценку общего когнитивного уровня по тесту MoCA и зависимости от окружающих, при ухудшении состояния пациенты госпитализировались. У пациентов с УКР, установленным на предыдущем осмотре, при появлении зависимости от окружающих из-за КР диагностировалась деменция. Если пациенты по каким-либо причинам не могли приехать для осмотра, по телефону у них и их родственников уточнялись самочувствие и изменение статуса зависимости от окружающих из-за КР и возможности самостоятельного проживания. В случае смерти пациента у родственников уточнялись изменение статуса его зависимости от окружающих и возможность самостоятель-

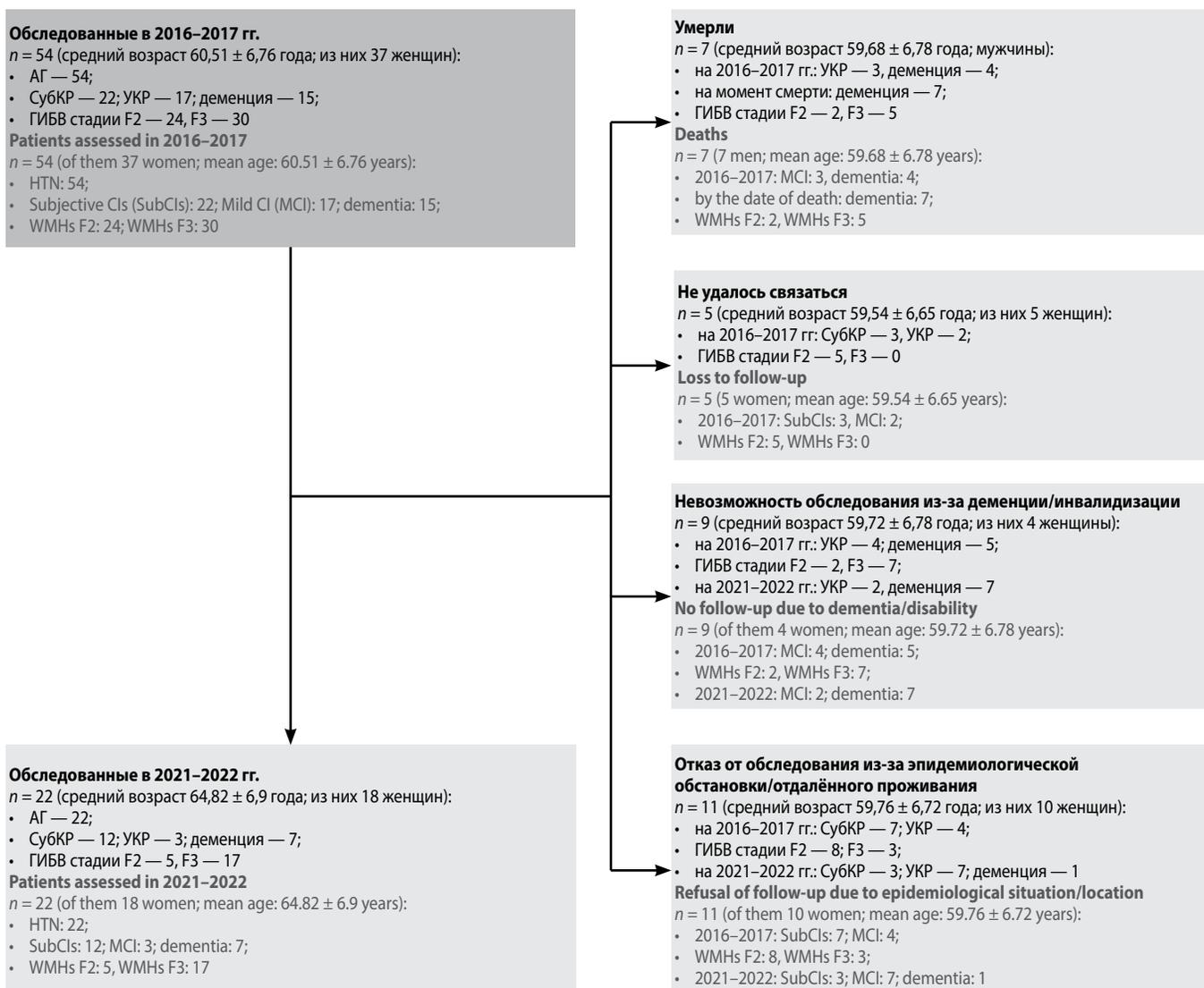


Рис. 3. Блок-схема формирования группы пациентов с ЦМА для динамического исследования.

Fig. 3. The flowchart of cSVD patient selection for follow-up.

ного проживания из-за КР на протяжении не менее 3 мес до смерти.

В 2021–2022 гг. с интервалом 5 лет от первого обследования пациенты вновь прошли телефонный опрос, был проведён сбор информации по умершим и изменившим статус зависимости от окружающих, аналогично тому, как это проводилось ранее. Способные к транспортировке и давшие информированное согласие пациенты были госпитализированы и прошли полное обследование по протоколу 2016–2017 гг.

Алгоритм нейропсихологического обследования и критерии оценки КР представлены на рис. 1.

Условия проведения МРТ-исследований были аналогичны таковым в 2016–2017 гг. [29, 30]. Методы анализа изображений представлены на рис. 2.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 2-3/16 от 27.01.2016). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Статистический анализ** проводили с использованием программного обеспечения «IBM SPSS Statistics v. 23.0» («IBM Corp.») и «R v. 3.4.3» («R Foundation for Statistical Computing»). Данные представлены как *n* (%) для категориальных переменных или как среднее и его стандартное отклонение для количественных показателей. Различия между группами определяли с помощью критерия  $\chi^2$  или критерия Фишера для категориальных показателей, Т-критерия или критерия Вилкоксона для количественных показателей. Во всех случаях использовали двусторонние статистические критерии. Нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ . Для оценки взаимосвязи показателей использовали корреляционный анализ Пирсона и Спирмена.

## Результаты

Проспективное наблюдение за 54 пациентами с ЦМА и КР разной степени выраженности (субъективные КР (СубКР) — 22, УКР — 17, деменция — 15) с ГИБВ стадии F2–F3 проходило на протяжении 5 лет (рис. 3). Из наблюдения выбыли 5 пациентов из-за смены места жительства и утраты контактов. Среди 49 пациентов у 7 (14%) наступила смерть вследствие инсульта и кардиальных причин, деменция развилась у 7 (14%), что соответствует темпу смертности и прироста деменции — 2,8% в год, начиная с 60 лет.

Повторное полное расширенное обследование прошли 22 пациента из 49. Рассчитанная статистическая мощность, оценённая по критерию  $\chi^2$ , для данной группы по распределению тяжести КР составила 0,73, что указывает на возможность проведения сопоставлений для выявления закономерностей в данной группе.

Анализ амбулаторных измерений АД, дневников пациентов и двукратного СМАД на протяжении 2016–2022 гг. показал наличие у пациентов контролируемой АГ. В табл. 1 указаны демографические данные и сосудистые факторы риска у пациентов с ЦМА при включении в исследование и в динамике.

Сопоставление клинических и нейропсихологических данных, МРТ-признаков в интервале 5 лет показало ухудшение управляющих функций мозга в компоненте ингибирования (тест Струпа) и памяти (тест «10 слов», отсроченное воспроизведение) (табл. 2), что отразилось в нарастании смешанных типов КР (рис. 4).

Сопоставление МРТ-волюмометрических показателей компонентов мозга и микроструктурных предикторов КР в интервале 5 лет установило уменьшение объёма всего белого вещества и аксиальной диффузии в мозолистом теле, нарастание объёма ГИБВ и ЦСЖ (табл. 3).

**Таблица 1. Демографические данные и сосудистые факторы риска у пациентов с ЦМА при динамической оценке**

Table 1. Demographic data and vascular risk factors in cSVD patients based on follow-up

Показатель Parameter	Набор 2016–2017	Набор 2020–2021
	Recruitment 2016–2017 (n = 22)	Recruitment 2020–2021 (n = 22)
Возраст, годы (M ± SD)   Age, years (M ± SD)	59,3 ± 6,4	64,8 ± 6,9
Пол, n (%)   Sex, n (%)		
женский   female	18 (81,8%)	
мужской   male	4 (18,2%)	
АГ, n (%)   HTN, n (%)	22 (100%)	
1 степени   Grade 1	3 (13,6%)	
2 степени   Grade 2	9 (40,9%)	
3 степени   Grade 3	10 (45,5%)	
Длительность АГ, n (%)   HTN duration, n (%)		
< 10 лет   < 10 years	6 (27,3%)	5 (22,7%)
10–25 лет   10–25 years	11 (50%)	10 (45,5%)
> 25 лет   > 25 years	5 (22,7%)	7 (31,8%)
Раннее начало АГ (< 40 лет), n (%) Early HTN onset (<40 years), n (%)		8 (36,4%)
Гипертонические кризы не реже 2 раз в год, n (%) Hypertensive crises 2 or more times a year, n (%)	12 (54,5%)	0 (0%)
Приверженность к лечению АГ после установления диагноза, n (%) Therapy compliance following HTN diagnosis, n (%)		
ежедневный приём   daily	13 (59,1%)	19 (86,4%)
при повышении АД   in BP spikes	3 (13,6%)	3 (13,6%)
короткими курсами (3–4 мес в год)   short courses (3–4 times a year)	2 (9,1%)	0 (0%)
не лечился   no	4 (18,2%)	0 (0%)
Количество препаратов при ежедневном приёме, n (%) Number of daily drugs, n (%)		
1–2	11 (50%)	7 (31,8%)
3 и более   3 or more	2 (9,1%)	12 (54,5%)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)   Type 2 diabetes mellitus, n (%)		2 (9,1%)
Холестерин, ммоль/л (M ± SD)   Cholesterol, mmol/L (M ± SD)	6,4 ± 1,0	5,8 ± 1,4
Курение, n (%)   Smoking, n (%)		6 (27,3%)
Ожирение 1–2 степени, n (%)   Obesity grades 1/2, n (%)	13 (59,1%)	10 (45,5%)

Таблица 2. Клинические и МРТ-проявления ЦМА в динамике

Table 2. Changes of cSVD clinical signs/symptoms and MRI signs over time

Показатель   Parameter	Набор 2016–2017	Набор 2020–2021	p
	Recruitment 2016–2017 (n = 22)	Recruitment 2020–2021 (n = 22)	
МоСА, баллы (M ± SD)   MoCA, points (M±SD)	25,7 ± 2,59	24,4 ± 4,29	0,17
КР, n (%)   CI, n (%)	22 (100%)	22 (100%)	0,15
деменция   dementia	3 (13,6%)	6 (27,3%)	
УКР   MCI	6 (27,3%)	5 (22,7%)	
СубКР   SubCI	13 (59,1%)	11 (50%)	
Когнитивные функции (M ± SD): Cognitive functions (M±SD):			
управляющие функции мозга: brain executive functions:			
ингибирование — тест Струпа, с inhibition: Stroop Test, sec	169,9 ± 83,7	187,0 ± 111,3	< 0,05
переключение — тест слежения В-А, с switching: Trail Making Test B&A, sec	77,8 ± 57,1	109,2 ± 93,0	0,06
продуктивность — тест беглости речи, слова productivity: Verbal Fluency Test, words	11,7 ± 3,5	13,1 ± 4,9	0,56
память — тест «10 слов», отсроченное количество memory: Delayed 10-Word Recall Test, words	6,9 ± 2,6	5,6 ± 3,0	< 0,05
зрительно-пространственный гнозис и праксис (тест рисования часов), баллы visuoconstruction: Clock Drawing Test, points	9,09 ± 1,11	8,91 ± 1,06	0,47
Психоэмоциональные нарушения, n (%): Mental disorders, n (%):			
депрессия клиническая   clinical depression	9 (40,1%)	8 (36,4%)	0,97
тревога клиническая   clinical anxiety	9 (40,1%)	3 (13,6%)	< 0,05
Нарушения ходьбы, n (%)   Gait disorders, n (%)	15 (68,2%)	16 (72,7%)	0,35
без гемипареза   without hemiparesis	14 (93,3%)	15 (93,7%)	
с гемипарезом   with hemiparesis	1 (6,7%)	1 (6,3%)	
ГИБВ, стадии по шкале Fazekas, n (%)   WMHs (Fazekas), n (%)	22 (100%)	22 (100%)	0,10
F2	9 (40,9%)	5 (22,7%)	
F3	13 (59,1%)	17 (77,3%)	
Лакуны, n (%)   Lacunes, n (%)	17 (77,3%)	17 (77,3%)	> 0,05
Микрокровоизлияния, n (%)   Cerebral microbleeds, n (%)	11 (50%)	12 (54,5%)	> 0,05

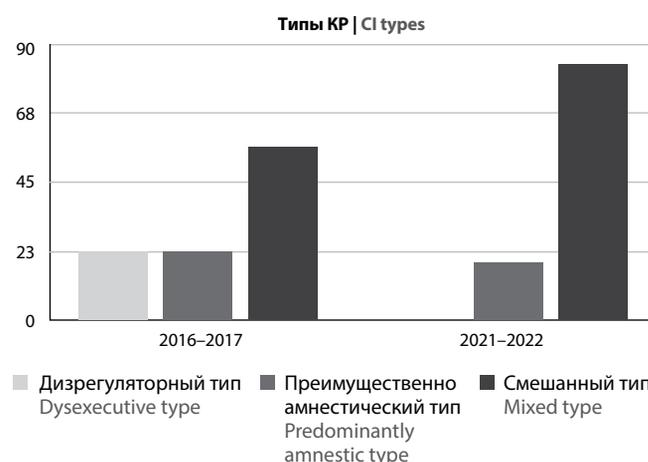
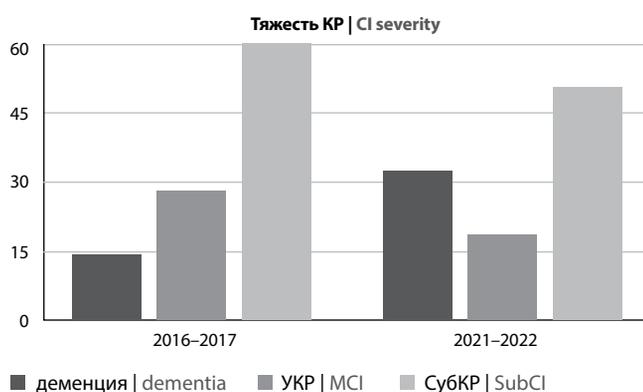


Рис. 4. Тяжесть КР и типы КР в динамике.

Fig. 4. CI severity and types based on follow-up.

Таблица 3. Количественные МРТ-изменения у больных с ЦМА в динамике ( $M \pm SD$ )

Table 3. Quantitative MRI changes in cSVD patients based on follow-up ( $M \pm SD$ )

Показатель Parameter	Набор 2016–2017	Набор 2020–2021	p
	Recruitment 2016–2017 (n = 22)	Recruitment 2020–2021 (n = 22)	
Объем ГИБВ, см <sup>3</sup>   WMHs volume, cm <sup>3</sup>	29,80 ± 20,40	36,57±21,83	<0,05
Объем всего серого вещества, см <sup>3</sup>   Total grey matter volume, cm <sup>3</sup>	608,88 ± 44,55	609,91±47,55	0,76
Объем всего белого вещества, см <sup>3</sup>   Total white matter volume, cm <sup>3</sup>	493,36 ± 41,27	460,12±45,31	<0,05
Объем цереброспинальной жидкости, см <sup>3</sup>   CSF volume, cm <sup>3</sup>	343,04 ± 74,50	374,57±83,71	<0,05
Аксиальная диффузия, 10 <sup>-3</sup> , мм <sup>2</sup> /с   Axial diffusivity, 10 <sup>-3</sup> , mm <sup>2</sup> /s			
мозолистое тело   corpus callosum	2,191±0,25	2,017±0,20	<0,05
цингулярная извилина   cingulate gyrus	1,306±0,20	1,307±0,17	0,217

Таблица 4. Взаимосвязь значений когнитивных тестов и количественных МРТ-показателей при динамической оценке

Table 4. Correlation between the cognitive test results and the quantitative MRI findings based on follow-up

	Тест «10 слов» отсроченное воспроизведение Delayed 10-Word Recall Test	Тест Струпа Stroop Test	Объем белого вещества White matter volume	Объем ЦСЖ CSF volume	Объем ГИБВ WMH volume	Аксиальная диффузия мозолистое тело Axial diffusivity: corpus callosum
Тест «10 слов», отсроченное воспроизведение Delayed 10-Word Recall Test	1					
Тест Струпа Stroop Test	<b>-0,792**</b>	1				
Объем белого вещества White matter volume	0,315	-0,138	1			
Объем ЦСЖ CSF volume	<b>-0,701**</b>	<b>0,803**</b>	<b>-0,256*</b>	1		
Объем ГИБВ WMH volume	-0,353	0,444	-0,215	0,420	1	
Аксиальная диффузия: мозолистое тело Axial diffusivity: corpus callosum	-0,393	0,289	<b>-0,560*</b>	0,336	0,407	1

Примечание. \*p = 0,05; \*\*p = 0,01.  
 Note. \*p = 0,05; \*\*p = 0,01.

Уточнены взаимосвязи показателей когнитивных функций и МРТ, продемонстрировавших значимые различия в интервале 5 лет (табл. 4). Установлены сильные корреляции между ухудшением когнитивных функций по тестам Струпа, отсроченному воспроизведению теста «10 слов» и объемом ЦСЖ. Также получены корреляции объема ЦСЖ с атрофией белого вещества и последней — с аксиальной диффузией в мозолистом теле.

## Обсуждение

Настоящее исследование было посвящено оценке темпа прогрессирования ЦМА за 5 лет по числу умерших, приросту числа случаев деменции, а также расчёту изменений в состоянии микроструктуры НИБВ и волюмометрических показателей: ГИБВ, белого и серого вещества, ЦСЖ. За 5-летний период количество умерших

и число новых случаев деменции составили по 14%, что соответствует ежегодному приросту 2,8%. Этот показатель несколько ниже указанных в зарубежных исследованиях, где на больших выборках за 5–7 лет установлен прирост случаев деменции до 35% и смертности до 18,5%, что объясняется исходно более тяжёлым спектром КР [7, 8].

Анализ клинических данных, результатов биохимических измерений и СМАД показал, что больные на протяжении 5 лет имели контролируемую АГ. Наблюдение за изменениями когнитивного статуса и МРТ-данных пациентов с контролируемой АГ является сильной стороной нашей работы, поскольку ранее выполненные исследования в основном были нацелены на сопоставление данных пациентов с контролируемой, неконтролируемой и недостаточно контролируемой АГ [31, 32].

Продолженное наблюдение за пациентами с контролируемой АГ позволяет уточнить возможность сдерживания ЦМА при приверженности антигипертензивной терапии, а также обнаружить изменения тяжести и типов КР и изменения в мозге, не связанные с основным фактором риска механизмов прогрессирования ЦМА.

За 5 лет наблюдения пациенты не перенесли клинически значимых инсультов, число пациентов с лакунами осталось неизменённым, а у пациентов с лакунами при первом исследовании их количество в динамике не увеличилось. Осталось неизменённым и число пациентов с микрокровоизлияниями. Наши данные отличаются от результатов других авторов о нарастании числа лакун на 12–19% [33–35], а микрокровоизлияний — на 6,8–10,2% [36, 37], что, в первую очередь, может объясняться хорошим контролем АГ у наших пациентов.

Когнитивные показатели у пациентов за рассматриваемый период ухудшились. Однако статистически значимые различия установлены только в отношении компонента ингибирования управляющих функций мозга (по тесту Струпа) и памяти (тест «10 слов», отсроченное воспроизведение), что привело к увеличению доли пациентов со смешанным типом КР.

Ранее нами установлено, что формирование нейропсихологического профиля и типа КР при ЦМА зависит от степени дисбаланса между артериальным, венозным кровотоком и током ЦСЖ в рамках поддержания гомеостаза Монро–Келли [38]. Смешанный тип КР характеризуется наибольшим замедлением венозного и артериального кровотока, максимальными индексом интракраниального комплаенса, площадью водопровода и желудочков. Данные отклонения соответствуют стадии резко ограниченного комплаенса сосудов. В этих условиях поддержание гомеостаза Монро–Келли в соответствии с фазами сердечного цикла может происходить только за счёт усиленной пульсации ЦСЖ по оси сильвиев водопровод–желудочки, что может быть причиной развития внутренней атрофии и повреждения отделов мозга, расположенных вокруг [38]. Таким образом, переход к смешанному типу КР, отражая нарастание дисбаланса взаимодействия гидросред мозга, обеспечивает потенциальное взаимодействие ЦМА и дегенерации [38].

Данное предположение получило серьёзную поддержку в нынешнем проспективном наблюдении. Связь ухудшений когнитивных функций установлена только в отношении объёма ЦСЖ с тестами «10 слов», отсроченное воспроизведение ( $r = -0,701$ ) и Струпа ( $r = 0,803$ ). Поскольку объём серого вещества не изменился за период наблюдения, увеличенный объём ЦСЖ свидетельствует о внутренней атрофии и значимости механизмов усиленной пульсации ЦСЖ по оси сильвиев водопровод–желудочки в её развитии и повреждении окружающих отделов мозга. Выявленная слабая отрицательная корреляция объёмов ЦСЖ и белого вещества ( $r = -0,256$ ) может также соответствовать гибели белого вещества вследствие ишемии и вклада данного процесса в развитие внутренней атрофии. Полученные нами связи указывают на опосредующую роль атрофии, что созвучно с выводами R. Ми и соавт. (2022), установивших независимую роль церебральной атрофии в развитии КР при ЦМА [28].

Установленная прямая связь между нарастанием КР у пациентов с ЦМА и объёмом ЦСЖ в условиях характерного для данной категории пациентов увеличения ударного объёма ЦСЖ на уровне водопровода мозга, повышения давления ЦСЖ в определённые фазы сердечного цикла и замедления кровотока предполагает застой периваскулярной жидкости. Это, в свою очередь, может стать причиной накопления патологических белков и снижения глимфатического транспорта, т.е. создавать условия для развития коморбидности с нейродегенеративными заболеваниями, в первую очередь болезнью Альцгеймера. Недавно была описана роль глимфатической системы в нормальном функционировании мозга [39], получены подтверждения вклада её дисфункции в развитие нейродегенеративной патологии [40], изучается её участие в развитии ЦМА [41, 42]. Мы предполагаем, что данный механизм имеет существенное значение в развитии именно смешанных форм патологии, доминирующих в структуре деменций [25, 43].

Ещё одним фактом, заслуживающим обсуждения, является выявленная обратная взаимосвязь объёма белого вещества и аксиальной диффузии в мозолистом теле ( $r = -0,560$ ). Аксиальная диффузия характеризует степень аксонального повреждения мозга [44, 45]. Ранее нами установлена связь значений в данной зоне с нарушениями баланса кровотока и ликворотока и возможность расчета по её показателям тяжести КР [30]. В настоящем исследовании не выявлено прямой связи показателей микроструктурной целостности с результатами когнитивных тестов, что может быть обусловлено малым размером выборки. Однако нами продемонстрирована опосредованная связь показателей микроструктурной целостности с уменьшением объёма белого вещества, который снижался по мере нарастания объёма ЦСЖ. Это позволяет обсуждать роль единых механизмов в развитии атрофии белого вещества и аксональной дегенерации в мозолистом теле. Поскольку в поражении мозолистого тела ведущая роль отводится перивентрикулярной транссуляции ЦСЖ [46], можно предполагать значение нарушений гомеостаза ЦСЖ и в гибели белого вещества. Роль отёка белого вещества в поражении мозга при ЦМА с развитием его демиелинизации и дегенерации неоднократно обсуждалась в литературе [47–49], а полученные нами данные о связи увеличения объёма ЦСЖ с прогрессированием КР позволяют предполагать значение данного механизма в повреждении всего белого вещества.

## Заключение

ЦМА с распространённой ГИБВ сопряжена с ростом смертности и числа случаев деменции. Общий когнитивный уровень и МРТ-признаки имеют недостаточную чувствительность в оценке прогрессирования заболевания за 5-летний период. Тест Струпа, тест «10 слов» (отсроченное воспроизведение) и переход к смешанному типу КР отражают нарастание КР и могут использоваться для динамической оценки. Количественной оценкой нарастания КР может служить изменение показателей аксиальной диффузии в мозолистом теле. ЦМА в развёрнутой стадии влияет на ухудшение когнитивных функций через церебральную атрофию и изменение циркуляции ЦСЖ.

## Список источников / References

- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9(7): 689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
- Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; 12(8): 822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
- Cannistraro R.J., Badi M., Eidelman B.H. et al. CNS small vessel disease: a clinical review. *Neurology.* 2019; 92(24): 1146–1156. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007654
- Maillard P., Crivello F., Dufouil C. et al. Longitudinal follow-up of individual white matter hyperintensities in a large cohort of elderly. *Neuroradiology.* 2009; 51(4): 209–220. DOI: 10.1007/s00234-008-0489-0
- Hilal S., Mok V., Youn Y.C. et al. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2017; 88(8): 669–674. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315324
- Inzitari D., Pracucci G., Poggesi A. et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ.* 2009; 339: b2477. DOI: 10.1136/bmj.b2477
- Yilmaz P., Ikram M.K., Niessen W.J. et al. Practical small vessel disease score relates to stroke, dementia, and death. *Stroke.* 2018; 49(12): 2857–2865. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022485
- Wallin A., Nordlund A., Jonsson M. et al. The Gothenburg MCI study: design and distribution of Alzheimer's disease and subcortical vascular disease diagnoses from baseline to 6-year follow-up. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36(1): 114–131. DOI: 10.2147/NDT.S352651
- Bath P.M., Wardlaw J.M. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *Int. J. Stroke.* 2015; 10(4): 469–478. DOI: 10.1111/IJS.12466
- Weber R., Weimar C., Blatchford J. et al. Telmisartan on top of antihypertensive treatment does not prevent progression of cerebral white matter lesions in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PROFESS) MRI substudy. *Stroke.* 2012; 43(9): 2336–2342. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.648576
- Williamson J.D., Pajewski N.M., Auchus A.P. et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321(6): 553–561. DOI: 10.1001/JAMA.2018.21442
- Nasrallah I.M., Pajewski N.M., Auchus A.P. et al. Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral white matter lesions. *JAMA.* 2019; 322(6): 524–534. DOI: 10.1001/JAMA.2019.10551
- Kwan J., Hafidi M., Chiang L.W. et al. Antithrombotic therapy to prevent cognitive decline in people with small vessel disease on neuroimaging but without dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; 7(7): CD012269. DOI: 10.1002/14651858.CD012269.pub2
- Lawrence A.J., Brookes R.L., Zeestraten E.A. et al. Pattern and rate of cognitive decline in cerebral small vessel disease: a prospective study. *PLoS One.* 2015; 10(8): e0135523. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0135523
- Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: A VASCOG statement. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2014; 28: 206–218. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000034
- Dufouil C., Chalmers J., Coskun O. et al. PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation.* 2005; 112(11): 1644–1650. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501163
- Wardlaw J.M., Debette S., Jokinen H. et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *Eur. Stroke J.* 2021; 6(2): CXI–CLXII. DOI: 10.1177/23969873211027002
- Кремнева Е.И., Максимов И.И., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В. Оценка микроструктуры белого вещества головного мозга по данным диффузионной магнитно-резонансной томографии: возможности и клиническое применение на примере церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020; 14(1): 33–43. Kremneva E.I., Maximov I.I., Dobrynina L.A., Krotchenkova M.V. The assessment of cerebral white matter microstructure in cerebral small vessel disease based on the diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Annals of Clinical and experimental Neurology.* 2020; 14(1): 33–43. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.4
- Pasi M., van Uden I.W., Tuladhar A.M. et al. White matter microstructural damage on diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease: clinical consequences. *Stroke.* 2016; 47(6): 1679–1684. DOI: 10.1161/strokeaha.115.012065
- Raja R., Rosenberg G., Caprihan A. Review of diffusion MRI studies in chronic white matter diseases. *Neurosci. Lett.* 2019; 694: 198–207. DOI: 10.1016/J.NEULET.2018.12.007
- Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.S., Shamtieva K.V. et al. Microstructural predictors of cognitive impairment in cerebral small vessel disease and the conditions of their formation. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(9): 720. DOI: 10.3390/DIAGNOSTICS10090720
- Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Шамтиева К.В. и др. Прединдикторы и интегративный показатель тяжести когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022; 122(4): 52–60.
- Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Shamtieva K.V. et al. Predictors and integrative index of severity of cognitive disorders in cerebral microangiopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022; 122(4): 52–60. (In Russ.) DOI: 10.17116/JNEURO202212204152
- Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol.* 2010; 120: 287–296. DOI: 10.1007/S00401-010-0718-6
- Attems J., Jellinger K.A. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease — lessons from pathology. *BMC Med.* 2014; 12: 206. DOI: 10.1186/S12916-014-0206-2
- Deramcourt V., Slade J.Y., Oakley A.E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology.* 2012; 78: 1043–1050. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f
- Scott T.M., Bhadelia R.A., Qiu W.Q. et al. Small vessel cerebrovascular pathology identified by magnetic resonance imaging is prevalent in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a potential target for intervention. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 65(1): 293–302. DOI: 10.3233/JAD-180366
- Barnes D., Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011; 10(9): 819–828. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2
- Mu R., Qin X., Guo Z. et al. Prevalence and consequences of cerebral small vessel diseases: a cross-sectional study based on community people plotted against 5-year age strata. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2022; 18: 499–512. DOI: 10.2147/NDT.S352651
- Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашникова Л.А. и др. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12(4): 5–15.
- Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Kalashnikova L.A. et al. Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2018; 12(4): 5–15. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1
- Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Шамтиева К.В. и др. Связь нарушенной кровотока и ликворотока с повреждением стратегических для когнитивных расстройств зон мозга при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(2): 25–35.
- Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Shamtieva K.V. et al. Relations of impaired blood flow and cerebrospinal fluid flow with damage of strategic for cognitive impairment brain regions in cerebral small vessel disease. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2022; 16(2): 25–35. (In Russ.) DOI: 10.54101/ACEN.2022.2.3
- Verhaaren B.F., Vernooij M.W., de Boer R. et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension.* 2013; 61(6): 1354–1359. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00430
- Godin O., Tzourio C., Maillard P. et al. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon magnetic resonance imaging study. *Circulation.* 2011; 123(3): 266–273. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.961052
- Gouw A.A., van der Flier W.M., Fazekas F. et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke.* 2008; 39(5): 1414–1420. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.498535
- van Dijk E.J., Prins N.D., Vrooman H.A. et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke.* 2008; 39(10): 2712–2719. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.513176
- Schmidt R., Seiler S., Loitfelder M. Longitudinal change of small-vessel disease-related brain abnormalities. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36(1): 26–39. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.72
- Poels M.M., Ikram M.A., van der Lugt A. et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2011; 42(3): 656–661. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.607184
- Lee S.H., Lee S.T., Kim B.J. et al. Dynamic temporal change of cerebral microbleeds: long-term follow-up MRI study. *PLoS One.* 2011; 6(10): e25930. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0025930
- Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Ахметзянов Б.М. и др. Роль нарушенного артериального, венозного кровотока и ликворотока в формировании когнитивных расстройств при возрастзависимой церебральной микроангиопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119 (12 вып. 2): 81–88.

- Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Akhmetzyanov B.M. et al. The role of arterial, venous blood and cerebrospinal fluid flow disturbances in forming cognitive impairment in age-related cerebral microangiopathy. S.S. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119 (12vyp2): 81–88. (In Russ.) DOI: 10.17116/JNEURO201911912281
39. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4: 1–11. DOI: 10.1126/SCITRANLMED.3003748
40. Reeves B.C., Karimy J.K., Kundishora A.J. et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Trends Mol. Med.* 2020; 26(3): 285–295. DOI: 10.1016/J.MOLMED.2019.11.008
41. Koundal S., Elkin R., Nadeem S. et al. Optimal mass transport with Lagrangian workflow reveals advective and diffusion driven solute transport in the glymphatic system. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 1990. DOI: 10.1038/s41598-020-59045-9
42. Benveniste H., Nedergaard M. Cerebral small vessel disease: a glymphopathy? *Curr. Opin. Neurobiol.* 2022; 72: 15–21. DOI: 10.1016/J.CONB.2021.07.006
43. Custodio N., Montesinos R., Lira D. et al. Mixed dementia: a review of the evidence. *Dement. Neuropsychol.* 2017; 11(4): 364–370. DOI: 10.1590/1980-57642016dn11-040005

## Информация об авторах

*Добрынина Лариса Анатольевна* — д.м.н., г.н.с., зав. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

*Гаджиева Зухра Шарипудиновна* — к.м.н., н.с. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7498-4063>

*Кремнева Елена Игоревна* — к.м.н., врач-рентгенолог, с.н.с. отд. лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>

*Шамтиева Камила Витальевна* — к.м.н., н.с. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6995-1352>

*Цыпуштанова Мария Михайловна* — аспирант, врач-невролог 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4231-3895>

*Макарова Ангелина Геннадьевна* — аспирант, врач-невролог 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8862-654X>

*Трубицына Виктория Владимировна* — аспирант, врач-рентгенолог отд. лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/00000-0001-7898-6541>

*Бицьева Элина Таймуразовна* — аспирант, врач-невролог 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1464-0722>

*Филатов Алексей Сергеевич* — аспирант, врач-рентгенолог отд. лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5706-6997>

*Бырочкина Александра Андреевна* — аспирант, врач-невролог 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2285-2533>

*Кротенкова Марина Викторовна* — д.м.н., зав. отд. лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

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

44. Williams O.A., Zeestraten E.A., Benjamin P. et al. Diffusion tensor image segmentation of the cerebrum provides a single measure of cerebral small vessel disease severity related to cognitive change. *Neuroimage Clin.* 2017; 16: 330–342. DOI: 10.1016/J.NICL.2017.08.01621
45. Williams O.A., Zeestraten E.A., Benjamin P. et al. Predicting dementia in cerebral small vessel disease using an automatic diffusion tensor image segmentation technique. *Stroke*. 2019; 50(10): 2775–2782. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025843
46. Winkowski P.J., Sabisz A., Naumczyk P. et al. Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes — what do we know? *Front. Neurol.* 2018; 9: 92. DOI: 10.3389/FNTUR.2018.00092
47. Kalaria R.N., Erkinjuntti T. Small vessel disease and subcortical vascular dementia. *J. Clin. Neurol.* 2006; 2(1): 1–11. DOI: 10.3988/JCN.2006.2.1.1
48. Bardehle S., Rafalski V.A., Akassoglou K. Breaking boundaries-coagulation and fibrinolysis at the neurovascular interface. *Front. Cell Neurosci.* 2015; 9: 354. DOI: 10.3389/fncel.2015.00354
49. Shi Y., Wardlaw J.M. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vascular Neurol.* 2016; 1(3): 83–92. DOI: 10.1136/svn-2016-000035

## Information about the authors

*Larisa A. Dobrynina* — D. Sci. (Med.), chief researcher, Head, 3<sup>rd</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

*Zukhra Sh. Gadzhieva* — Cand. Sci. (Med.), researcher, 3<sup>rd</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7498-4063>

*Elena I. Kremneva* — Cand. Sci. (Med.), radiologist, senior researcher, Neuroradiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9396-6063>

*Kamila V. Shamtieva* — Cand. Sci. (Med.), researcher, 3<sup>rd</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6995-1352>

*Maria M. Tsyupshanova* — postgraduate student, neurologist, 3<sup>rd</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4231-3895>

*Angelina G. Makarova* — postgraduate student, neurologist, 3<sup>rd</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8862-654X>

*Victoria V. Trubitsyna* — postgraduate student, radiologist, Neuroradiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/00000-0001-7898-6541>

*Elina T. Bitsieva* — postgraduate student, neurologist, 3<sup>rd</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1464-0722>

*Alexey S. Filatov* — postgraduate student, radiologist, Neuroradiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5706-6997>

*Aleksandra A. Byrochkina* — postgraduate student, neurologist, 3<sup>rd</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2285-2533>

*Marina V. Krotenkova* — D. Sci. (Med.), Head, Neuroradiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>

**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.



# Исходы хирургического лечения пациентов с двусторонней височной фармакорезистентной эпилепсией, подтверждённой магнитно-резонансной томографией

В.В. Крылов<sup>1,2</sup>, А.Б. Гехт<sup>1,4</sup>, А.В. Лебедева<sup>1,4</sup>, Ф.К. Ридер<sup>4</sup>, И.С. Трифонов<sup>3</sup>, И.Л. Каймовский<sup>4,5</sup>, М.В. Синкин<sup>2,3</sup>,  
О.О. Кордонская<sup>6</sup>, А.А. Яковлев<sup>4</sup>, И.Г. Комольцев<sup>4</sup>, А.И. Магомедсултанов<sup>7</sup>, Р.А. Наврузов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьёва ДЗМ», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова ДЗМ», Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>7</sup>ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка" ДЗМ», Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Цель хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией — резекция эпилептогенной зоны с последующим контролем над приступами. При поражении обеих височных долей резекционное хирургическое лечение должно рассматриваться в качестве приоритетного, несмотря на сложности в выявлении эпилептогенной зоны.

**Цель исследования** — оценка исходов хирургического лечения и факторов, влияющих на исходы битемпоральной фармакорезистентной эпилепсии, подтверждённой магнитно-резонансной томографией (МРТ).

**Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с односторонним ( $n = 50$ ) и двусторонним ( $n = 50$ ) поражением височных долей. Результаты хирургического лечения оценивали согласно классификации J. Engel (1993).

**Результаты.** Благоприятные исходы хирургического лечения (Engel I и Engel II) в группе с односторонним поражением выявлены через 12 мес после операции у 98% пациентов, через 24 мес — у 88%, через 48 и 60 мес — у 100%. В группе с двусторонним поражением операция приводила к положительным результатам через 12 мес у 41% пациентов, через 24 мес — у 50%, через 48 мес — у 39%, через 60 мес — у 50%.

**Заключение.** Раннее начало заболевания, отягощённый перинатальный анамнез, поражение левой височной доли по данным МРТ — факторы неблагоприятного исхода (Engel III, Engel IV) в группе двустороннего поражения. Исходы Engel I чаще встречались у пациентов с односторонним поражением, Engel II–IV — у пациентов с двусторонним поражением.

**Ключевые слова:** фармакорезистентная эпилепсия; битемпоральная эпилепсия; хирургия эпилепсии

**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:** 111398, г. Москва, ул. Кусковская, вл. 1а, стр. 4. ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.  
E-mail: navruzov357@yandex.ru. Наврузов Р.А.

**Для цитирования:** Крылов В.В., Гехт А.Б., Лебедева А.В., Ридер Ф.К., Трифонов И.С., Каймовский И.Л., Синкин М.В., Кордонская О.О., Яковлев А.А., Комольцев И.Г., Магомедсултанов А.И., Наврузов Р.А. Исходы хирургического лечения пациентов с двусторонней височной фармакорезистентной эпилепсией, подтверждённой магнитно-резонансной томографией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(4): 29–37.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.4>

Поступила 07.06.2022 / Принята в печать 28.09.2022 / Опубликовано 25.12.2022

# Surgical outcomes in patients with drug-resistant bilateral temporal lobe epilepsy confirmed via magnetic resonance imaging

Vladimir V. Krylov<sup>1,2</sup>, Anna B. Gekht<sup>1,4</sup>, Anna V. Lebedeva<sup>1,4</sup>, Flora K. Rider<sup>4</sup>, Igor S. Trifonov<sup>3</sup>, Igor L. Kaimovsky<sup>4,5</sup>, Mikhail V. Sinkin<sup>2,3</sup>, Olga O. Kordonskaya<sup>6</sup>, Alexander A. Yakovlev<sup>4</sup>, Ilya G. Komoltsev<sup>3</sup>, Akhmed I. Magomed Sultanov<sup>7</sup>, Rashid A. Navruzov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Z.P. Solovyov Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>City Clinical Hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** In patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy (TLE), surgical treatment is aimed to resect an epileptogenic zone (EZ) followed by seizure control. Despite complicated EZ location, surgical resection should be considered as a treatment of choice in bilateral TLE.

**Objective:** to evaluate surgical outcomes and factors contributing to outcomes in patients with drug-resistant bilateral TLE confirmed via magnetic resonance imaging.

**Materials and methods.** The study included patients with unilateral ( $n = 50$ ) and bilateral ( $n = 50$ ) temporal lobe involvement. The results of surgical treatment were evaluated according to the classification of J. Engel (1993).

**Results.** Favorable outcomes of surgical treatment (Engel I and Engel II) in the group with unilateral temporal lobe involvement were found in 98% of patients after 12 months, in 88% after 24 months, and in 100% after 48 and 60 months after surgery. In the group with bilateral temporal lobe involvement outcomes of surgical treatment were favorable in 41% of patients after 12 months, in 50% after 24 months, in 39% after 48 months, and in 50% of patients after 60 months post-surgery.

**Conclusion.** Early onset, burdened perinatal history, and MRI-confirmed left temporal lobe involvement contribute to the poor outcome (Engel III and Engel IV) in the bilateral TLE group. Engel I outcomes were more common in the patients with unilateral TLE while Engel II–IV outcomes were more common in the patients with bilateral TLE.

**Keywords:** drug-resistant epilepsy, refractory epilepsy, bitemporal epilepsy, epilepsy surgery, bitemporal drug-resistant epilepsy surgery, bitemporal refractory epilepsy surgery

**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:** 111398, Russia, Moscow, Kuskovskaya str, 1a, build. 4. A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: navruzov357@yandex.ru. Navruzov R.A.

**For citation:** Krylov V.V., Gekht A.B., Lebedeva A.V., Rider F.K., Trifonov I.S., Kaimovsky I.L., Sinkin M.V., Kordonskaya O.O., Yakovlev A.A., Komoltsev I.G., Magomed Sultanov A.I., Navruzov R.A. Surgical outcomes in patients with drug-resistant bilateral temporal lobe epilepsy confirmed via magnetic resonance imaging. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(4): 29–37. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.4>

Received 07.06.2022 / Accepted 28.09.2022 / Published 25.12.2022

## Введение

Эпилепсией страдают более 50 млн человек по всему миру [1]. Распространённость эпилепсии в мире составляет от 4 до 57 человек на 100 тыс. взрослого населения, в России — 17 [2–4].

Приём противосудорожных препаратов не позволяет достичь контроля над приступами у 30–50% пациентов с фокальной эпилепсией [5–8].

На долю височной эпилепсии приходится более 60% симптоматических фокальных форм [9]. При мезиальной височной эпилепсии 25–40% случаев являются фармакорезистентными (ФР) [10].

Задача хирургического лечения — резекция epileptogenic zone с последующим контролем над приступами у пациентов с височной ФР-эпилепсией. По данным S. Wiebe и соавт., при оценке исходов лечения у пациентов с височной эпилепсией в группе прооперированных пациентов полный контроль над приступами через 12 мес отмечен у 58% больных, в группе консервативного лечения — у 8% [11]. Аналогичные результаты получены J. Engel и соавт.: 65% пациентов с ФР-формой височной эпилепсии указали на отсутствие приступов через 24 мес после операции, в то время как в группе пациентов, получающих консервативное лечение, подобный исход составил 0% [12].

При поражении обеих височных долей возникает сложность в выявлении epileptogenic zone. Пациенты с дву-

сторонней височной ФР-эпилепсией составляют 23–66% больных с ФР-эпилепсией, которым показано выполнение хирургического лечения, несмотря на сложности диагностики [3, 9, 13–15]. У данной группы пациентов резекционное хирургическое лечение должно рассматриваться в качестве приоритетного.

**Цель** исследования — оценка исходов хирургического лечения и факторов, влияющих на исходы МР-позитивной формы битемпоральной ФР-эпилепсии.

## Материалы и методы

С 01.01.2014 по 31.12.2020 на базе Университетской клиники МГМСУ им. А.И. Евдокимова, а также НИИ СП им. Н.В. Склифосовского были выполнены предоперационное обследование и хирургическое лечение 308 больных с МР-позитивными ФР-формами эпилепсии: височной — 170 (55%) пациентов, битемпоральной — 53 (17,2%). Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2013 г.) при информированном добровольном согласии пациентов и их законных представителей.

Предоперационная подготовка включала сбор жалоб, анамнеза у пациентов и их родственников, анализ семиотики приступов, оценку неврологического статуса, выполнение МРТ головного мозга по протоколу «эпилепсия», нейропсихологическое обследование, нейрофизиологическое исследование (скальповый видео-ЭЭГ-мониторинг, а при отсутствии достоверных признаков латерализации эпилептиформной активности — инвазивный видео-ЭЭГ-мониторинг).

Первую группу составили 50 больных (19 мужчин и 31 женщина; возраст 16–62 лет) с односторонним поражением височной доли, односторонней иктальной эпилептиформной активностью (ИЭА) или односторонней интериктальной активностью.

Во 2-ю группу вошли 50 больных (33 мужчины и 17 женщин; возраст 15–54 лет) с двусторонним поражением папиллярных отделов височных долей (76%), а также с односторонним поражением височной доли и двусторонней ИЭА или двусторонней интериктальной активностью в проекции обеих височных долей (24%).

**Таблица 1. Классификация исходов хирургического лечения эпилепсии по J. Engel**

Table 1. Engel epilepsy surgery outcome scale

<b>I класс:</b> отсутствие приступов, негативно влияющих на качество жизни Class I: free of disabling seizures			
<b>Ia</b>	<b>Ib</b>	<b>Ic</b>	<b>Id</b>
отсутствие приступов completely seizure-free since surgery	простые парциальные приступы, не влияющие на качество жизни non-disabling simple partial seizures since surgery	наличие в анамнезе приступов, снижающих качество жизни после операции, но отсутствие таковых в течение, как минимум, 2 лет some disabling seizures after surgery, but free of disabling seizures for at least 2 years	генерализованные приступы только при отмене противосудорожных препаратов generalized convulsions with antiepileptic drug withdrawal only
<b>II класс:</b> редкие приступы, оказывающие влияние на качество жизни Class II: rare disabling seizures			
<b>IIa</b>	<b>IIb</b>	<b>IIc</b>	<b>IId</b>
отсутствие приступов после операции, но развитие по прошествии времени редких приступов initially free of disabling seizures but has rare seizures now	редкие приступы, влияющие на качество жизни rare disabling seizures since surgery	частые приступы после операции, но редкие в течение последних 2 лет more than rare disabling seizures after surgery, but rare seizures for at least 2 years	приступы, развивающиеся в ночное время nocturnal seizures only
<b>III класс:</b> значимое улучшение качества жизни при сохранности приступов Class III: worthwhile improvement			
<b>IIIa</b>	<b>IIIb</b>		
снижение частоты приступов worthwhile seizure reduction	чередование периодов отсутствия приступов с их повторным развитием спустя, как минимум, 2 года после операции prolonged seizure-free intervals amounting to greater than half the follow-up period, but not less than 2 years		
<b>IV класс:</b> отсутствие значимого улучшения качества жизни Class IV: no worthwhile improvement			
<b>IVa</b>	<b>IVb</b>	<b>IVc</b>	
снижение частоты при отсутствии улучшения качества жизни significant seizure reduction	отсутствие заметного улучшения no appreciable change	увеличение частоты приступов после операции seizures worse	

В обеих группах пациенты молодого возраста (18–44 лет) составили основную долю больных (88%). Возраст пациентов 1-й группы к моменту развития первых приступов — от 2 мес до 59 лет, пациентов 2-й группы — от 6 мес до 47 лет.

У всех пациентов интраоперационно отдельными фрагментами осуществлён забор переднемедиальных отделов височной доли и гиппокампа с целью гистологического исследования: определения типа нарушения архитектоники нейронов, изменения их морфологии, типа склероза гиппокампа. Тип фокальной кортикальной дисплазии (ФКД) устанавливали согласно классификации I. Blumcke [16].

Исходы хирургического лечения изучали посредством очной консультации и телефонного интервьюирования пациентов через 12, 24, 48 и 60 мес после операции и оценивали по шкале J. Engel [12] (табл. 1). Исходы Engel классов I и II считали благоприятными, классов III и IV — неблагоприятными.

При статистической обработке данных применены дисперсионный анализ (тест ANOVA), тест Манна–Уитни, критерий

при  $\chi^2$  Пирсона. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При сборе анамнеза у больных 1-й группы выявлены факторы риска поражения височной доли: фебрильные судороги (22% случаев); ранее перенесённый менингоэнцефалит (14%); осложнённые роды: токсикоз беременных (6%), угроза прерывания беременности (3%), асфиксия плода (2%). У пациентов 2-й группы такими факторами риска были ранее перенесённый менингоэнцефалит (18% случаев); фебрильные судороги (10%); осложнённые роды: обвитие пуповины (6%), токсикоз беременных (4%), верифицированная гипоксия плода (6%), первичная слабость родовой деятельности, тазовое предлежание плода, угроза прерывания беременности, клинически узкий таз, асфиксия плода (по 2%).

При выполнении скальпового видео-ЭЭГ-мониторинга в 1-й группе ИЭА у 27 (54%) пациентов локализовалась

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп пациентов, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Table 2. Comparison of two patient groups, Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

Показатель Parameter	Пациенты с односторонним поражением (1-я группа; n = 50) Patients with unilateral TLE (group 1, n = 50)	Пациенты с двусторонним поражением (2-я группа; n = 50) Patients with bilateral TLE (group 2, n = 50)
Медиана возраста к моменту начала исследования, лет Median age at the study start, years	30,5 (25; 35)	30,5 (23; 36)
Медиана возраста к моменту развития первого приступа, лет Median age at the onset, years	12 (4; 20)	10,5 (5; 23)
Медиана длительности заболевания от момента постановки диагноза до выполнения хирургического лечения, лет Median TLE duration between the diagnosis and the surgery, years	18 (11; 24)	15,5 (6; 26)
Фокальные приступы с нарушением осознанности   Focal aware seizures	16 (32%)	3 (6%)
Билатеральные тонико-клонические приступы   Bilateral tonic-clonic seizures	20 (40%)	27 (54%)
Сочетание фокальных приступов с нарушением осознанности и генерализованных приступов Combination of focal impaired aware seizures and generalized seizures	14 (28%)	20 (40%)
Аура   Aura	23 (46%)	12 (24%)
МРТ: изолированная ФКД   MRI: isolated focal cortical dysplasia (FCD)	12 (24%)	3 (6%)
МРТ: ФКД + склероз гиппокампа   MRI: FCD + hippocampal sclerosis	16 (32%)	45 (90%)
МРТ: изолированный склероз гиппокампа   MRI: isolated hippocampal sclerosis	18 (36%)	1 (2%)
МРТ: низкодифференцированные опухоли   MRI: poorly differentiated tumors	4 (8%)	1 (2%)
Медиана продолжительности скальпового видео-ЭЭГ-мониторинга, ч Median scalp video-EEG duration, h	72 (72; 76,5)	48 (24; 72)
Инвазивный видео-ЭЭГ-мониторинг   Invasive video EEG	11 (22%)	25 (50%)
Медиана продолжительности инвазивного видео-ЭЭГ-мониторинга, ч Median invasive video-EEG duration, h	72 (64; 86)	60 (48; 84)
Правосторонняя резекция   Right-side resection	17 (34%)	24 (48%)
Левосторонняя резекция   Left-side resection	33 (66%)	24 (48%)
Резекция доминантного полушария   Dominant hemisphere resection	39 (78%)	25 (50%)
Резекция недоминантного полушария   Non-dominant hemisphere resection	11 (22%)	23 (46%)

в правой височной доле, у 12 (24%) больных — в левой. Сторона поражения по данным МРТ совпадала с началом ИЭА у всех пациентов 1-й группы. Во 2-й группе ИЭА в области правой височной доли диагностирована у 10 (20%) пациентов, левосторонняя — у 15 (30%), двусторонняя — у 25 (50%). В данной группе правосторонняя ИЭА выявлена у 9 (18%) пациентов, левосторонняя — у 13 (26%), двусторонняя — у 15 (30%). Среди пациентов с двусторонней ИЭА поражение правой височной доли было у 7 (14%) человек, левой — у 3 (6%), двустороннее — у 15 (30%).

У 11 (22%) больных 1-й группы зону начала приступа по данным скальпового видео-ЭЭГ-мониторинга выявить не удалось. Этим пациентам проведён инвазивный видео-ЭЭГ-мониторинг с использованием внутримозговых электродов, установленных в проекцию гиппокампов под нейронавигационным контролем. Правосторонняя активность по данным видео-ЭЭГ-мониторинга выявлена у 4 (8%) пациентов, левосторонняя — у 6 (12%). Зона эпиактивности соответствовала поражённой височной доле.

Во 2-й группе правосторонняя ИЭА по данным инвазивного видео-ЭЭГ-мониторинга выявлена у 12 (48%) больных, левосторонняя — у 13 (52%).

Всем 50 пациентам 1-й группы выполнена передняя медиальная лобэктомия. Во 2-й группе передняя медиальная лобэктомия проведена у 48 (96%) пациентов (24 правосторонних и 24 левосторонних резекций), селективная амигдалогиппокампэктомия — у 1 (2%), удаление глиальной опухоли височных долей под нейрофизиологическим контролем — у 1 (2%). Сравнительная характеристика групп приведена в табл. 2.

Послеоперационных осложнений в 1-й группе не выявлено. Во 2-й группе у 1 (2%) пациента развился транзиторный левосторонний гемипарез (2 балла), разрешившийся через 1 сут.

Результаты гистологического исследования представлены в табл. 3, 4. ФКД IIIb диагностирована в 1 случае — при сочетании ФКД IIIb и дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли смешанного типа.

Таблица 3. Результаты гистологического исследования в 1-й группе (n = 50)

Table 3. Histopathological findings in group 1 (n = 50)

Характер поражения Type of lesions	Число больных   Number of patients	
	n	%
ФКД Ia   FCD Ia	1	2
ФКД Ic   FCD Ic	2	4
ФКД IIa   FCD IIa	6	12
ФКД IIb   FCD IIb	1	2
ФКД IIIa   FCD IIIa	29	58
ФКД IIIb   FCD IIIb	1	2
ФКД IIIc   FCD IIIc	2	4
ФКД IIId   FCD IIId	4	8
Дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	1	2
Низкодифференцированная опухоль Poorly differentiated tumor	3	6

Таблица 4. Результаты гистологического исследования во 2-й группе (n = 50)

Table 4. Histopathological findings in group 2 (n = 50)

Характер поражения Type of lesions	Число больных   Number of patients	
	n	%
ФКД Ia   FCD Ia	1	2
ФКД Ic   FCD Ic	5	10
ФКД IIa   FCD IIa	5	10
ФКД IIb   FCD IIb	1	2
ФКД IIIa   FCD IIIa	33	66
ФКД IIIb   FCD IIIb	1	2
ФКД IIId   FCD IIId	3	6
Изолированный склероз гиппокампа Isolated hippocampal sclerosis	1	2

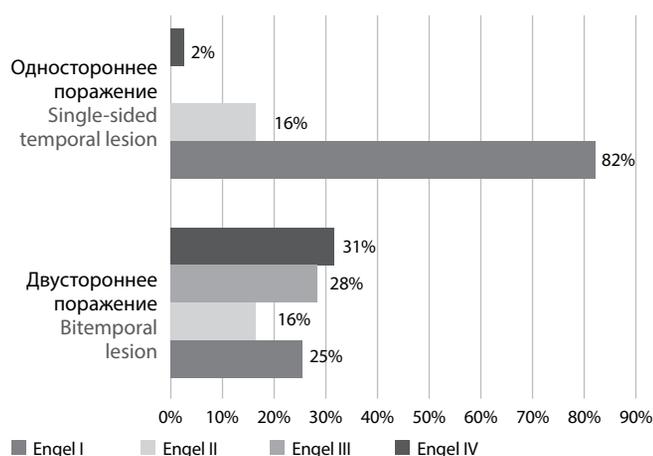


Рис. 1. Исходы хирургического лечения через 12 мес после операции.

Fig. 1. Surgical outcomes 12 months post operation.

Через 12 мес после операции среди 50 (100%) пациентов 1-й группы исходы хирургического лечения Engel I отмечены у 41 больных (Engel Ia — у 35, Engel Ib — у 3, Engel Id — у 3). Сложные парциальные приступы не выявлены. Исходы Engel II установлены у 8 больных (Engel IIa — у 5, Engel IIb — у 2, Engel IIc — у 1, Engel IId — у 1), Engel IVa — у 1 (рис. 1). Во 2-й группе из 32 (64%) пациентов через 12 мес после хирургического лечения исходы Engel I отмечены у 8 (Engel Ia — у 6, Engel Id — у 2), Engel II — у 5 (Engel IIb — у 3; Engel IIc — у 1; Engel IId — у 1), Engel IIIa — у 9, Engel IV — у 10 (Engel IVa — у 2; Engel IVb — у 8; рис. 1; табл. 5).

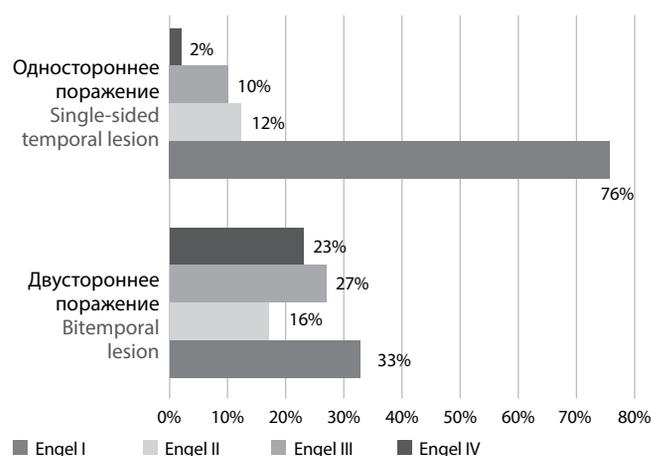


Рис. 2. Исходы хирургического лечения через 24 мес после операции.

Fig. 2. Surgical outcomes 24 months post operation.

После выписки из стационара во 2-й группе были 2 (4%) летальных исхода. В одном наблюдении причиной смерти явилась внебольничная пневмония, в другом — эпилептический статус на фоне нерегулярного приёма противоэпилептических препаратов.

Через 24 мес среди 42 (84%) пациентов 1-й группы исходы Engel I выявлены у 32 (Engel Ia — у 30, Engel Ib — у 1; Engel Id — у 1), Engel II — у 5 (Engel IIa — у 1, Engel IIb — у 3, Engel IId — у 1), Engel IIIa — у 4, Engel IVb — у 1 (рис. 2). Во 2-й группе в тот же срок среди 30 (60%) пациентов ис-

Таблица 5. Исходы хирургического лечения во 2-й группе через 12 мес после операции ( $n = 32$ )Table 5. Surgical outcomes in group 2 12 months post operation ( $n = 32$ )

Тип поражения   Type of lesion	Engel I	Engel II	Engel III	Engel IV
Двустороннее поражение височных долей по данным МРТ Bilateral temporal lobe involvement according to MRI	5 (16%)	3 (9%)	5 (16%)	3 (9%)
Битемпоральная эпилептиформная активность по данным скальпового видео-ЭЭГ-мониторинга Bitemporal epileptiform activity according to scalp video EEG	—	1 (3%)	2 (6%)	2 (6%)
Двустороннее поражение височных долей по данным МРТ и битемпоральная эпилептиформная активность по данным скальпового видео-ЭЭГ-мониторинга Bilateral temporal lobe involvement according to MRI and bitemporal epileptiform activity according to scalp video EEG	4 (12,5%)	1 (3%)	1 (3%)	5 (16%)

Таблица 6. Исходы хирургического лечения во 2-й группе через 24 мес после операции ( $n = 30$ )Table 6. Surgical outcomes in group 2 24 months post operation ( $n = 30$ )

Тип поражения   Type of lesion	Engel I	Engel II	Engel III	Engel IV
Двустороннее поражение височных долей по данным МРТ Bilateral temporal lobe involvement according to MRI	6 (20%)	4 (13%)	5 (17%)	2 (7%)
Битемпоральная эпилептиформная активность по данным скальпового видео-ЭЭГ-мониторинга Bitemporal epileptiform activity according to scalp video EEG	—	1 (3%)	2 (7%)	1 (3%)
Двустороннее поражение височных долей по данным МРТ и битемпоральная эпилептиформная активность по данным скальпового видео-ЭЭГ-мониторинга Bilateral temporal lobe involvement according to MRI and bitemporal epileptiform activity according to scalp video EEG	4 (13%)	—	1 (3%)	4 (13%)

ходы Engel I установлены у 10 (Engel Ia — у 6, Engel Ib — у 3, Engel Id — у 1), Engel II — у 5 (Engel IIb — у 2, Engel IIc — у 2, Engel IId — у 1), Engel IIIa — у 8, Engel IV — у 7 (Engel IVa — у 1, Engel IVb — у 6; рис. 2; табл. 6).

Исходы 30 (60%) больных 1-й группы через 48 мес после выполнения операции: Engel I — у 22 (Engel Ia — у 21; Engel Id — у 1), Engel II — у 8 (Engel IIa — у 3; Engel IIb — у 4; Engel IId — у 1; рис. 3). Исходы 18 (36%) пациентов 2-й группы в тот же срок обследования: Engel I — у 3 (Engel Ia — у 2; Engel Ib — у 1), Engel II — у 4 (Engel IIa — у 2, Engel IIb — у 1, Engel IId — у 1), Engel IIIa — у 5, Engel IV — у 6 (Engel IVa — у 1; Engel IV — у 3, Engel IVc — у 2; рис. 3; табл. 7).

Исходы хирургического лечения 12 пациентов 1-й группы через 60 мес после операции: Engel I — у 10 (Engel Ia — у 8, Engel Ic — у 1, Engel Id — у 1); Engel IIb — у 2 (рис. 4). Исходы хирургического лечения 2 (4%) больных 2-й группы через 60 мес после хирургического лечения: Engel IIb — у 1, Engel IVa — у 1.

При сравнении двух групп пациентов выявлены следующие особенности:

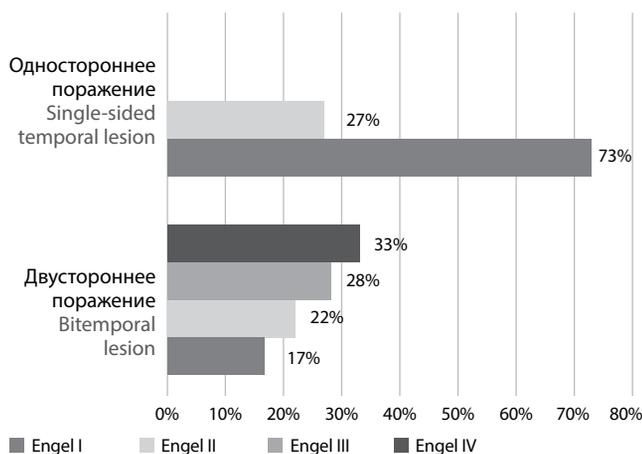


Рис. 3. Исходы хирургического лечения через 48 мес после операции.

Fig. 3. Surgical outcomes 48 months post operation.

1. При оценке влияния возраста к моменту начала заболевания на исход лечения выявлена обратная зависимость у пациентов с двусторонним поражением через 12 и 24 мес после операции: чем раньше дебют заболевания, тем неблагоприятнее исход хирургического лечения ( $p < 0,0459$ ).
2. Отягощённый перинатальный анамнез влиял на исход хирургического лечения у пациентов с односторонним поражением через 24 и 48 мес после хирургического лечения. Его отсутствие — критерий благоприятного исхода ( $p < 0,01628$ ).
3. Фокальные приступы с нарушением осознанности чаще встречались у пациентов с односторонним поражением ( $p < 0,001$ ). Билатеральные тонико-клонические приступы чаще выявлялись у пациентов с двусторонним поражением ( $p < 0,001$ ). Установлена взаимосвязь между билатеральными тонико-клоническими приступами и неблагоприятным исходом у пациентов с односторонним поражением по прошествии 12, 24 и 48 мес после операции ( $p < 0,002$ ).
4. Патология левой височной доли по данным МРТ головного мозга — предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с двусторонним поражением через 48 мес после операции ( $p < 0,000027$ ).

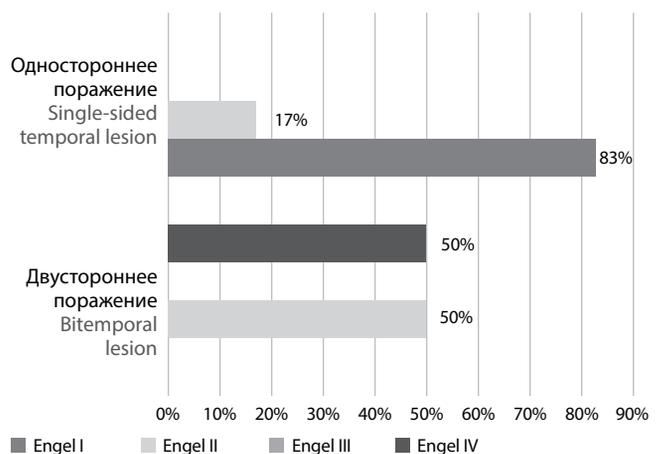


Рис. 4. Исходы хирургического лечения через 60 мес после операции.

Fig. 4. Surgical outcomes 60 months post operation.

Таблица 7. Исходы хирургического лечения во 2-й группе через 48 мес после операции ( $n = 18$ )

Table 7. Surgical outcomes in group 2 48 months post operation ( $n = 18$ )

Тип поражения Type of lesion	Engel I	Engel II	Engel III	Engel IV
Двустороннее поражение височных долей по данным МРТ Bilateral temporal lobe involvement according to MRI	2 (11%)	3 (17%)	3 (17%)	2 (11%)
Битемпоральная эпилептиформная активность по данным скальпового видео-ЭЭГ-мониторинга Bitemporal epileptiform activity according to scalp video EEG	—	1 (5,5%)	2 (11%)	2 (11%)
Двустороннее поражение височных долей по данным МРТ и битемпоральная эпилептиформная активность по данным скальпового видео-ЭЭГ-мониторинга Bilateral temporal lobe involvement according to MRI and bitemporal epileptiform activity according to scalp video EEG	1 (5,5%)	—	—	2 (11%)

5. Правосторонняя амигдалогиппокампэктомия и резекция 60 мм от полюса височной доли являлись предикторами благоприятного исхода у пациентов с двусторонним поражением через 48 мес после хирургического лечения ( $p < 0,000006$ ).
6. Исходы Engel I встречались чаще у пациентов с односторонним поражением, Engel II–IV — у пациентов с двусторонним поражением через 48 мес после хирургического лечения ( $p < 0,000023$ ).

## Обсуждение

Такие факторы риска, как возраст, продолжительность заболевания, наличие генерализованных тонико-клонических приступов в анамнезе, отягощённый перинатальный анамнез являются предикторами неблагоприятного исхода [7, 17].

Рядом авторов локальная интериктальная активность рассматривается в качестве фактора благоприятного исхода хирургического лечения [10, 17, 18].

В группе с односторонним поражением у 66% пациентов с ФКД IIa типа диагностирована МРТ-негативная сочетанная патология височной доли: отсутствие признаков изменения коры, белого вещества головного мозга по данным МРТ, но наличие признаков поражения гиппокампа ( $p < 0,05$ ) [9]. Наиболее часто при МРТ-негативных формах эпилепсии зафиксирована ФКД I типа [19].

## Список источников / References

1. Jacobs M.P., Fischbach G.D., Davis M.R. et al. Future directions for epilepsy research. *Neurology*. 2001; 57(9): 1536–1542. DOI: 10.1212/wnl.57.9.1536
2. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2021; 85(5): 6–13.
3. Krylov V.V., Guekht A.B., Trifonov I.S. et al. Long-term postoperative outcomes in patients with drug-resistant epilepsy. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2021; 85(5): 6–13. (In Russ.) DOI: 10.17116/neiro2021850516
4. Burneo J.G., Tellez-Zenteno J., Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res.* 2005; 66(1–3): 63–74. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2005.07.002
5. Carpio A., Hauser W.A. Epilepsy in the developing world. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2009; 9(4): 319–326. DOI: 10.1007/s11910-009-0048-z
6. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С. и др. Исходы хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016; 116(9-2): 13–18.
7. Krylov V.V., Gekht A.B., Trifonov I.S. et al. Outcomes of surgical treatment of patients with pharmacoresistant epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016; 116(9-2): 13–18. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20161169213-18
8. Di Vito L., Mauguère F., Catenoix H. et al. Epileptic networks in patients with bitemporal epilepsy: the role of SEEG for the selection of good surgical candidates. *Epilepsy Res.* 2016; 128: 73–82. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2016.10.015
9. Janszky J., Janszky I., Schulz R. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain*. 2005; 128(2): 395–404. DOI: 10.1093/brain/awh358
10. Kwan P., Sander J.W. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75(10): 1376–1381. DOI: 10.1136/jnnp.2004.045690
11. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С. и др. Хирургическое лечение пациентов с фармакорезистентными МР-позитивными симптомагическими односторонними височными формами эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019; 119(11-2): 5–10.
12. Krylov V.V., Gekht A.B., Trifonov I.S. et al. Surgical treatment patients with drug-resistant unilateral MRI-positive temporal forms of epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019; 119(11-2): 5–10. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20191191125

Полного контроля над приступами у пациентов с двусторонней МР-позитивной височной ФР-эпилепсией удаётся достичь в 30–50% случаев, у больных с односторонним поражением височной доли — в 80% [16]; у пациентов с МР-негативной формой — в 69% [19]. Проведённое нами исследование подтвердило это положение: через 48 мес после хирургического лечения исходы Engel I статистически чаще встречались у пациентов с односторонним поражением, исходы Engel II–IV — у пациентов с двусторонним поражением.

Благоприятные исходы (Engel I и Engel II) через 12 мес выявлены у 98% пациентов с односторонним поражением височной доли, через 24 мес — у 88%, через 48 мес — у 100%. Исходы Engel I и Engel II через 12 мес выявлены у 50% пациентов с двусторонним поражением, через 24 мес — у 52%, через 48 мес — у 48%. Тем не менее данные показатели являются значимыми для пациентов с двусторонним поражением [13]. Для сравнения: при консервативном лечении пациентов с битемпоральной активностью благоприятный результат удалось достичь лишь в 8% случаев.

## Заключение

Отдалённые исходы хирургического лечения пациентов с МР-позитивной формой двусторонней височной ФР-эпилепсии хуже аналогичных результатов пациентов с МР-позитивной формой и односторонним поражением височной доли: исходы Engel I чаще встречаются у пациентов с односторонним поражением, Engel II–IV — у пациентов с двусторонним поражением.

10. Koutroumanidis M., Martin-Miguel C., Hennessy M.J. et al. Interictal temporal delta activity in temporal lobe epilepsy: correlations with pathology and outcome. *Epilepsia*. 2004; 45(11): 1351–1367. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.61203.x
11. Wiebe S., Blume W.T., Girvin J.P. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(5): 311–318. DOI: 10.1056/NEJM200108023450501
12. Engel J., Van Ness P.C., Rasmussen T.B., Ojeman L.M. Outcome with respect to epileptic seizures. In: *Surgical treatment of the epilepsies*. New York; 1993: 609–621.
13. Aghakhani Y., Liu X., Jette N., Wiebe S. Epilepsy surgery in patients with bilateral temporal lobe seizures: A systematic review. *Epilepsia*. 2014; 55(12): 1892–1901. DOI: 10.1111/epi.12856
14. Chkhenkeli S.A., Šramka M., Rakviashvili T.N. et al. Bitemporal intractable epilepsy: could it be surgically treatable? *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2013; 91(2): 104–112. DOI: 10.1159/000343198
15. Spencer D., Gwinn R., Salinsky M., O'Malley J.P. Laterality and temporal distribution of seizures in patients with bitemporal independent seizures during a trial of responsive neurostimulation. *Epilepsy Res.* 2011; 93(2–3): 221–225. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2010.12.010
16. Blumcke I., Spreafico R., Haaker G., et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(17): 1648–1656. DOI: 10.1056/NEJMoa1703784
17. Gollwitzer S., Scott C.A., Farrell F. et al. The long-term course of temporal lobe epilepsy: From unilateral to bilateral interictal epileptiform discharges in repeated video-EEG monitorings. *Epilepsy Behav.* 2017; 68: 17–21. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.12.027
18. Hennessy M.J., Elwes R.D., Binnie C.D., Polkey C.E. Failed surgery for epilepsy: a study of persistence and recurrence of seizures following temporal resection. *Brain*. 2000; 123(12): 2445–2466. DOI: 10.1093/brain/123.12.2445
19. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С. и др. Хирургическое лечение больных с магнитно-резонансно-негативными фармакорезистентными формами эпилепсии. *Неврологический журнал*. 2016; 21(4): 213–218.
20. Krylov V.V., Gekht A.B., Trifonov I.S. et al. Surgical treatment of patients with magnetic resonance-negative drug-resistant forms of epilepsy. *Neurological journal*. 2016; 21(4): 213–218. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-4-213-218

## Информация об авторах

*Крылов Владимир Викторович* — д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный нейрохирург Министерства здравоохранения РФ, зав. каф. фундаментальной нейрохирургии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; главный научный сотрудник отд. нейрохирургии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5256-0905>

*Гехт Алла Борисовна* — д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьёва ДЗМ», Москва, Россия; профессор каф. неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1170-6127>  
*Лебедева Анна Валерьяновна* — д.м.н., зав. отделом по изучению пароксизмальных состояний и диссомний при пограничных психических расстройствах ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьёва ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

*Ридер Флора Кирилловна* — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии, профилактики и организации помощи при пограничных психических расстройствах ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьёва ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1180-0700>

*Трифонов Игорь Сергеевич* — к.м.н., доцент кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6911-0975>

*Каймовский Игорь Леопольдович* — к.м.н., в.н.с. отдела по изучению пароксизмальных состояний и диссомний при пограничных психических расстройствах ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьёва ДЗМ», Москва, Россия; зав. Межкрупным отделением пароксизмальных состояний ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7371-7182>

*Синкин Михаил Владимирович* — к.м.н., рук. лаб. инвазивных нейроинтерфейсов НИИ «Технобиомед» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; с.н.с. отд. неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.И. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>

*Кордонская Ольга Олеговна* — к.м.н., врач нейрохирург ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0432-2915>

*Яковлев Александр Александрович* — д.б.н., в.н.с. отдела по изучению пароксизмальных состояний и диссомний при пограничных психических расстройствах ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьёва ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2546-5130>

*Комольцев Илья Геральдович* — н.с. отдела по изучению пароксизмальных состояний и диссомний при пограничных психических расстройствах ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьёва ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4918-6411>

*Магомедсултанов Ахмед Исаевич* — врач-нейрохирург Клинического центра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0350-1818>

*Наврузов Рашид Абдурахманович* — врач-нейрохирург ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка" ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4823-6042>

**Вклад авторов.** *Крылов В.В., Трифонов И.С., Синкин М.В.* — концепция и дизайн исследования, редактирование; *Гехт А.Б., Лебедева А.В., Ридер Ф.К.* — концепция и дизайн исследования; *Каймовский И.Л., Кордонская О.О., Яковлев А.А., Комольцев И.Г., Магомедсултанов А.И.* — сбор и обработка материала; *Наврузов Р.А.* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста.

## Information about the authors

*Vladimir V. Krylov* — D. Sci. (Med.), Professor, RAS Full Member, Head, Department of fundamental neurosurgery, Faculty of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; main researcher, Department of neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5256-0905>

*Anna B. Gekht* — D. Sci. (Med.), Professor, Director, Z.P. Solovyov Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow, Russia; Professor, Department of neurology and neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1170-6127>

*Anna V. Lebedeva* — D. Sci. (Med.), Head, Department for the study of paroxysmal states and dysomnia in borderline mental disorders, Z.P. Solovyov Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

*Flora K. Rider* — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Department of epidemiology, prevention and help organization in borderline mental disorders, Z.P. Solovyov Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1180-0700>

*Igor S. Trifonov* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of neurosurgery and neuroresuscitation, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6911-0975>

*Igor L. Kaimovsky* — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Department for the study of paroxysmal states and dysomnia in borderline mental disorders, Z.P. Solovyov Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow, Russia; Head, Regional department of paroxysmal disorders, V.M. Buyanov Clinical Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7371-7182>

*Mikhail V. Sinkin* — Cand. Sci. (Med.), Head, Laboratory of invasive neural interfaces, «Techobiomed» Research Institute, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; senior researcher, Emergency neurosurgery department, N.I. Sklifosovskiy Clinical and Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>

*Olga O. Kordonskaya* — Cand. Sci. (Med.), neurosurgeon, Federal Centre of Brain and Neurotechnology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0432-2915>

*Alexander A. Yakovlev* — D. Sci. (Biol.), leading researcher, Department for the study of paroxysmal states and dysomnia in borderline mental disorders, Z.P. Solovyov Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow, Russia.

*Ilya G. Komoltsev* — researcher, Department for the Study of paroxysmal states and dysomnia in borderline mental disorders, Z.P. Solovyov Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2546-5130>

*Akhmed I. Magomed Sultanov* — neurosurgeon, Clinical Centre of Orofacial Surgery and Dentistry, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0350-1818>

*Rashid A. Navruzov* — neurosurgeon, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4823-6042>

**Author contribution.** *Krylov V.V., Trifonov I.S., Sinkin M.V.* — research concept and design, editing; *Gekht A.B., Lebedeva A.V., Rider F.K.* — concept and design of the study; *Kaimovsky I.L., Kordonskaya O.O., Yakovlev A.A., Komoltsev I.G., Magomed Sultanov A.I.* — collection and processing of material; *Navruzov R.A.* — the concept and design of the study, the collection and processing of material, writing the text.



# Выявление РНК-маркеров болезни Паркинсона с помощью мультиплексного анализа генной экспрессии

Н.С. Ардаширова, Н.Ю. Абрамычева, Е.Ю. Федотова, В.С. Сухоруков, А.С. Воронкова, Н.М. Муджири, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Болезнь Паркинсона (БП) является нейродегенеративным заболеванием, для диагностики и оценки прогрессирования которого крайне актуальна разработка биомаркеров.

**Цель исследования** — выявление РНК-маркеров БП с помощью мультиплексного профилирования экспрессии 760 генов, ассоциированных с основными нейропатологическими процессами.

**Материалы и методы.** В 29 образцах лейкоцитов крови пациентов с БП (13 — на ранних стадиях, 16 — на развернутых) и 16 образцах контрольной группы с помощью панели «Nanostring nCounter® Human Neuropathology Panel» изучена экспрессия 760 генов, ассоциированных с нейропатологическими процессами.

**Результаты.** При сравнении уровней экспрессии на ранних стадиях БП и в контрольной группе выявлена различная экспрессия генов *CDKN1A* и *CPT1B*. На развернутых стадиях БП определено повышение относительно контрольной группы экспрессии гена *LRP1*, а экспрессия гена *CPT1B* положительно коррелировала с длительностью заболевания.

**Обсуждение.** Выявленные гены с изменённой экспрессией могут представлять интерес для дальнейшего изучения в качестве биомаркеров БП с точки зрения диагностики и оценки прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; биомаркеры; экспрессия генов

**Источник финансирования.** Работа поддержана грантом РФФ № 19-15-00320.

**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: ardashirova.n@yandex.ru. Ардаширова Н.С.

**Для цитирования:** Ардаширова Н.С., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Муджири Н.М., Иллариошкин С.Н. Выявление РНК-маркеров болезни Паркинсона с помощью мультиплексного анализа генной экспрессии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(4): 38–43.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.5>

Поступила 05.09.2022 / Принята в печать 28.09.2022 / Опубликовано 25.12.2022

## Identification of RNA markers associated with Parkinson's disease using multiplex gene expression analysis

Natalia S. Ardashirova, Natalya Yu. Abramychyeva, Ekaterina Yu. Fedotova, Vladimir S. Sukhorukov, Anastasia S. Voronkova, Natalia M. Mudzhiri, Sergey N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder, and the development of biomarkers is essential due to complicated PD diagnosis and progression assessment.

**Objective.** To identify PD RNA markers by multiplex expression profiling of 760 genes associated with the main neuropathological processes.

**Materials and methods.** We studied the expression of 760 genes associated with the main neuropathological processes using Nanostring nCounter® Human Neuropathology Panel in 29 blood samples obtained from PD patients, including 13 samples from those in the early stage and 16 samples from those in the advanced stage, and in 16 control blood samples.

**Results.** The comparison of gene expression in the patients with early PD and in the controls demonstrated differential expression of genes *CDKN1A* and *CPT1B*. The comparison of gene expression in the patients with advanced PD and in the controls showed *LRP1* upregulation in the advanced PD group. We also revealed *CPT1B* upregulation in advanced disease, with a positive correlation between *CPT1B* expression and PD duration.

**Discussion.** The variably expressed genes may be relevant as PD biomarkers for diagnosis and progression assessment.

**Keywords:** Parkinson's disease; biomarkers; gene expression

**Source of funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation (Grant 19-15-00320).

**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: ardashirova.n@yandex.ru. Ardashirova N.S.

**For citation:** Ardashirova N.S., Abramychева N.Yu., Fedotova E.Yu., Sukhorukov V.S., Voronkova A.S., Mudzhiri N.M., Illaroshkin S.N. Identification of RNA markers associated with Parkinson's disease using multiplex gene expression analysis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(4): 38–43. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.5>

Received 05.09.2022 / Accepted 28.09.2022 / Published 25.12.2022

## Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по частоте нейродегенеративным заболеванием в мире [1]. Его распространённость в популяции составляет 1–2 на 1000 человек, а в возрастной группе старше 60 лет — около 10 [2].

Этиология и патогенез БП изучены не в полной мере. Установлено, что у 5–10% пациентов заболевание характеризуется моногенным типом наследования и связано с мутациями в конкретных генах (их описано более 20), тогда как во всех остальных случаях патологический процесс при БП имеет сложную мультифакторную природу [3, 4]. Данному заболеванию свойственна длительная, многолетняя латентная фаза, когда на фоне уже развивающейся нейродегенерации отсутствуют типичные моторные проявления БП, которые бы давали основания предположить диагноз. При этом в момент появления первых моторных симптомов БП гибель дофаминергических нейронов чёрной субстанции среднего мозга, сопровождающаяся поражением нигростриарного пути, составляет уже более 50% [5].

Диагноз БП в настоящее время остаётся клиническим. Для улучшения точности диагностики разработаны соответствующие диагностические критерии [6]. Несмотря на это, на практике диагностика БП весьма непростая и требует большого опыта и осторожности врача. Точность клинической диагностики БП специалистами в области расстройств движений составляет около 80% [7]. Особенности трудности вызывает диагностика БП в начальной стадии.

Лечение БП носит симптоматический характер и предполагает приём различных препаратов для коррекции развивающегося нейротрансмиттерного дисбаланса («золотым стандартом» здесь является леводопа — биологический предшественник дофамина) и стереотаксические операции на подкорковых ядрах для «перенастройки» дисфункциональных нейросетей мозга [8]. В последние годы активно разрабатываются подходы к патогенетической терапии БП, которая бы позволила замедлить или остановить развитие нейродегенеративного процесса, но клинические исследования этих препаратов пока не увенчались успехом [9]. Возможными причинами негативных результатов нейропротективной терапии БП считают значительную клиническую и морфологическую гетерогенность заболевания, недостаточное понимание ключевых звеньев молекулярного патогенеза, трудности точной и ранней прижизненной диагностики, отсутствие объективных методов мониторинга нейродегенерации [10].

В связи с вышеуказанным большую актуальность приобретает поиск информативных биомаркеров БП, которые бы позволили установить диагноз и оценить характер прогрессирования нейродегенеративного процесса [10, 11]. В последние годы активно исследуются возможности диагностики БП с привлечением современных геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных подходов. Их развитие и появление новых методов анализа больших объёмов данных дало возможность выявлять характерные молекулярные профили, свойственные конкретным пациентам, создавая на этой основе диагностические мультиплексные тест-системы.

**Целью** данной работы явилось определение РНК-маркеров БП с помощью мультиплексного профилирования экспрессии 760 генов, ассоциированных с основными нейропатологическими процессами.

## Материалы и методы

В исследование были включены 29 пациентов с диагнозом БП, установленным в соответствии с критериями Международного общества по болезни Паркинсона и расстройствам движений (2015 г.) [6]. Все обследованные дали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол заседания № 12-4/19 от 25.12.2019).

Нами были сформированы три группы обследуемых, сопоставимых по возрасту и полу (табл. 1):

- 1) группа с начальной стадией БП (стадии 1–2 по функциональной шкале Хен–Яра — Н-БП) — 13 пациентов, которые не получали противопаркинсоническую терапию;
- 2) группа с развёрнутой стадией БП (стадия 3 по шкале Хен–Яра — Р-БП) — 16 пациентов, которые более года получали противопаркинсоническую терапию препаратами леводопы;
- 3) группа контроля — 16 здоровых добровольцев (10 мужчин и 6 женщин), возраст — 62,0 [54,5; 63,5] года.

У всех пациентов определяли форму заболевания (акинетико-ригидную или смешанную) и оценивали тяжесть состояния путём расчёта суммы баллов по Унифицированной рейтинговой шкале БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS). Исследовали профиль экспрессии 760 генов, участвующих в различных нейропатологических процессах и собранных в панель «Nanostring nCounter® Human Neuropathology Panel» («NanoString Technologies»). Данная технология позволяет в мультиплексном формате с высо-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Patient clinical profile

Параметр   Parameter	Группа Н-БП   Early PD group	Группа Р-БП   Advanced PD group
Мужчины/женщины   Men/women	8/5	10/6
Возраст, лет   Age, years	58,0 [53; 65]	62 [49; 66]
Возраст дебюта заболевания, лет   Onset age, years	55 [50; 62]	51 [41; 57]
Длительность заболевания, лет   Disease duration, years	3 [2; 4]	8 [6; 12,5]*
Форма заболевания, <i>n</i> (%):   Type, <i>n</i> (%):		
акинетико-ригидная   akinetic-rigid	2 (15,3%)	2 (12,5%)
смешанная   mixed	11 (84,7%)	14 (87,5%)
Шкала Хен–Яра, <i>n</i> (%):   Hoehn and Yahr scale, <i>n</i> (%):		
I стадия   stage 1	8 (61,6%)	0*
II стадия   stage 2	5 (38,4%)	0*
III стадия   stage 3	0	16 (100%)*
Унифицированная рейтинговая шкала БП, общий балл Unified Parkinson's Disease Rating Scale, score	39 [32; 42]	72 [61; 93]*

Примечание. \* $p < 0,05$  по сравнению с группой Н-БП.  
Note. \* $p < 0.05$  as compared to Early PD group.

кой чувствительностью определять экспрессию большой совокупности генов в одном образце. Технология основана на методе «молекулярных штрихкодов», который представляет собой прямое связывание РНК с флюоресцентным зондом. Значения экспрессии выражаются в виде количества молекул, связавшихся с зондом, нормированных на концентрацию образца [12].

Из образцов периферической крови каждого обследуемого выделяли лейкоцитарную фракцию, затем тотальную РНК с помощью набора «RNeasy mini kit» («Qiagen») по стандартному протоколу производителя. В полученных образцах определяли концентрацию РНК с помощью флуориметра «DeNovix QFX Fluorimeter» согласно протоколу производителя. Далее образцы помещали в «nCounter Analysis System» («NanoString Technologies»). «Сырые» данные были обработаны с помощью пакета «nSolver v. 4.0». Данные нормировали на 10 генов «домашнего хозяйства», включённых в панель.

Статистическую обработку данных проводили в программе «SPSS Statistics v. 26» («IBM SPSS»). Нормальность распределения значений была проверена тестом Шапиро–Уилка. Для статистического анализа применяли *t*-критерий и ROC-анализ. Для поправки на множественные сравнения использовали подход FDR (false discovery rate), метод Бенджамини–Хохберга; статистически значимый уровень *q* (значение *p* после коррекции на множественные сравнения) принимали равным 0,05. Минимально необходимая кратность отношения величин FC (fold change) для дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) равнялась [1,5].

## Результаты

При сравнении общей группы пациентов с БП с группой контроля выявлены различия ( $q < 0,05$ ) в экспрессии двух генов: гена *GTF2H1* (FC = 1,16;  $q = 0,02$ ) и гена *CDKN1A* (FC = -1,42;  $q = 0,03$ ), которые, однако, не достигли необходимого значения FC.

При сравнении данных группы Н-БП с группой контроля различия уровня экспрессии ( $q < 0,05$ ) были выявлены для 3 генов: для *FUS* различия не достигали необходимого уровня FC (FC = -1,31,  $q = 0,03$ ), тогда как гены *CDKN1A* и *CPT1B* подходили под критерии ДЭГ (табл. 2).

Проведённый ROC-анализ показал хорошую диагностическую значимость для обоих выявленных генов. Для гена *CDKN1A* площадь под AUC-кривой составила 0,87, для гена *CPT1B* — 0,81.

При сопоставлении уровней экспрессии генов в группе Р-БП и в контрольной группе выявлено повышение экспрессии гена *LRP1* (табл. 3). По результатам ROC-анализа AUC для данного гена составила 0,89, что свидетельствует о хорошей диагностической значимости.

При сравнении ранних и развёрнутых стадий БП, т.е. групп Н-БП и П-БП, выявлены различия в экспрессии

Таблица 2. ДЭГ нейропатологии в группе пациентов с Н-БП и в контрольной группе

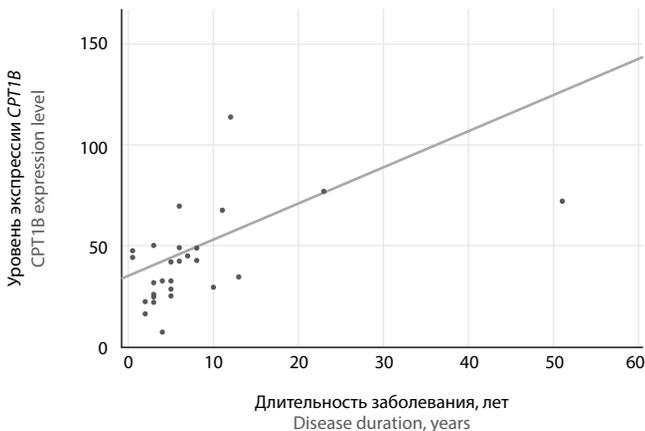
Table 2. Differentially expressed neuropathology genes in the early PD group and in the control group

Ген Gene	Н-БП Early PD group	Контроль Control	FC	<i>p</i>	<i>q</i>
<i>CDKN1A</i>	47,2 ± 13,4	80,6 ± 19,6	-1,59	0,0002	0,01
<i>CPT1B</i>	36,4 ± 13,5	56,1 ± 16,8	-1,65	0,0004	0,01

Таблица 3. ДЭГ LRP1 в группе Р-БП и в контрольной группе

Table 3. Differentially expressed LRP1 gene in the advanced PD group and the control group

Ген Gene	Р-БП Advanced PD group	Контроль Control	FC	<i>p</i>	<i>q</i>
LRP1	118,04 ± 34,75	69,57 ± 27,36	1,7	0,0004	0,01



### Корреляция уровня экспрессии гена *CPT1B* с длительностью БП.

Correlation between the *CPT1B* expression level and PD duration.

гена *CPT1B*: уровень экспрессии в группе Н-БП составил  $36,4 \pm 13,5$ , в группе Р-БП —  $64,8 \pm 40,1$  ( $FC = 1,78$ ;  $q = 0,01$ ).

В общей группе БП возраст начала заболевания и возраст на момент обследования не был ассоциирован с экспрессией ни одного из исследуемых генов. При этом выявлена статистически значимая связь уровня экспрессии гена *CPT1B* с длительностью заболевания ( $R = 0,639$ ;  $q < 0,05$ ; рисунок).

Профиль экспрессии генов при акинетико-ригидной и смешанной формах БП, оценённый во всей когорте обследованных пациентов, не различался (для гена *USP21*  $FC = -1,4$ , что не соответствует критериям ДЭГ;  $q < 0,001$ ).

Исследована связь профиля экспрессии генов нейрпатологии с тяжестью заболевания, оцениваемой по шкалам Хен–Яр и UPDRS. Проведённый анализ выявил первичную корреляцию экспрессии гена *CPT1B* со стадией заболевания по шкале Хен–Яр, однако после поправки на множественные сравнения эта корреляция оказалась статистически незначимой ( $R = 0,6$ ;  $p < 0,001$ ;  $q > 0,05$ ). Корреляция между экспрессией генов нейрпатологии и суммой баллов по шкале UPDRS не выявлено.

### Обсуждение

Изменение экспрессии генов играет важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний. Множество исследований, посвящённых патогенезу различных форм нейродегенеративной патологии, с проведением сложного биоинформатического анализа не выявляют какого-то одного, критического звена в их развитии и говорят о перестройках целых ансамблей различных РНК [13]. Изменения на уровне сетей РНК следует рассматривать как интегральный маркер процессов, происходящих в организме при развитии многофакторного заболевания. Изменения на уровне транскриптома могут происходить по разным причинам, например, непосредственно связанным с текущей нейродегенерацией, её клиническими проявлениями, медикаментозной терапией и т.д. Работ, посвящённых мультиплексному исследованию экспрессии генов и изучению транскриптома при БП, немного, а результаты их существенно разнятся.

В многоэтапном исследовании J.A. Santiago и соавт. выявлены 7 генов, которые имеют отличия в экспрессии в цельной крови при БП по сравнению с контролем: *FAXDC2* (*C5ORF4*), *COPZ1*, *MACF1*, *WLS*, *PRG3*, *ZNF160* и *EFTUD2*. Однако в процессе последующего более детального анализа отличия в экспрессии этих генов не достигли уровня статистической значимости [14]. В работе R. Shamir и соавт., посвящённой транскриптомному исследованию цельной крови при БП, обнаружены 64 гена с повышенной экспрессией и 23 гена со сниженной экспрессией у пациентов по сравнению с контрольной группой [15]. В транскриптомном исследовании С.Р. Scherzer и соавт. указаны 22 гена, экспрессия которых в клеточной фракции крови значительно меняется при БП [16]. При анализе экспрессии генов в эритроцитах пациентов с БП с использованием панели Nanostring и последующим подтверждением результатов с помощью цифровой полимеразной цепной реакции выявлено снижение экспрессии гена *CHCHD2* [17].

В нашем исследовании также была использована панель Nanostring, содержащая 760 генов, ассоциированных с различными нейрпатологическими процессами. Одними из основных преимуществ данной платформы являются возможность одновременного измерения экспрессии сотен генов в одной реакции и высокая чувствительность метода. Для исключения ложноположительных результатов в мультиплексной реакции мы применили в своей работе достаточно «жёсткие» критерии отбора ДЭГ.

В работе сравнивалась общая группа пациентов с БП с контрольной группой. Однако сравнительный анализ не выявил статистически значимых ДЭГ, возможно, в связи с гетерогенностью собранной выборки — наличием ранних и поздних стадий БП, разбросом значений длительности заболевания, тяжести состояния, наличием противопаркинсонической терапии у части пациентов. Вероятно, именно гетерогенность выборки не позволила выявить общие маркеры собственно БП, характеризующие все стадии нейродегенеративного процесса.

Большой интерес представляют выявленные изменения экспрессии генов на ранних стадиях БП, т.к. именно они являются наиболее сложными в диагностическом плане. Сравнительный анализ в нашей работе выявил достоверное снижение экспрессии генов *CDKN1A* и *CPT1B* в группе Н-БП по сравнению с контролем.

*CDKN1A* является ингибитором циклинзависимых киназ и играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла. Большинство проведённых ранее исследований было посвящено роли *CDKN1A* в развитии опухолей, однако показано его участие и в процессах нейродегенерации [18, 19]. Исследований вовлечения данного белка в патогенез БП чрезвычайно мало. В одной из работ выявлено, что уровень мРНК *CDKN1A* повышался в ранние сроки (через 5 ч) после инъекции нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (MPTP), вызывающего БП, в стригатуме экспериментальных мышей [20]. Однако клиническое значение данного маркера для БП в проведённых до настоящего времени других исследованиях не описано. В нашей работе мы впервые продемонстрировали возможное значение экспрессии этого гена в качестве перспективного диагностического биомаркера у пациентов с БП, а участие в ключевых клеточных процессах указывает на его потенциальную роль в патогенезе нейродегенерации.

Ген *LRP1* показал дифференциальную экспрессию при развёрнутых стадиях БП по сравнению с контрольной группой. *LRP1* — белок, ассоциированный с рецептором липопротеидов низкой плотности. Он является нейрональным белком, осуществляющим захват ApoE, а также рецепторным белком для бета-амилоида, участвующего в патогенезе болезни Альцгеймера [21]. Экспрессия *LRP1* повышается в нейронах чёрной субстанции на ранних стадиях БП [22].

Третий ДЭГ, выявленный в настоящем исследовании, — *CPT1B*. Одноимённый белок *CPT1B*, кодируемый данным геном, регулирует бета-окисление в митохондриях [23]. Известно, что митохондриальная дисфункция является одним из основных звеньев патогенеза БП. Ряд генов, ассоциированных с наследственными формами первичного паркинсонизма, влияют на функцию митохондрий [24]. Кроме того, с развитием заболевания связаны накопление митохондриальных мутаций и число копий митохондриальной ДНК [25].

Есть предположение, что ключевой белок молекулярного патогенеза БП  $\alpha$ -синуклеин, в норме присутствующий в митохондриях, при олигомеризации вызывает снижение активности комплекса I и окислительный стресс [26]. Не случайно у пациентов с БП снижена активность митохондриального комплекса I дыхательной цепи [27, 28]. Установлено также, что связывание  $\alpha$ -синуклеина с митохондриальной мембраной ведёт к её разрушению [29]. В целом, митохондриальная дисфункция и накопление  $\alpha$ -синуклеина при БП — это взаимосвязанные процессы. Следовательно, выявленное нами снижение экспрессии «митохондриального» гена *CPT1B* у пациентов на начальных стадиях БП может подтверждать, что митохондриальная дисфункция служит одним из основных звеньев патогенеза заболевания.

Если на начальных стадиях БП выявляется сниженная экспрессия *CPT1B*, то, согласно нашим предварительным данным, на развёрнутых стадиях она повышается. В работе установлены корреляция экспрессии *CPT1B* с длительно-

стью болезни, а также его повышенный уровень в группе Р-БП по сравнению с группой Н-БП (группы статистически значимо различались по длительности заболевания, и указанные особенности экспрессии *CPT1B*, вероятно, могут быть связаны именно с этим). Имелась также тенденция к корреляции между уровнем экспрессии *CPT1B* и тяжестью заболевания по шкале Хен–Яр, не достигавшая статистической значимости после поправки на множественные сравнения. Учитывая выявленные ассоциации, данный ген заслуживает внимания как потенциальный биомаркер прогрессирования БП.

Разработка маркеров не только для диагностики, но и для оценки прогрессирования заболевания — немаловажный аспект, который в перспективе позволит проводить мониторинг клинического эффекта, достигаемого на фоне приёма препаратов для патогенетического лечения БП. Нейродегенеративные заболевания развиваются медленно на протяжении многих лет, и для чёткой верификации замедления прогрессирования заболевания на фоне терапии требуется достаточно продолжительное время. Разработка информативных суррогатных биомаркеров прогрессирования заболевания позволит ускорить оценку эффективности новых нейропротективных препаратов. По такому принципу проходили первые фазы исследования препаратов для патогенетического лечения болезни Альцгеймера [30]. Выявленные в нашей работе транскриптомные биомаркеры БП требуют дальнейшей оценки, в том числе у одних и тех же пациентов в динамике.

*Ограничения исследования.* Оценивалась малая выборка пациентов при большом количестве изучаемых генов, и для «компенсации» указанного ограничения использована максимально жёсткая статистическая обработка результатов с применением поправки на множественные значения и порогом для параметра Fc. Методика исследования не является «золотым стандартом» для количественной оценки экспрессии генов, в связи с чем представленные результаты следует рассматривать в качестве предварительных. Необходимы дальнейшие валидационные исследования полученных данных, в том числе на больших выборках.

## Список источников / References

1. Erkinen M.G., Kim M.O., Geschwind M.D. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018; 10(4): a033118. DOI: 10.1101/cshperspect.a033118
2. Tysnes O.B., Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 2017; 124(8): 901–905. DOI: 10.1007/s00702-017-1686-y
3. Kalinderi K., Bostantjopoulou S., Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurol. Scand.* 2016; 134(5): 314–326. DOI: 10.1111/ane.12563
4. Deng H., Wang P., Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res. Rev.* 2018; 42: 72–85. DOI: 10.1016/j.arr.2017.12.007
5. Cheng H.C., Ulane C.M., Burke R.E. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Ann. Neurol.* 2010; 67(6): 715–725. DOI: 10.1002/ana.21995
6. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2015; 30(12): 1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424
7. Rizzo G., Copetti M., Arcuti S. et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease. *Neurology.* 2016; 86(6): 566–576. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002350

8. Armstrong M.J., Okun M.S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease. *JAMA.* 2020; 323(6): 548. DOI: 10.1001/jama.2019.22360
9. Vijjaratnam N., Simuni T., Bandmann O. et al. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2021; 20(7): 559–572. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00061-2
10. Lang A.E., Espay A.J. Disease modification in Parkinson's disease: current approaches, challenges, and future considerations. *Mov. Disord.* 2018; 33(5): 660–677. DOI: 10.1002/mds.27360
11. Parnetti L., Gaetani L., Eusebi P. et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2019; 18(6): 573–586. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30024-9
12. Goytain A., Ng T. NanoString nCounter technology: high-throughput RNA validation. *Methods Mol. Biol.* 2020; 2079: 125–139. DOI: 10.1007/978-1-4939-9904-0\_10
13. Santiago J.A., Potashkin J.A. Evaluation of RNA blood biomarkers in individuals at risk of Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 2017; 7(4): 653–660. DOI: 10.3233/JPD-171155
14. Santiago J.A., Bottero V., Potashkin J.A. Evaluation of RNA blood biomarkers in the Parkinson's disease biomarkers program. *Front Aging Neurosci.* 2018; 10: 157. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00157

15. Shamir R., Klein C., Amar D. et al. Analysis of blood-based gene expression in idiopathic Parkinson disease. *Neurology*. 2017; 89(16): 1676–1683. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004516
16. Scherzer C.R., Eklund A.C., Morse L.J. et al. Molecular markers of early Parkinson's disease based on gene expression in blood. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2007; 104(3): 955–960. DOI: 10.1073/pnas.0610204104
17. Liu X., Wang Q., Yang Y. et al. Reduced erythrocytic CHCHD2 mRNA is associated with brain pathology of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol. Commun.* 2021; 9(1): 37. DOI: 10.1186/s40478-021-01133-6
18. Lanke V., Moolamalla S.T.R., Roy D., Vinod P.K. Integrative analysis of hippocampus gene expression profiles identifies network alterations in aging and Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2018; 10: 153. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00153
19. Santos-Lobato B.L., Vidal A.F., Ribeiro-dos-Santos A. Regulatory miRNA-mRNA networks in Parkinson's disease. *Cells*. 2021; 10(6): 1410. DOI: 10.3390/cells10061410
20. Pattarini R., Rong Y., Shepherd K.R. et al. Long-lasting transcriptional refractoriness triggered by a single exposure to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine. *Neuroscience*. 2012; 214: 84–105. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.047
21. Yang L., Liu C.C., Zheng H. et al. LRP1 modulates the microglial immune response via regulation of JNK and NF- $\kappa$ B signaling pathways. *J. Neuroinflammation*. 2016; 13(1): 304. DOI: 10.1186/s12974-016-0772-7
22. Wilhelmus M.M.M., Bol J.G.J.M., van Haastert E.S. et al. Apolipoprotein E and LRP1 increase early in Parkinson's disease pathogenesis. *Am. J. Pathol.* 2011; 179(5): 2152–2156. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.07.021
23. Strauss K.M., Martins L.M., Plun-Favreau H. et al. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14(15): 2099–2111. DOI: 10.1093/hmg/ddi215
24. Li W., Fu Y., Halliday G.M., Sue C.M. PARK genes link mitochondrial dysfunction and alpha-synuclein pathology in sporadic Parkinson's disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9. DOI: 10.3389/fcell.2021.612476
25. Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Литвинова Н.А. и др. Роль индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК в патогенезе болезни Паркинсона. *Генетика*. 2020; 56(4): 392–400.
- Sukhorukov V.S., Voronkova A.S., Litvinova N.A. The role of individual features of mitochondrial DNA in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Genetics*. 2020; 56(4): 392–400. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0016675820040141
26. Devi L., Raghavendran V., Prabhu B.M. et al. Mitochondrial import and accumulation of  $\alpha$ -synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(14): 9089–9100. DOI: 10.1074/jbc.M710012200
27. Malpartida A.B., Williamson M., Nendra D.P. et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's disease: from mechanism to therapy. *Trends Biochem. Sci.* 2021; 46(4): 329–343. DOI: 10.1016/j.tibs.2020.11.007
28. Park J.S., Davis R.L., Sue C.M. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: new mechanistic insights and therapeutic perspectives. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2018; 18(5): 21. DOI: 10.1007/s11910-018-0829-3
29. Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson disease. *Eur. J. Neurol.* 2020; 27(1): 27–42. DOI: 10.1111/ene.14108
30. Sevigny J., Chiao P., Bussière T. et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016; 537(7618): 50–56. DOI: 10.1038/nature19323

## Информация об авторах

*Ардаширова Наталья Сергеевна* — аспирант 5-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4813-9912>

*Абрамичева Наталья Юрьевна* — к.б.н., в.н.с., зав. молекулярно-генетической лабораторией 5-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

*Федотова Екатерина Юрьевна* — д.м.н., рук. 5-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

*Сухоруков Владимир Сергеевич* — д.м.н., профессор, зав. лаб. нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>

*Воронкова Анастасия Сергеевна* — к.б.н., <https://orcid.org/0000-0001-5788-5178>

*Муджири Наталия Мурадовна* — м.н.с. лаб. нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3835-6622>

*Иллариошкин Сергей Николаевич* — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. директора по научной работе, директор Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

**Вклад авторов.** Ардаширова Н.С. — курирование данных, анализ данных, проведение исследования; Абрамичева Н.Ю., Воронкова А.С., Муджири Н.М. — проведение исследования; Федотова Е.Ю., Сухоруков В.С. — идеи, формулирование и проработка целей и задач; Иллариошкин С.Н. — руководство научно-исследовательской работой, идеи, формулирование и проработка целей и задач.

## Information about the authors

*Natalia S. Ardashirova* — PhD student, Neurogenetic department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4813-9912>

*Natalya Yu. Abramycheva* — Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, Head, DNA laboratory, Neurogenetic department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

*Ekaterina Yu. Fedotova* — D. Sci. (Med.), Head, Neurogenetic department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

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

*Anastasia S. Voronkova* — Cand. Sci. (Biol.), <https://orcid.org/0000-0001-5788-5178>

*Natalia M. Mudjiri* — junior researcher, Neuromorphology laboratory, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3835-6622>

*Sergey N. Illarioshkin* — D. Sci. (Med.), Prof., RAS Full Member, Deputy Director for Science; Director, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

**Author contribution.** Ardashirova N.S. — curation of data, data analysis, research; Abramycheva N.Yu., Voronkova A.S., Mujiri N.M. — conducting research; Fedotova E.Yu., Sukhorukov V.S. — ideas, formulation and development of goals and objectives; Illarioshkin S.N. — management of research work, ideas, formulation and elaboration of goals and objectives.



# Структурные закономерности потенциации и блокады тормозных *цис*-петельных рецепторов через трансмембранный домен

А.В. Россохин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Аннотация

Анион-проводящие *цис*-петельные рецепторы, активируемые  $\gamma$ -аминомасляной кислотой и глицином (ГАМК<sub>A</sub>Р и ГлиР), ответственны за процессы торможения в головном и спинном мозге. Эти рецепторы являются мишенью для различных групп веществ, которые потенцируют или угнетают их функции. Многие из этих агентов являются клинически важными препаратами, используемыми для лечения неврологических и психических заболеваний. В обзоре представлены как собственные, так и литературные данные по электрофизиологическим, мутационным и биохимическим исследованиям, которые изучают как вещества, относящиеся к классам неконкурентных антагонистов, общих анестетиков, барбитуратов и фенаматов, модулируют ГАМК<sub>A</sub>Р и ГлиР. Большое внимание уделено собственным исследованиям с использованием методов молекулярного моделирования, которые позволили определить места и раскрыть основные характеристики связывания этих веществ в трансмембранном домене ГАМК<sub>A</sub>Р и ГлиР. Изучение структурных закономерностей связывания позволило нам выявить возможные молекулярные механизмы действия этих веществ.

**Ключевые слова:** ГАМК<sub>A</sub>-рецептор; глициновый рецептор; положительные аллостерические модуляторы; неконкурентные антагонисты; молекулярное моделирование

**Благодарность.** Вычисления производились на базе центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 105064, Москва, переулок Обуха, д. 5. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: alrossokhin@yahoo.com. Россохин А.В.

**Для цитирования:** Россохин А.В. Структурные закономерности потенциации и блокады тормозных *цис*-петельных рецепторов через трансмембранный домен. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(4): 44–53.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.6>

Поступила 30.03.2022 / Принята в печать 25.12.2022 / Опубликована 30.09.2022

## The structural patterns of the potentiation and the blockade of inhibitory *cys*-loop receptors through the transmembrane domain

Alexey V. Rossokhin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

Anion-conducting *cys*-loop receptors activated by  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA<sub>A</sub>Rs) and glycine (GlyRs) have inhibitory activity in the brain and spinal cord. GABA<sub>A</sub>Rs and GlyRs are targets for various substances that potentiate or inhibit the receptor functions. Many of these substances are clinically significant agents to treat neurological and psychiatric conditions.

The review covers both our results and literature data on electrophysiology, mutations, and biochemistry of non-competitive antagonists, general anesthetics, barbiturates, and fenamates modulating GABA<sub>A</sub>Rs and GlyRs. We focused on our own molecular modeling to determine the sites and the characteristics of binding of these substances to the GABA<sub>A</sub>R and GlyR transmembrane domain. With the structural patterns of the binding, we have identified possible molecular mechanisms of action for these substances.

**Keywords:** GABA<sub>A</sub> receptor; glycine receptor; positive allosteric modulators; non-competitive antagonists; molecular modeling

**Acknowledgment.** Computing was performed by the Supercomputer Resource Sharing Centre of the Lomonosov Moscow State University.

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

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

**For correspondence:** 105064, Russia, Moscow, Obukha per., 5. Research Center of Neurology. E-mail: alrossokhin@yahoo.com. Rossokhin A.V.

**For citation:** Rossokhin A.V. The structural patterns of the potentiation and the blockade of inhibitory cys-loop receptors through the transmembrane domain. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(4): 44–53. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.6>

Received 30.03.2022 / Accepted 25.12.2022 / Published 30.09.2022

## Введение

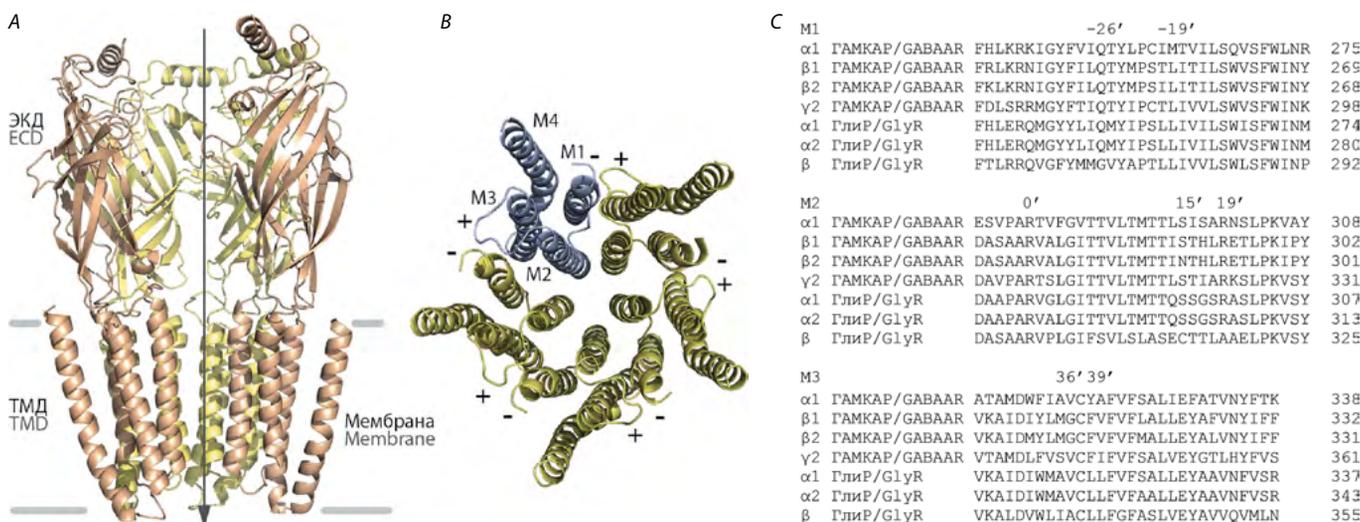
Нарушение баланса между возбуждением и торможением является причиной широкого спектра заболеваний мозга [1, 2]. Процессы торможения в нервной системе опосредованы активацией рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты А типа (ГАМК<sub>A</sub>R) и глициновых рецепторов (ГлиР). Эти рецепторы не только участвуют в регуляции уровня нейрональной активности, но и являются мишенями для множества биологически активных веществ, в том числе лекарственных препаратов, способных связываясь с рецептором и модулировать его функции [1, 3, 4].

ГАМК<sub>A</sub>R и ГлиР принадлежат к семейству цис-петельных лиганд-управляемых рецепторов, к которому также относятся катион-проводящие никотиновый, ацетилхолиновый и серотониновый рецепторы позвоночных [5], хлорные рецепторы, активируемые протонами, гистамином и глутаматом, у беспозвоночных [6]. У прокариот обнаружены пентамерные лиганд-управляемые каналы, в которых

в целом сохранена архитектура, свойственная семейству цис-петельных рецепторов [7, 8].

Цис-петельные рецепторы состоят из 5 субъединиц, симметрично или псевдосимметрично расположенных вокруг оси канала. Найдено 8 типов субъединиц ( $\alpha 1-6$ ,  $\beta 1-3$ ,  $\gamma 1-3$ ,  $\rho 1-3$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\delta$  и  $\theta$ ), из которых может быть построен ГАМК<sub>A</sub>R, однако наиболее частой комбинацией в ЦНС является  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  с соотношением субъединиц 2 : 2 : 1 [9, 10]. ГлиР отличаются существенно меньшим разнообразием субъединиц: известны 4 типа  $\alpha$ -субъединицы и 1 тип  $\beta$ -субъединицы [1]. ГлиР могут функционировать как  $\alpha\beta$ -гетеромеры (соотношение субъединиц 2 : 3 или 4 : 1) или  $\alpha$ -гомо-олигомеры [11–14].

В структуре цис-петельных рецепторов выделяют экстраклеточный (ЭКД) и трансмембранный (ТМД) домены [15, 16] (рис. 1, А). ЭКД включает место связывания агониста, а ТМД формирует ион-проводящую пору рецептора. ТМД каждой субъединицы состоит из 4  $\alpha$ -спиралей (M1–M4).



**Рис. 1. Архитектура пентамерного лиганд-управляемого рецептора.**

А — вид на рецептор из плоскости мембраны. Фронтальная субъединица опущена, чтобы показать пору. Стрелка обозначает центральную ось рецептора. Обозначены трансмембранный и внеклеточный домены (ТМД и ЭКД);

В — вид из внеклеточного пространства на ТМД. На выделенной цветом субъединице показаны трансмембранные спирали M1–M4. При помощи знаков +/- обозначены межсубъединичные интерфейсы;

С — выравнивание аминокислотных последовательностей M1–M3 сегментов ГАМК<sub>A</sub>R и ГлиР. Последовательности ГАМК<sub>A</sub>R  $\alpha 1$  P14867, ГАМК<sub>A</sub>R  $\beta 1$  P18505, ГАМК<sub>A</sub>R  $\beta 2$  P47870, ГАМК<sub>A</sub>R  $\gamma 2$  P18507, ГлиР  $\alpha 1$  P23415, ГлиР  $\alpha 2$  P23416, ГлиР  $\beta$  P48167 взяты из базы данных UniProt. Выравнивание произведено относительно высококонсервативных остатков Arg 0'. Остатки, относящиеся к межсубъединичным потенцирующим сайтам, обозначены над последовательностями номерами со штрихом.

**Fig. 1. Ligand-activated pentamer receptor architecture.**

A — the view of the receptor in the membrane plane. The frontal subunit is omitted to demonstrate a pore. The arrow indicates the receptor central axis. The transmembrane domain (TMD) and the extracellular domain (ECD) are pointed out;

B — the extracellular view of TMD. Transmembrane chains M1–M4 are indicated on the colored subunit. Intersubunit interfaces are pointed with + and -;

C — the alignment of GABA<sub>A</sub>R and GlyR segment M1–M3 amino acid sequences. The GABA<sub>A</sub>R  $\alpha 1$  P14867, GABA<sub>A</sub>R  $\beta 1$  P18505, GABA<sub>A</sub>R  $\beta 2$  P47870, GABA<sub>A</sub>R  $\gamma 2$  P18507, GlyR  $\alpha 1$  P23415, GlyR  $\alpha 2$  P23416, and GlyR  $\beta$  P48167 sequences were sourced from the UniProt Database and aligned relative to the highly conserved Arg 0' residues. Intersubunit potentiating site residues are marked with numbers and strokes above the sentences.

Пора рецептора формируется М2-спиралями (рис 1, В) и обеспечивает энергетически оптимальное перемещение ионов хлора через гидрофобный барьер мембраны.

Лиганд-управляемые рецепторы характеризуются тремя основными функциональными состояниями: закрытым (непроводящее, агонист-несвязанное), открытым (проводящее, агонист-связанное) и десенситизированным (непроводящее, агонист-связанное). Геометрия поры изменяется при конформационном переходе канала из одного состояния в другое.

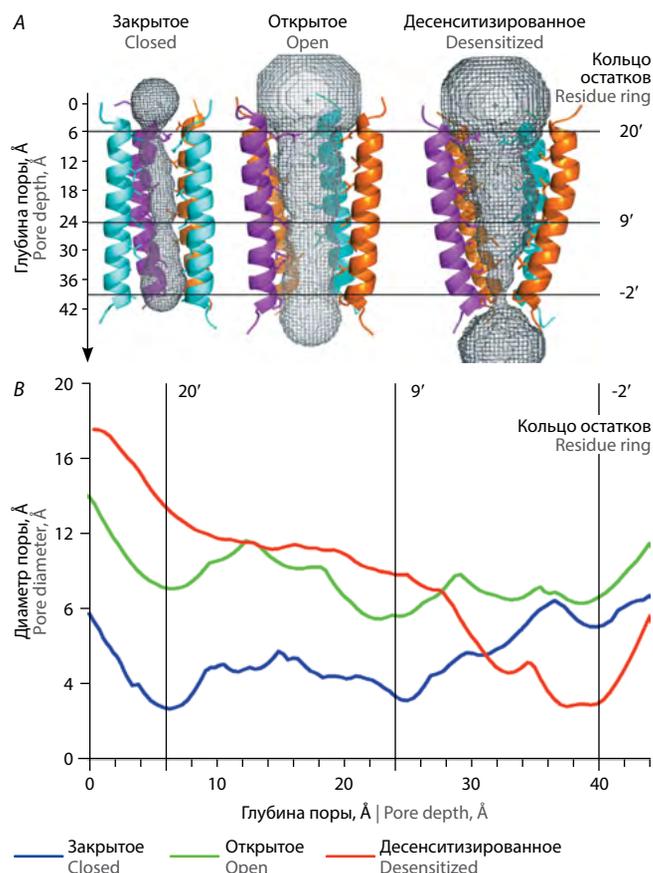
Многие агонисты и модуляторы связываются в межсубъединичных интерфейсах ЭКД и ТМД ГАМК<sub>A</sub>Р и ГлиР [17–19]. При этом две стороны соседних субъединиц, которые часто обозначаются в литературе как principal/главная/+ и complementary/дополнительная/–, участвуют в формировании сайта связывания (рис. 1, В). В этой работе мы рассмотрим сайты и структурные детерминанты связывания положительных аллостерических модуляторов и блокаторов, расположенные в межсубъединичных интерфейсах ТМД и поре ГАМК<sub>A</sub>Р и ГлиР, а также обсудим возможные механизмы действия этих веществ.

**Геометрия поры ГАМК<sub>A</sub>Р в различных функциональных состояниях**

О строении поры можно судить по изображениям, полученным при помощи криогенной электронной микроскопии (крио-ЭМ), и рентгеновским структурам ГАМК<sub>A</sub>Р и ГлиР, доступным в Protein Data Bank [20–24]. Доступна информация о структуре ГлиР во всех функциональных состояниях [21], однако релевантной структуры открытого ГАМК<sub>A</sub>Р пока не существует. Ранее при помощи методов молекулярного моделирования мы изучили геометрию поры гетеромерного ГАМК<sub>A</sub>Р. Для этого мы построили модели α1β2γ2 ГАМК<sub>A</sub>Р по гомологии со структурами α3 ГлиР (5CFB, закрытый), α1 ГлиР (3JAE, открытый) и β3 ГАМК<sub>A</sub>Р (4COF, десенситизированный) [25, 26].

Выравнивание аминокислотных последовательностей М1–М3 сегментов ТМД различных субъединиц ГАМК<sub>A</sub>Р и ГлиР показано на рис. 1, С. Для облегчения сравнения различных субъединиц выработана единая система обозначения остатков [27]. Высококонсервативные остатки Arg в N-терминальной части М2-спирали принимаются за позицию 0'. Далее при движении в направлении внеклеточного вестибюля канала происходит увеличение номера остатка на единицу или уменьшение на единицу при движении в противоположном направлении (рис. 1, С). Боковые цепи остатков –2', 2', 6', 9', 13', 16' и 20' направлены внутрь поры. Остатки 9' является частью активационных ворот рецептора, а –2' — десенситизационных ворот [15, 28].

Мы использовали компьютерную программу «CAVER 3.0» [29] для определения диаметра и визуализации пространства внутри поры (рис. 2, А). Для того чтобы охарактеризовать пору рецептора, находящегося в различных функциональных состояниях, мы применили два подхода. В работе [26] мы использовали различные шаблоны как прокариотических, так и эукариотических пентамерных лиганд-управляемых рецепторов [20–22, 30–32] для оценки размеров поры моделей ГАМК<sub>A</sub>Р, построенных по гомологии. В работе [25] мы предложили методику протяжки сквозь пору сферы переменного радиуса для учёта в оценках гиб-



**Рис. 2. Пора ГАМК<sub>A</sub>Р.**  
 А — визуализация пространства внутри поры моделей α1β2γ2 ГАМК<sub>A</sub>Р, построенных по гомологии со структурами закрытого α3 ГлиР (5CFB), открытого α1 ГлиР (3JAE) и десенситизированного β3 ГАМК<sub>A</sub>Р (4COF). Изображены только М2-сегменты различных субъединиц. Фронтальная субъединица удалена для ясности. Горизонтальные линии указывают на уровни остатков –2', 9' и 20', соответствующих основным сужениям поры. Отдельные субъединицы выделены сине-зелёным (α1), оранжевым (β2) и пурпурным (γ2) цветами;  
 В — изменение диаметра от глубины поры в моделях, соответствующих закрытому, открытому и десенситизированному состояниям рецептора. Вертикальные линии указывают на уровни поров –2', 9' и 20'.

**Fig. 2. GABA<sub>A</sub> pore.**  
 А — visualized space inside the pore of the α1β2γ2 GABA<sub>A</sub>R models that are homologous to the closed α3 GlyR (5CFB), open α1 GlyR (3JAE), and desensitized β3 GABA<sub>A</sub>R (4COF) structures. Only M2 segments are depicted. The frontal subunit was omitted for clarity. Horizontal lines indicate residue levels –2', 9', and 20' for main pore constrictions. Some subunits are highlighted in cyan (α1), orange (β2), and purple (γ2);  
 В — dependence of the pore diameter on the pore depth in the closed, open, and desensitized receptor states. Vertical lines indicate pore levels –2', 9', and 20'.

кости боковых цепей аминокислотных остатков, выстилающих стенки поры.

Мы показали, что ГАМК<sub>A</sub>Р имеет широкий внешний вестибюль, и по мере продвижения вглубь канала происходит немонотонное сужение поры. Диаметр внешнего вестибюля поры увеличивается по мере перехода канала из закрытого в открытое и затем в десенситизированное состояние. Наши модели предсказывают, что места наибольшего сужения поры ГАМК<sub>A</sub>Р расположены на уровнях остатков –2', 9' и 20' (рис. 2, В).

В закрытом состоянии кольца остатков 20' и 9' являются слишком узкими (2,9 и 3,3 Å соответственно) для прохождения гидратированного иона хлора, диаметр которого, по разным оценкам, варьирует от 3,6 до 4,4 Å [33, 34]. В открытом состоянии кольца 20' и 9' расширяются до 9,3 и 7,6 Å, что обеспечивает свободное прохождение даже полностью гидратированного иона хлора, диаметр которого составляет 6,6 Å [35]. Наиболее узким участком поры в десенситизированном состоянии является кольцо остатков –2' (3 Å), расположенное в районе внутриклеточного вестибюля (рис. 2, В). В открытом и закрытом состояниях диаметр этого кольца увеличивается, что подтверждает участие остатков –2' в механизме десенситизационных ворот ГАМК<sub>A</sub>Р.

Мы обнаружили также значительное сужение поры в закрытом ГАМК<sub>A</sub>Р на уровне кольца 20', которое формируется полярными и заряженными остатками (рис. 1, С). Диаметр этого кольца увеличивается почти в 3 раза в открытом канале, а в десенситизированном рецепторе сужение поры в этом месте практически исчезает (рис. 2, В). Зависимость диаметра кольца 20' от функционального состояния рецептора позволяет предположить участие остатков этого уровня в координации ионов хлора во внешнем вестибюле ГАМК<sub>A</sub>Р [36].

### Неконкурентные антагонисты

Среди веществ, действующих как блокаторы ГАМК<sub>A</sub>Р и ГлиР, широко распространены неконкурентные антагонисты (НКА), которые связываются в поре рецептора, не конкурируя с агонистом за ортостерический сайт связывания. К НКА относятся пикротоксин, антибиотики β-лактамоного ряда, фуросемид, инсектициды, гинкголиды, билобалид и др. Некоторые из этих веществ одновременно с блокадой поры влияют на аффинность агониста [4] и поэтому могут быть отнесены к негативным аллостерическим модуляторам. В этом разделе мы подробно рассмотрим блокирующее действие 3 НКА: алкалоида пикротоксина (ПТН), β-лактамоного антибиотика пенициллина (ПН) и диуретика фуросемида (ФУР).

ПТН представляет собой эквимольярную смесь двух изомеров — пикротоксинина и пикротина. Эти соединения имеют общую структуру, за исключением того, что пикротин содержит несколько больший по размеру диметилметанол на месте изопропенильной группы пикротоксинина (рис. 3, А). Пикротоксинин более эффективно блокирует ГАМК<sub>A</sub>Р и α2/3 ГлиР [4, 37], а при взаимодействии с α1 и α1β ГлиР показывает схожую эффективность с пикротином [37]. ПТН связывается с открытым рецептором и может быть заперт в поре закрытого канала (принцип ловушки), в этом случае для его диссоциации требуется повторная активация рецептора [38, 39]. ПТН уменьшает аффинность и ускоряет диссоциацию ГАМК [40, 41].

ПТН имеет форму приплюснутого эллипсоида, который идеально подходит для блокирования поры по принципу пробки в бутылочном горлышке. Крио-ЭМ структура α1β2γ2 ГАМК<sub>A</sub>Р (6X40) со связанным ПТН показала, что этот блокатор вызывает окклюзию поры, связываясь между кольцами остатков 2' и 6' [24] (рис. 3, А). Изопропенильная группа молекулы взаимодействует с гидрофобными остатками кольца 2' (рис. 1, С), а экзоциклические атомы кислорода образуют множественные водородные связи с полярными треонинами кольца 6' (рис. 3, А).

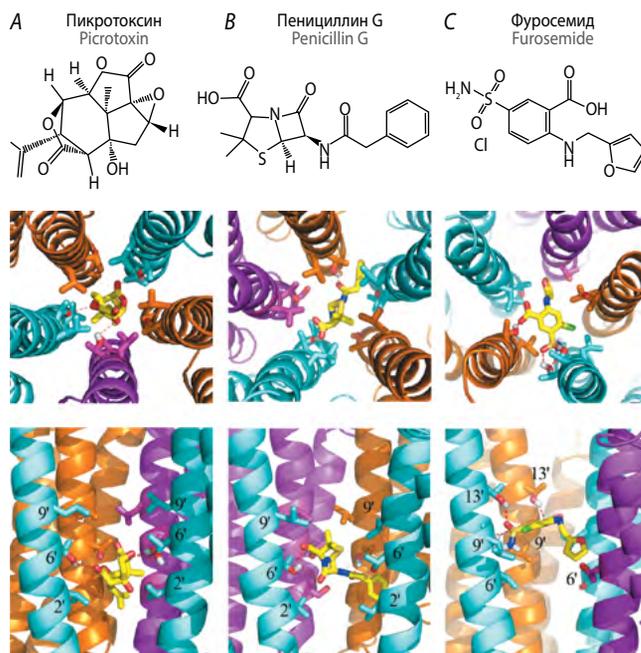


Рис. 3. Неконкурентные антагонисты ГАМК<sub>A</sub>Р.

А — крио-ЭМ структура ГАМК<sub>A</sub>Р (6X40) в комплексе с ПТН; В, С — связывание ПН и ФУР в поре модели ГАМК<sub>A</sub>Р, построенной по гомологии со структурой бактериального рецептора GLIC (3HEZ).

На фрагментах А–С представлен вид в двух проекциях: из экстраклеточного пространства (сверху) и из плоскости мембраны (снизу). На изображениях из плоскости мембраны фронтальная субъединица не показана для ясности. Показаны боковые цепи остатков 2', 6', 9' и 13', вносящих наибольший вклад во взаимодействие с блокаторами. Водородные связи изображены красными пунктирными линиями. Цветовое изображение субъединиц соответствует рис. 2.

Fig. 3. GABA<sub>A</sub>R non-competitive antagonists.

А — cryo-EM structure of GABA<sub>A</sub>R (6X40) complexed with picrotoxin; В, С — binding of penicillin and furosemide in the pore of the GABA<sub>A</sub>R model that is homologous to the bacterial receptor GLIC (3HEZ) structure.

А–С present views from the extracellular space (top) and in the plane of membrane (bottom). The frontal subunit is omitted for clarity on the side-view images. The images show side chains of residues 2', 6', 9', and 13' that most significantly contribute to the blocker-receptor interaction. Hydrogen bonds are depicted as red dashed lines. Color subunit presentation complies with Fig. 2.

Интересно, что в структурах 6HUJ и 6HUG α1β3γ2 ГАМК<sub>A</sub>Р и 6UD3 α1 ГлиР изопропенильная группа ПТН направлена вверх и образует гидрофобные контакты с лейцинами активационных ворот 9', при этом треонины 6' также образуют водородные связи с атомами кислорода ПТН. Во всех известных структурах связывание ПТН осуществляется ниже активационных ворот рецептора, что является молекулярной основой механизма «ловушки». Данные мутационных экспериментов о вовлечённости остатков колец 2', 6' и 9' в связывание ПТН [42–44], а также построенные ранее структурные модели связывания ПТН в поре ГАМК<sub>A</sub>Р и ГлиР [25, 37, 45, 46] хорошо согласуются с полученными недавно крио-ЭМ структурами 6X40, 6HUJ, 6HUG и 6UD3.

К НКА относятся также антибиотик ПН и диуретик ФУР (рис. 3, В, С). Эти вещества в миллимолярных концентрациях блокируют открытые ГАМК<sub>A</sub>Р и ГлиР [47–50]. Хотя очевидно, что анионные лиганд-управляемые рецепторы

не являются основной мишенью для этих препаратов, их передозировка может привести к нежелательным побочным эффектам. Эпилептогенные свойства ПН задокументированы с 1940-х гг. [51, 52].

При регистрации ГАМК-активируемых токов в изолированных клетках Пуркинье мозжечка крысы мы установили, что ПН и ФУР, в отличие от ПТН, действуют по механизму последовательного блока и препятствуют диссоциации агониста и переходу ГАМК<sub>A</sub>Р в закрытое состояние до диссоциации самого блокатора [49, 50]. Такой механизм, известный также под названием «нога в двери», был описан ранее для nAChR [53] и NMDA-рецепторов [54].

Используя метод Монте-Карло минимизации (МКМ) энергии [55], мы определили структурные детерминанты связывания ПН и ФУР в поре модели открытого  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  ГАМК<sub>A</sub>Р, построенной по гомологии с бактериальным рецептором GLIC (2XQ3). Для этого мы осуществляли пошаговую протяжку молекулы лиганда через пору рецептора с одновременным поворотом молекулы вокруг своей оси и применяли на каждом шаге протокол МКМ [50, 56, 57]. Структурные модели связывания ПН и ФУР в поре  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  ГАМК<sub>A</sub>Р, соответствующие минимуму энергии лиганд-рецепторных взаимодействий, показаны на рис. 3, В, С.

ПН связывается между кольцами остатков 2' и 9', образует водородные связи с полярными остатками кольца 6' и взаимодействует с гидрофобными остатками кольца 9' (рис. 3, В). Фенильное кольцо ПН заходит в межсубъединичный интерфейс и, таким образом, препятствует переходу рецептора в закрытое состояние. ФУР, в отличие от ПН и ПТН, связывается выше на уровне колец остатков 6'–13', образует водородные связи с полярными треонинами 13' и взаимодействует с гидрофобными лейцинами 9' (рис. 3, С), влияя на активационные ворота рецептора.

ПТН, ПН и ФУР вызывают окклюзию поры, однако при этом молекулярные механизмы их действия кардинально различаются. Если ПТН, запертый в поре, в отсутствие ГАМК стабилизирует закрытое состояние, то ПН и ФУР стабилизируют открытое заблокированное состояние рецептора.

#### **Общие анестетики, барбитураты и фенаматы: от потенциации к торпозению**

Внутривенные/общие анестетики (этомидат — ЭТМ и пропофол — ПФЛ) и барбитураты (фенобарбитал — ФБЛ) оказывают анестетическое действие на ЦНС. Эти вещества в низких микромольных концентрациях потенцируют ГАМК<sub>A</sub>Р [58, 59], эффективные концентрации для потенциации ГлиР — примерно на порядок больше [60, 61]. Фенаматы (мефенамовая и нифлумовая кислота, МФК и НФК) широко применяются в клинической практике как нестероидные противовоспалительные средства [62], однако они легко проникают через гематоэнцефалический барьер и могут взаимодействовать с нейрональными рецепторами [63].

Общие анестетики и барбитураты оказывают двойственное влияние на ГАМК- и глицинергические токи: в низких концентрациях они усиливают вызванные аппликацией агониста токи, а при увеличении концентрации начинают превалировать блокирующий эффект [60, 64]. Кривая доза—ответ

фенаматов по отношению к ГАМК-активируемым токам также имеет колоколообразный вид [65–67]. НФК слабее других фенаматов потенцирует ГАМК<sub>A</sub>Р [68] и оказывает только блокирующее действие на ГлиР [69]. Все указанные соединения (за исключением НФК) в высоких концентрациях способны активировать ГАМК<sub>A</sub>Р в отсутствие ГАМК [59, 64, 67, 70], и только ПФЛ вызывает прямую активацию ГлиР [60, 61]. ЭТМ, ПФЛ, ФБЛ и МФК при потенциации ГАМК<sub>A</sub>Р увеличивают аффинность агониста [4, 67, 71].

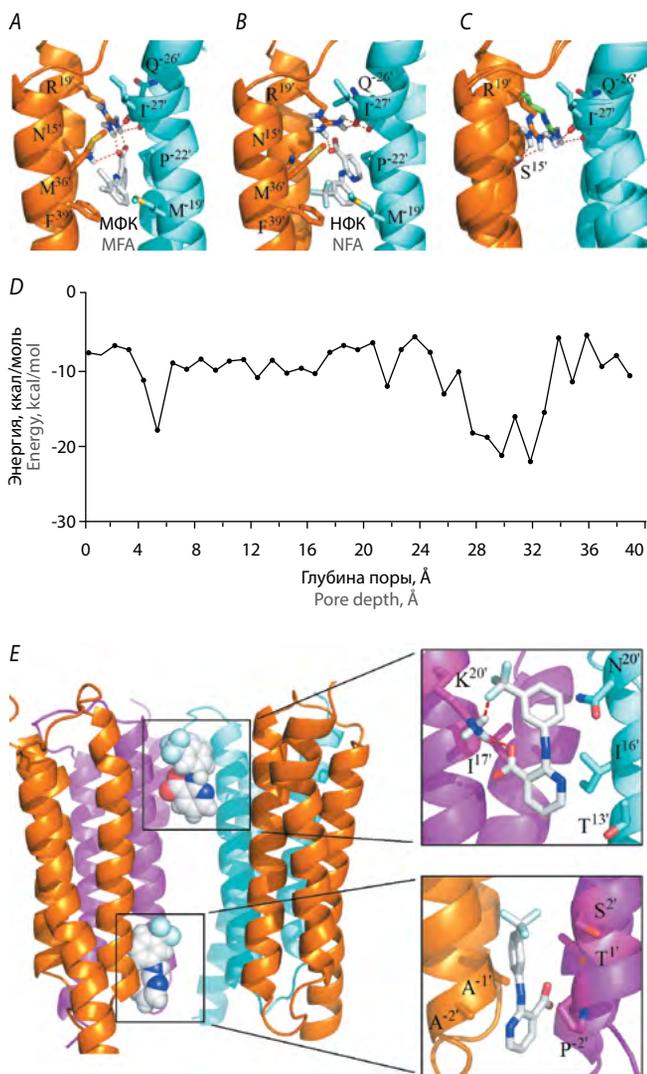
Общие анестетики, барбитураты и фенаматы сходным образом влияют на кинетику ГАМК- и глицин-активируемых токов. Аппликация ЭТМ, ПФЛ и ФБЛ приводила к увеличению длительности ГАМК- и глицинергических мТПСТ за счёт увеличения постоянной времени деактивации рецептора [72–75]. Исследования одиночных ГАМК<sub>A</sub>Р показали, что эти вещества не изменяют проводимость рецепторов, но увеличивают как вероятность перехода, так и время жизни рецептора в открытом состоянии [76–78]. Мы показали, что МФК и НФК также увеличивают постоянную времени спада ТПСТ в изолированных клетках Пуркинье [67] и срезах мозжечка крысы [79].

Фенаматы и общие анестетики действуют на ГАМК<sub>A</sub>Р сходным образом. Рецепторы, содержащие  $\beta 2/3$ -субъединицу, потенцируются МФК и ЭТМ значительно эффективнее по сравнению с рецепторами с  $\beta 1$ -субъединицей [65, 80]. Это различие связано с остатком 15' М2-спирали (рис. 1, С). Замена у  $\alpha 1\beta 2(N15'S)\gamma 2$ -рецепторов значительно снижала потенцирующий эффект, а при обратной замене у  $\alpha 1\beta 1(S15'N)\gamma 2$ -рецепторов потенцирующий эффект, наоборот, усиливался.

В экспериментах с [<sup>3</sup>H]ази-ЭТМ были выявлены 2 остатка  $\beta 2$ -М3 Met36' и  $\alpha 1$ -М1 Met(-19'), которые участвуют в связывании общих анестетиков [82]. Мутационные эксперименты подтвердили важность этих остатков для потенцирующего действия ЭТМ и ПФЛ на ГАМК<sub>A</sub>Р [71, 83, 84]. Боковые цепи остатков  $\beta 2$  Asn15', Met36' и  $\alpha 1$  Met(-19') направлены в интерфейс между этими субъединицами. Недавно полученные крио-ЭМ-структуры 6X3V и 6X3T ГАМКАР подтвердили, что потенцирующий сайт связывания ЭТМ и ПФЛ расположен в трансмембранном  $\beta(+)/\alpha(-)$ -интерфейсе [24].

R.F. Halliwell с соавт. предположили, что ЭТМ и МФК могут иметь общий сайт связывания [65]. Мы исследовали потенцию ГАМК-активируемых токов в изолированных клетках Пуркинье при совместной аппликации МФК и ЭТМ и установили, что их потенцирующие эффекты не являются аддитивными [67]. Следовательно, наши данные подтверждают, что эти вещества действуют через общий сайт связывания.

D.J. Laurie и соавт. показали, что в клетках Пуркинье мозжечка крыс экспрессируется наиболее распространённый в ЦНС тип  $\alpha 1\beta 2/3\gamma 2$  ГАМК<sub>A</sub>Р [85]. Основываясь на этих данных, мы построили модель  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  ГАМК<sub>A</sub>Р по гомологии со структурой открытого 3JAE  $\alpha 1$  ГлиР [67], а также использовали структуру 6HUP десенситизированного  $\alpha 1\beta 3\gamma 2$  ГАМКАР [86]. Мы установили, что размер и геометрия трансмембранных  $\beta(+)/\alpha(-)$ -интерфейсов в части, включающей сайт связывания общих анестетиков и фенаматов, в открытом и десенситизированном рецепторе хорошо совпадают.



**Рис. 4. Потенциация и торможение ГАМК<sub>A</sub>Р фенаматами.** Потенцирующие сайты связывания МФК (А) и НФК (В) в β(+)/α(-)-трансмембранном интерфейсе модели α1β2γ2 ГАМК<sub>A</sub>Р, построенной по гомологии со структурой 3JAE α1 ГлиР. С — наложение моделей α1β1γ2 и α1β2γ2 ГАМК<sub>A</sub>Р в области β(+)/α(-)-интерфейса. Боковая цепь R19' в β<sub>2</sub>-субъединице окрашена в зелёный цвет; D — энергетический профиль НФК в поре модели α1β2γ2 ГАМК<sub>A</sub>Р; E — структурные модели связывания НФК в поре в верхней и нижней частях. На фрагментах А, В и Е показаны боковые цепи остатков, которые вносят значительный вклад (> 1 ккал/моль) в энергию лиганд-рецепторных взаимодействий. Водородные связи показаны красными пунктирными линиями. Цветовое представление субъединиц такое же, как на рис. 2.

**Fig. 4. Fenamate GABA<sub>A</sub>R potentiation and inhibition.** The potentiating sites of binding meclofenamic acid (MFA; A) and niflumic acid (NFA; B) in β(+)/α(-) transmembrane interface of the α1β2γ2 GABA<sub>A</sub>R model that is homologous to the 3JAE α1 GlyR structure. C — superposition of the α1β1γ2 and α1β2γ2 GABA<sub>A</sub>R models in the β(+)/α(-) interface region. R19' side chain in β<sub>2</sub> subunit is green; D — NFA energy profile in the pore of the α1β2γ2 GABA<sub>A</sub>R model; E — structural models of NFA binding in the pore at the upper and lower sites. A, B, and E present residue side chains that significantly contribute (>1 kcal/mol) to the energy of ligand-receptor interaction. Hydrogen bonds are depicted as red dashed lines. Color presentation of subunits complies with Fig. 2.

Структурные модели связывания МФК и НФК в β(+)/α(-)-интерфейсе ГАМК<sub>A</sub>Р показаны на рис. 4, А, В. Важную роль при связывании отрицательно заряженных при физиологических рН МФК и НФК играет взаимодействие с положительно заряженным Arg19' и полярным Asn15' остатками β<sub>2</sub>-субъединицы, с которыми у лигандов формируются водородные связи. Фенаматы стабилизируются в сайте связывания также через ван-дер-ваальсовы взаимодействия с гидрофобными остатками β<sub>2</sub>-M3 Met36', Phe39' и α1-M1 Pro(-22'), Met(-19'). НФК менее глубоко проникает в сайт связывания со стороны поры из-за анион-π отталкивания между тремя атомами фтора, несущими отрицательные парциальные заряды, и остатком β<sub>2</sub> Phe39' (рис. 4, В). В результате МФК сильнее взаимодействует с остатками Arg19' и Asn15', что, как мы покажем ниже, может влиять на потенциацию ГАМК<sub>A</sub>Р [67].

В обзоре 2021 г. мы подробно рассмотрели особенности связывания общих анестетиков и барбитуратов с потенцирующими сайтами ГАМК<sub>A</sub>Р [87]. ЭТМ, как и МФК, взаимодействует с полярным остатком β<sub>2</sub> Asn15' [24, 86]. ЭТМ и ПФЛ, как и фенаматы, формируют сильные ван-дер-ваальсовы связи с остатками β<sub>2</sub> M3 Phe39', Met36' и α1 M1 Met(-19'), Pro(-22'), Leu(-23').

ФБЛ связывается в трансмембранных γ(+)/β(-) и α(+)/β(-)-интерфейсах ГАМК<sub>A</sub>Р [24]. Сайт связывания ФБЛ гомологичен сайту общих анестетиков/фенаматов и находится на уровне остатка M2 15'. Гомологом Asn15' β<sub>2</sub>-субъединицы является Ser в α1- и γ2-субъединицах (рис. 1, С). Структурные модели связывания ФБЛ предсказывают, что замещение Ser на Asn в позиции 15' приводит к стерическому конфликту с лигандом, что должно препятствовать его попаданию в β(+)/α(-)-интерфейс. ФБЛ стабилизирован в своих сайтах связывания в основном за счёт ван-дер-Ваальсовых взаимодействий с гидрофобными остатками обеих субъединиц.

Как мы уже указывали выше, с ростом концентрации фенаматов потенцирующий эффект сменяется торможением ГАМК<sub>A</sub>Р [67]. Связывание МФК и НФК происходит в поре, на что указывают потенциал-зависимость блока и появление кратковременных хвостовых токов при диссоциации лиганда [66, 67]. Мы также продемонстрировали наличие быстрой и медленной кинетики блока, что предполагает существование нескольких сайтов связывания в поре ГАМК<sub>A</sub>Р [67]. При блокаде ГлиР НФК также связывается в поре [69].

Энергетический профиль НФК в поре модели α1β2γ2 ГАМК<sub>A</sub>Р показан на рис. 4, D. При определении блокирующих сайтов мы протягивали молекулу фенамата через пору с одновременным вращением вокруг её длинной оси и в каждой точке сетки применяли протокол МКМ для определения энергии взаимодействия лиганд-рецептор [67]. Два минимума на кривой указывают на сайты связывания НФК, расположенные в верхней и нижней частях поры (рис. 4, E).

Наши модели предсказывают, что НФК в верхнем сайте формирует водородную связь с остатком γ<sub>2</sub> Lys20' и взаимодействует с полярными α<sub>1</sub> Asn20', Thr13' и гидрофобными γ<sub>2</sub> Ile17', α<sub>1</sub> Ile16' остатками (рис. 4, E). В нижнем сайте преобладают ван-дер-Ваальсовы контакты между НФК и гидрофобными остатками колец -2' - 2'. Для полной окклюзии поры необходимы 2 молекулы НФК.

**Возможные механизмы потенциации ГАМК<sub>A</sub>Р и ГлиР обцими анестетиками, барбитуратами и фенатами**

Остатки  $\beta 2$  Arg19' и  $\alpha 1$  Gln(-26') являются высококонсервативными среди ГАМК<sub>A</sub>Р и ГлиР, исключением является только  $\beta$ -субъединица ГлиР (рис. 1, С). Наши модели предсказывают важность этих остатков при потенциации ГАМК<sub>A</sub>Р фенатами. Массивная боковая цепь аргинина в открытом состоянии рецептора направлена внутрь трансмембранного  $\beta(+)/\alpha(-)$ -интерфейса, образует водородные связи с кислородами основной цепи остатков Gln(-26') и Pe(-27')  $\alpha 1$ -субъединицы (рис. 4, А, В) и по принципу «нога в дверь» препятствует переходу канала в закрытое состояние. Боковая цепь остатка Gln(-26') направляет боковую цепь Arg19' внутрь  $\beta(+)/\alpha(-)$ -интерфейса. МФК и НФК, находясь в сайте связывания, стабилизируют положение боковой цепи Arg19' и потенцируют рецептор, увеличивая время его жизни в открытом состоянии.

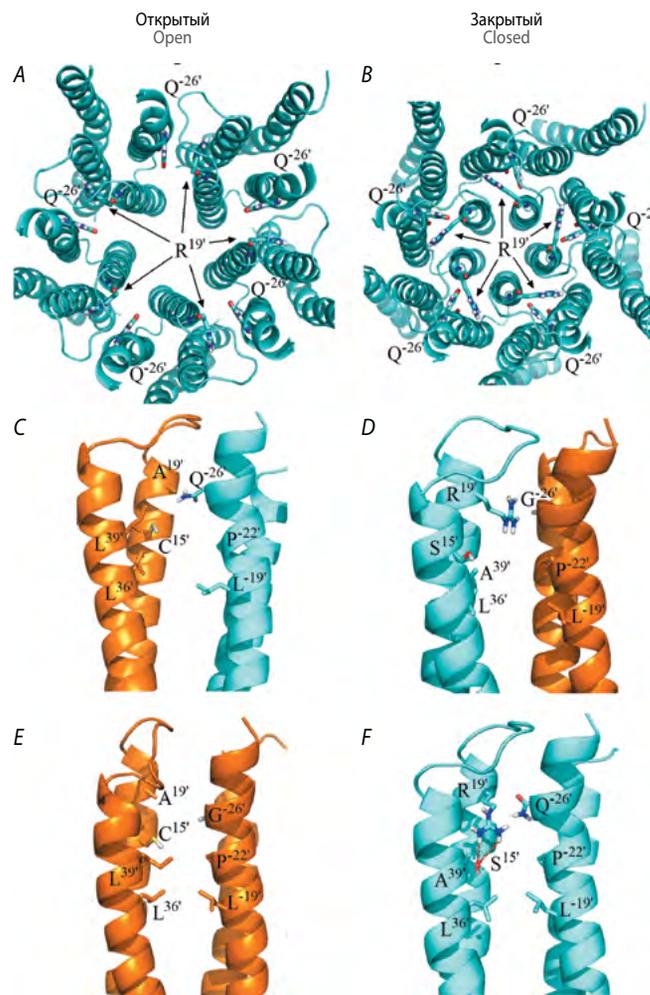
Мы проанализировали направление боковых цепей этих остатков среди всех доступных в Protein Data Bank структур ГАМК<sub>A</sub>Р и ГлиР и обнаружили, что в структурах рецепторов, соответствующих открытому/десенситизированному состоянию, боковая цепь остатка Arg19' с главной/(+) стороны межсубъединичного интерфейса предпочтительно направлена в сторону интерфейса, а боковая цепь остатка Gln(-26') с дополнительной/(-) стороны интерфейса — в противоположную сторону (рис. 5, А). В структурах рецепторов, соответствующих закрытому состоянию, наблюдается обратное направление боковых цепей этих остатков (рис. 5, В).

Предложенный нами механизм позволяет объяснить специфичность эффекта потенциации ГАМК<sub>A</sub>Р фенатами по отношению к  $\beta$ -субъединице рецептора [65, 81]. Мы построили модель  $\alpha 1\beta 1\gamma 2$  ГАМК<sub>A</sub>Р и обнаружили, что боковая цепь Arg19' может быть захвачена водородными связями более короткой боковой цепью Ser15' (рис. 4, С). При этом Arg19' теряет способность образовывать водородные связи с остатками противоположной субъединицы.

Крио-ЭМ структуры 6X3V, 6X3T и 6X3W  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  ГАМК<sub>A</sub>Р в связанном с ЭТМ, ПФЛ и ФБЛ состоянии не выявили взаимодействие этих лигандов с остатком Arg19' с главной/(+) стороны межсубъединичного интерфейса [24]. Мы предполагаем, что эти лиганды, заходя в свой сайт связывания со стороны мембраны, а не поры, вытесняют боковую цепь Arg19' из интерфейса, подменяя ее собой. Так, ПФЛ и ФБЛ в сайте связывания сами образует водородную связь с атомом кислорода основной цепи остатка M1 (-27') с дополнительной/(-) стороны интерфейса.

Arg19' и Gln(-26') играют важную роль в стабилизации открытого состояния гомо-олигомерных ГлиР [88, 89]. Установлено, что наследственные мутации R19'Q, R19'L и Q(-26')E являются причиной такого неврологического заболевания, как гиперэксплексия, при котором повышенный рефлекс испуга проявляется совместно с усилением мышечного тонуса в ответ на внезапные внешние раздражители [90]. А. Vode и соавт. предположили, что мутации остатка Arg19' приводят к потере возможности образования водородных связей с Gln(-26') и, как следствие, к дестабилизации открытого состояния ГлиР [88].

Общие анестетики и барбитураты потенцируют ГлиР менее эффективно по сравнению с ГАМК<sub>A</sub>Р [60]. Основываясь на



**Рис. 5. Структурные детерминанты потенциации ГлиР.** А, В — ТМД  $\alpha 1$  ГлиР в открытом (3JAE) и закрытом (3JAD) состояниях. Показаны боковые цепи остатков R19' и Q(-26'). Структуры 3JAE и 3JAD показаны, как выложены в Protein Data Bank, без предварительной минимизации энергии. С—Е — вид из плоскости мембраны на трансмембранные  $\beta(+)/\alpha(-)$  (С),  $\alpha(+)/\beta(-)$  (D) and  $\beta(+)/\beta(-)$  (E) интерфейсы модели  $\alpha 1\beta$  ГлиР, построенной по гомологии со структурой 3JAE. Показаны участки M1–M3 спиралей и боковые цепи остатков, гомологичных участвующим в связывании МФК в  $\beta(+)/\alpha(-)$ -интерфейсе  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  ГАМК<sub>A</sub>Р. Водородные связи показаны красными пунктирными линиями. Отдельные субъединицы выделены сине-зеленым ( $\alpha 1$ ) и оранжевым ( $\beta$ ) цветами.

**Fig. 5. Structural determinants of GlyR potentiation.** A, B — TMD of  $\alpha 1$  GlyR in open (3JAE) and closed (3JAD) states. The images present residue side chains R19' and Q(-26'). 3JAE and 3JAD structures are shown as they are laid out in Protein Data Bank without preliminary energy minimization. C–E — view of the transmembrane  $\beta(+)/\alpha(-)$  (C),  $\alpha(+)/\beta(-)$  (D), and  $\beta(+)/\beta(-)$  (E) interfaces of the  $\alpha 1\beta$  GlyR model in the membrane plane that are homologous to the 3JAE structure. The figure presents the parts of the M1–M3 helices and the residue side chains that are homologous to those involved in MFA binding on the  $\beta(+)/\alpha(-)$  interface of  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  GABA<sub>A</sub>R. Hydrogen bonds are depicted as red dashed lines. Some subunits are highlighted in cyan ( $\alpha 1$ ) and orange ( $\beta$ ).

предложенном нами молекулярном механизме потенциации, мы проанализировали структуру межсубъединичных интерфейсов  $\alpha 1$  и  $\alpha 1\beta$  ГлиР. В  $\alpha\beta$  ГлиР (с соотношением субъединиц 2 : 3) существуют три типа межсубъединичных интерфейсов:  $\beta(+)/\alpha(-)$ ,  $\alpha(+)/\beta(-)$  и  $\beta(+)/\beta(-)$  [12].

Мы построили модель гетеро-олигомерного  $\alpha\beta$  ГлиР по гомологии со структурой ЗЖАЕ  $\alpha 1$  ГлиР. Интересно отметить, что  $\beta$ -субъединица ГлиР в области M2-сегмента имеет необычно низкую гомологию по отношению к другим субъединицам ГАМК<sub>A</sub>Р и ГлиР (рис. 1, С). В  $\beta(+)/\alpha(-)$ - и  $\beta(+)/\beta(-)$ -интерфейсах ГлиР в позициях 15' и 19'  $\beta$ -субъединицы с главной/(+) стороны интерфейса находятся Cys и Ala соответственно (рис. 5, С, Е). Боковая цепь Ala19' не может выполнять функцию стабилизации открытого состояния рецептора по принципу «нога в дверь». В  $\alpha(+)/\beta(-)$ -интерфейсе позицию 19'  $\alpha 1$ -субъединицы занимает Arg, однако в  $\beta$ -субъединице в позиции -26' находится Gly (рис. 5, D). Боковая цепь глицина, представленная одним атомом водорода, не может ограничивать подвижность боковой цепи аргинина, для которого оказывается энергетически более выгодным повернуть боковую цепь в сторону анион-проводящей поры.

Гомо-олигомерный  $\alpha 1-3$  ГлиР имеет 5 одинаковых  $\alpha(+)/\alpha(-)$ -интерфейсов, в которых в позициях 19' и -26' с (+)- и (-)-стороны интерфейса находятся Arg и Gln соответственно (рис. 1, С). Однако в позиции 15' находится Ser. Как мы показали выше, Ser может захватить боковую цепь Arg через образование водородных связей (рис. 5, F) и таким образом сделать потенцирующее действие положительных аллостерических модуляторов менее эффективным.

У  $\alpha\beta$  ГлиР отсутствуют структурные детерминанты, необходимые для потенциации через трансмембранные межсубъединичные интерфейсы. Однако проблема со стехиометрическим соотношением субъединиц в  $\alpha\beta$  ГлиР не разрешена окончательно. Ранее сообщалось о возможности сборки  $\alpha\beta$  ГлиР со стехиометрией субъединиц 3 : 2 [91, 92], также опубликована крио-ЭМ структура рецептора с соотношением субъединиц 4 : 1 [14]. В этом случае у ГлиР появляются один или несколько  $\alpha(+)/\alpha(-)$ -интерфейсов, через которые может осуществляться потенциация в соответствии с предложенным нами механизмом.

## Заключение

ГАМК<sub>A</sub>Р и ГлиР являются мишенью для различных групп препаратов, действующих как положительные или отрицательные аллостерические модуляторы. В настоящем обзоре на основе анализа собственных и литературных данных мы рассмотрели основные характеристики связывания и возможные механизмы действия НКА, общих анестетиков, барбитуратов и фенаматов, которые оказывают модулирующее действие через ТМД. В эти группы веществ входят клинически важные препараты. Более глубокое понимание структурных закономерностей и молекулярных механизмов взаимодействия этих агентов с ГАМК<sub>A</sub>Р и ГлиР будет способствовать разработке новых лекарств для лечения различных неврологических и психических заболеваний и минимизации их побочных эффектов.

## Список источников / References

- Webb T.I., Lynch J.W. Molecular pharmacology of the glycine receptor chloride channel. *Curr. Pharm. Des.* 2007; 13(23): 2350–2367. DOI: 10.2174/138161207781368693
- Braat S., Kooy R.F. The GABA<sub>A</sub> receptor as a therapeutic target for neurodevelopmental disorders. *Neuron.* 2015; 86(5): 1119–1130. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.03.042
- Sieghart W. Allosteric modulation of GABA<sub>A</sub> receptors via multiple drug-binding sites. *Adv. Pharmacol.* 2015; 72: 53–96. DOI: 10.1016/bs.apha.2014.10.002
- Olsen R.W. GABA<sub>A</sub> receptor: positive and negative allosteric modulators. *Neuropharmacology.* 2018; 136(Pt A): 10–22. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.036
- Hille B. Ionic channels of excitable membrane. 3 ed. Sunderland; 2001.
- Jones A.K., Sattelle D.B. The cys-loop ligand-gated ion channel gene superfamily of the red flour beetle, *Tribolium castaneum*. *BMC Genomics.* 2007; 8: 327. DOI: 10.1186/1471-2164-8-327
- Corringer P.J., Baaden M., Bocquet N. et al. Atomic structure and dynamics of pentameric ligand-gated ion channels: new insight from bacterial homologues. *J. Physiol.* 2010; 588(Pt 4): 565–572. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.183160
- Jaiteh M., Taly A., Henin J. Evolution of pentameric ligand-gated ion channels: pro-loop receptors. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0151934. DOI: 10.1371/journal.pone.0151934
- Hevers W., Luddens H. The diversity of GABA<sub>A</sub> receptors. Pharmacological and electrophysiological properties of GABA<sub>A</sub> channel subtypes. *Mol. Neurobiol.* 1998; 18(1): 35–86. DOI: 10.1007/BF02741459
- Sieghart W. Structure, pharmacology, and function of GABA<sub>A</sub> receptor subtypes. *Adv. Pharmacol.* 2006; 54: 231–263. DOI: 10.1016/s1054-3589(06)54010-4
- Aroeira R.I., Ribeiro J.A., Sebastiao A.M. et al. Age-related changes of glycine receptor at the rat hippocampus: from the embryo to the adult. *J. Neurochem.* 2011; 118(3): 339–353. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07197.x
- Dutertre S., Becker C.M., Betz H. Inhibitory glycine receptors: an update. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(48): 40216–40223. DOI: 10.1074/jbc.R112.408229
- Jonsson S., Morud J., Pickering C. et al. Changes in glycine receptor subunit expression in forebrain regions of the Wistar rat over development. *Brain Res.* 2012; 1446: 12–21. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.01.050
- Yu H., Bai X.C., Wang W. Characterization of the subunit composition and structure of adult human glycine receptors. *Neuron.* 2021; 109(17): 2707–2716 e2706. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.08.019
- Miller P.S., Smart T.G. Binding, activation and modulation of Cys-loop receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2010; 31(4): 161–174. DOI: 10.1016/j.tips.2009.12.005
- Sauguet L., Shahsavari A., Poitevin F. et al. Crystal structures of a pentameric ligand-gated ion channel provide a mechanism for activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(3): 966–971. DOI: 10.1073/pnas.1314997111
- Masiulis S., Desai R., Uchanski T. et al. GABA<sub>A</sub> receptor signalling mechanisms revealed by structural pharmacology. *Nature.* 2019; 565(7740): 454–459. DOI: 10.1038/s41586-018-0832-5
- Breitinger U., Breitinger H.G. Modulators of the inhibitory glycine receptor. *ACS Chem. Neurosci.* 2020. 11(12): 1706–1725. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00054
- Kim J.J., Hibbs R.E. Direct structural insights into GABA<sub>A</sub> receptor pharmacology. *Trends Biochem. Sci.* 2021. 46(6): 502–517. DOI: 10.1016/j.tibs.2021.01.011
- Miller P.S., Aricescu A.R. Crystal structure of a human GABA<sub>A</sub> receptor. *Nature.* 2014; 512(7514): 270–275. DOI: 10.1038/nature13293
- Du J., Lu W., Wu S. et al. Glycine receptor mechanism elucidated by electron cryo-microscopy. *Nature.* 2015; 526(7572): 224–229. DOI: 10.1038/nature14853
- Huang X., Chen H., Michelsen K. et al. Crystal structure of human glycine receptor- $\alpha 3$  bound to antagonist strychnine. *Nature.* 2015; 526(7572): 277–280. DOI: 10.1038/nature14972
- Laverty D., Desai R., Uchanski T. et al. Cryo-EM structure of the human  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  GABA<sub>A</sub> receptor in a lipid bilayer. *Nature.* 2019; 565(7740): 516–520. DOI: 10.1038/s41586-018-0833-4
- Kim J. J., Gharpure A., Teng J. et al. Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines. *Nature.* 2020; 585(7824): 303–308. DOI: 10.1038/s41586-020-2654-5
- Rossokhin A.V., Zhorov B.S. Side chain flexibility and the pore dimensions in the GABA<sub>A</sub> receptor. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2016; 30(7): 559–567. DOI: 10.1007/s10822-016-9929-9
- Rossokhin A.V. Homology modeling of the transmembrane domain of the GABA<sub>A</sub> receptor. *Biophysics.* 2017; 62(5): 708–716. DOI: 10.1134/s0006350917050190

27. Miller C. Genetic manipulation of ion channels: a new approach to structure and mechanism. *Neuron*. 1989; 2(3): 1195–1205.  
DOI: 10.1016/0896-6273(89)90304-8
28. Gielen M., Corringer P.J. The dual-gate model for pentameric ligand-gated ion channels activation and desensitization. *J. Physiol.* 2018; 596(10): 1873–1902.  
DOI: 10.1113/JP275100
29. Chovancova E., Pavelka A., Benes P. et al. CAVER 3.0: a tool for the analysis of transport pathways in dynamic protein structures. *PLoS Comput. Biol.* 2012; 8(10): e1002708.  
DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002708
30. Hilf R. J., Dutzler R. X-ray structure of a prokaryotic pentameric ligand-gated ion channel. *Nature*. 2008; 452(7185): 375–379.  
DOI: 10.1038/nature06717
31. Bocquet N., Nury H., Baaden M. et al. X-ray structure of a pentameric ligand-gated ion channel in an apparently open conformation. *Nature*. 2009; 457(7225): 111–114.  
DOI: 10.1038/nature07462
32. Hibbs R.E., Gouaux E. Principles of activation and permeation in an anion-selective Cys-loop receptor. *Nature*. 2011; 474(7349): 54–60.  
DOI: 10.1038/nature10139
33. Shannon R.D. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Crystallographica Section A*. 1976; 32(5): 751–767.  
DOI: 10.1107/s0567739476001551
34. Lang P.F., Smith B.C. Ionic radii for Group 1 and Group 2 halide, hydride, fluoride, oxide, sulfide, selenide and telluride crystals. *Dalton Trans.* 2010; 39(33): 7786–7791.  
DOI: 10.1039/c0dt00401d
35. Conway D.E. Ionic hydration in chemistry and biophysics. New York; 1981.
36. Michalowski M.A., Kraszewski S., Mozryms J.W. Binding site opening by loop C shift and chloride ion-pore interaction in the GABA<sub>A</sub> receptor model. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2017; 19(21): 13664–13678.  
DOI: 10.1039/c7cp00582b
37. Yang Z., Cromer B.A., Harvey R.J. et al. A proposed structural basis for picrotoxin and picrotin binding in the glycine receptor pore. *J. Neurochem.* 2007; 103(2): 580–589.  
DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.04850.x
38. Wang D.S., Mangin J.M., Moonen G. et al. Mechanisms for picrotoxin block of alpha2 homomeric glycine receptors. *J. Biol. Chem.* 2006; 281(7): 3841–3855.  
DOI: 10.1074/jbc.M511022200
39. Bali M., Akabas M.H. The location of a closed channel gate in the GABA<sub>A</sub> receptor channel. *J. Gen. Physiol.* 2007; 129(2): 145–159.  
DOI: 10.1085/jgp.200609639
40. Chang Y., Weiss D.S. Site-specific fluorescence reveals distinct structural changes with GABA receptor activation and antagonism. *Nat. Neurosci.* 2002; 5(11): 1163–1168.  
DOI: 10.1038/nn926
41. Goutman J.D., Calvo D.J. Studies on the mechanisms of action of picrotoxin, quercetin and pregnanolone at the GABA rho 1 receptor. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 141(4): 717–727.  
DOI: 10.1038/sj.bjp.0705657
42. Xu M., Covey D.F., Akabas M.H. Interaction of picrotoxin with GABA<sub>A</sub> receptor channel-lining residues probed in cysteine mutants. *Biophys. J.* 1995; 69(5): 1858–1867.  
DOI: 10.1016/s0006-3495(95)80056-1
43. Chen L., Durkin K.A., Casida J.E. Structural model for gamma-aminobutyric acid receptor noncompetitive antagonist binding: widely diverse structures fit the same site. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103(13): 5185–5190.  
DOI: 10.1073/pnas.0600370103
44. Sedelnikova A., Erkkila B.E., Harris H. et al. Stoichiometry of a pore mutation that abolishes picrotoxin-mediated antagonism of the GABA<sub>A</sub> receptor. *J. Physiol.* 2006; 577(2): 569–577.  
DOI: 10.1113/jphysiol.2006.120287
45. Zhorov B.S., Bregestovski P.D. Chloride channels of glycine and GABA receptors with blockers: Monte Carlo minimization and structure-activity relationships. *Biophys. J.* 2000; 78(4): 1786–1803.  
DOI: 10.1016/s0006-3495(00)76729-4
46. Erkkila B.E., Sedelnikova A.V., Weiss D.S. Stoichiometric pore mutations of the GABA<sub>A</sub> reveal a pattern of hydrogen bonding with picrotoxin. *Biophys. J.* 2008; 94(11): 4299–4306.  
DOI: 10.1529/biophysj.107.118455
47. Tokutomi N., Agopyan N., Akaie N. Penicillin-induced potentiation of glycine receptor-operated chloride current in rat ventro-medial hypothalamic neurones. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 106(1): 73–78.  
DOI: 10.1111/j.1476-5381.1992.tb14295.x
48. Kumamoto E., Murata Y. Action of furosemide on GABA- and glycine currents in rat septal cholinergic neurons in culture. *Brain Res.* 1997; 776: 246–249.  
DOI: 10.1016/s0006-8993(97)01083-4
49. Kolbaev S.N., Sharonova I.N., Vorobjev V.S. et al. Mechanisms of GABA<sub>A</sub> receptor blockade by millimolar concentrations of furosemide in isolated rat Purkinje cells. *Neuropharmacology*. 2002; 42(7): 913–921.  
DOI: 10.1016/s0028-3908(02)00042-4
50. Rossokhin A.V., Sharonova I.N., Bukanova J.V. et al. Block of GABA receptor ion channel by penicillin: Electrophysiological and modeling insights toward the mechanism. *Mol. Cell Neurosci.* 2014; 63: 72–82.  
DOI: 10.1016/j.mcn.2014.10.001
51. Curtis D.R., Game C.J., Johnston G.A. et al. Convulsive action of penicillin. *Brain Res.* 1972; 43(1): 242–245.  
DOI: 10.1016/0006-8993(72)90288-0
52. Chow K.M., Hui A.C., Szeto C.C. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005; 24(10): 649–653.  
DOI: 10.1007/s10096-005-0021-y
53. Neher E., Steinbach J.H. Local anaesthetics transiently block currents through single acetylcholine-receptor channels. *J. Physiol.* 1978; 277: 153–176.  
DOI: 10.1113/jphysiol.1978.sp012267
54. Vorobjev V.S., Sharonova I.N. Tetrahydroaminoacridine blocks and prolongs NMDA receptor-mediated responses in a voltage-dependent manner. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 253(1–2): 1–8.  
DOI: 10.1016/0014-2999(94)90750-1
55. Li Z., Scheraga H.A. Monte Carlo-minimization approach to the multiple-minima problem in protein folding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1987; 84(19): 6611–6615.  
DOI: 10.1073/pnas.84.19.6611
56. Rossokhin A., Teodorescu G., Grissmer S. et al. Interaction of d-tubocurarine with potassium channels: molecular modeling and ligand binding. *Mol. Pharmacol.* 2006; 69(4): 1356–1365.  
DOI: 10.1124/mol.105.017970
57. Rossokhin A., Dreker T., Grissmer S. et al. Why does the inner-helix mutation A413C double the stoichiometry of Kv1.3 channel block by emopamil but not by verapamil? *Mol. Pharmacol.* 2011; 79(4): 681–691.  
DOI: 10.1124/mol.110.068031
58. Franks N.P. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147 Suppl 1: S72–S81.  
DOI: 10.1038/sj.bjp.0706441
59. Loscher W., Rogawski M.A. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. *Epilepsia*. 2012; 53 Suppl 8: 12–25.  
DOI: 10.1111/epi.12025
60. Pistis M., Bellelli D., Peters J.A. et al. The interaction of general anaesthetics with recombinant GABA<sub>A</sub> and glycine receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes: a comparative study. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 122(8): 1707–1719.  
DOI: 10.1038/sj.bjp.0701563
61. Germann A.L., Shin D.J., Manion B.D. et al. Activation and modulation of recombinant glycine and GABA<sub>A</sub> receptors by 4-halogenated analogues of propofol. *Br. J. Pharmacol.* 2016; 173(21): 3110–3120.  
DOI: 10.1111/bph.13566
62. Frolich M., Lachinsky N., Moolenaar A.J. The influence of combined cyproterone acetate-ethinyl oestradiol therapy on serum levels of dehydroepiandrosterone, androstenedione, and testosterone in hirsute women. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. 1977; 84(2): 333–342.  
DOI: 10.1530/acta.0.0840333
63. Woodward R.M., Polenzani L., Milei R. Effects of fenamates and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on rat brain GABA<sub>A</sub> receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 268(2): 806–817.
64. Zhang Z.X., Lü H., Dong X.P. et al. Kinetics of etomidate actions on GABA<sub>A</sub> receptors in the rat spinal dorsal horn neurons. *Brain Res.* 2002; 953(1–2): 93–100.  
DOI: 10.1016/s0006-8993(02)03274-2
65. Halliwell R.F., Thomas P., Patten D. et al. Subunit-selective modulation of GABA<sub>A</sub> receptors by the non-steroidal anti-inflammatory agent, mefenamic acid. *Eur. J. Neurosci.* 1999; 11(8): 2897–2905.  
DOI: 10.1046/j.1460-9568.1999.00709.x
66. Sharonova I.N., Dvorzhak A.Y. Blockade of GABA<sub>A</sub> receptor channels by niflumic acid prevents agonist dissociation. *Biochemistry (Moscow) Suppl. Ser. A: Membrane and Cell Biol.* 2013; 7(1): 37–44.  
DOI: 10.1134/s1990747812050169
67. Rossokhin A.V., Sharonova I.N., Dvorzhak A. et al. The mechanisms of potentiation and inhibition of GABA<sub>A</sub> receptors by non-steroidal anti-inflammatory drugs, mefenamic and niflumic acids. *Neuropharmacology*. 2019; 160: 107795.  
DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107795
68. Coyne L., Su J., Patten D. et al. Characterization of the interaction between fenamates and hippocampal neuron GABA<sub>A</sub> receptors. *Neurochem. Int.* 2007; 51(6–7): 440–446.  
DOI: 10.1016/j.neuint.2007.04.017
69. Maleeva G., Peiretti F., Zhorov B.S. et al. Voltage-dependent inhibition of glycine receptor channels by niflumic acid. *Front. Mol. Neurosci.* 2017; 10: 125.  
DOI: 10.3389/fnmol.2017.00125
70. Eaton M.M., Germann A.L., Arora R. et al. Multiple non-equivalent interfaces mediate direct activation of GABA<sub>A</sub> receptors by propofol. *Curr. Neuropharmacol.* 2016; 14(7): 772–780.  
DOI: 10.2174/1570159x14666160202121319
71. Stewart D.S., Hotta M., Li G.D. et al. Cysteine substitutions define etomidate binding and gating linkages in the alpha-M1 domain of gamma-aminobutyric acid type A (GABA<sub>A</sub>) receptors. *J. Biol. Chem.* 2013; 288(42): 30373–30386.  
DOI: 10.1074/jbc.M113.494583

72. Orser B.A., Wang L.Y., Pennefather P.S. et al. Propofol modulates activation and desensitization of GABA<sub>A</sub> receptors in cultured murine hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 1994; 14(12): 7747–7760.
73. Lu H., Xu T.L. The general anesthetic pentobarbital slows desensitization and deactivation of the glycine receptor in the rat spinal dorsal horn neurons. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(44): 41369–41378. DOI: 10.1074/jbc.M206768200
74. Mathers D.A., Wan X., Puil E. Barbiturate activation and modulation of GABA<sub>A</sub> receptors in neocortex. *Neuropharmacology.* 2007; 52(4): 1160–1168. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2006.12.004
75. Wakita M., Kotani N., Akaike N. Effects of propofol on glycinergic neurotransmission in a single spinal nerve synapse preparation. *Brain Res.* 2016; 1631: 147–156. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.11.030
76. Parker I., Gundersen C.B., Mileti R. Actions of pentobarbital on rat brain receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *J. Neurosci.* 1986; 6(8): 2290–2297. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.06-08-02290.1986
77. Yang J., Uchida I. Mechanisms of etomidate potentiation of GABA<sub>A</sub> receptor-gated currents in cultured postnatal hippocampal neurons. *Neuroscience.* 1996; 73(1): 69–78. DOI: 10.1016/0306-4522(96)00018-8
78. Kitamura A., Sato R., Marszalek W. et al. Halothane and propofol modulation of gamma-aminobutyric acid A receptor single-channel currents. *Anesth. Analg.* 2004; 99(2): 409–415. DOI: 10.1213/01.ANE.0000131969.46439.71
79. Dvorzhak A.Y. Effects of fenamate on inhibitory postsynaptic currents in Purkinje's cells. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2008; 145(5): 564–568. DOI: 10.1007/s10517-008-0144-0
80. Belelli D., Lambert J.J., Peters J.A. et al. The interaction of the general anesthetic etomidate with the gamma-aminobutyric acid type A receptor is influenced by a single amino acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997; 94: 11031–11036. DOI: 10.1073/pnas.94.20.11031
81. Smith A.J., Oxley B., Malpas S. et al. Compounds exhibiting selective efficacy for different beta subunits of human recombinant gamma-aminobutyric acid A receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 311(2): 601–609. DOI: 10.1124/jpet.104.070342
82. Li G.D., Chiara D.C., Sawyer G.W. et al. Identification of a GABA<sub>A</sub> receptor anesthetic binding site at subunit interfaces by photolabeling with an etomidate analog. *J. Neurosci.* 2006; 26(45): 11599–11605. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3467-06.2006
83. Krasowska M.D., Nishikawa K., Nikolaeava N. et al. Methionine 286 in transmembrane domain 3 of the GABA<sub>A</sub> receptor  $\beta$  subunit controls a binding cavity for propofol and other alkylphenol general anesthetics. *Neuropharmacology.* 2001; 41(8): 952–964. DOI: 10.1016/S0028-3908(01)00141-1
84. Bali M., Akabas M.H. Defining the propofol binding site location on the GABA<sub>A</sub> receptor. *Mol. Pharmacol.* 2004; 65(1): 68–76. DOI: 10.1124/mol.65.1.68
85. Laurie D.J., Seeburg P.H., Wisden W. The distribution of 13 GABA<sub>A</sub> receptor subunit mRNAs in the rat brain. II. Olfactory bulb and cerebellum. *J. Neurosci.* 1992; 12(3): 1063–1076. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.12-03-01063.1992
86. Rossokhin A. The general anesthetic etomidate and fenamate mefenamic acid oppositely affect GABA<sub>A</sub> and GlyR: a structural explanation. *Eur. Biophys. J.* 2020; 49(7): 591–607. DOI: 10.1007/s00249-020-01464-7
87. Rossokhin A.V., Sharonova I.N. Structural pharmacology of GABA<sub>A</sub> receptors. *Ann. Clin. Exp. Neurol.* 2021; 15(4): 44–53. DOI: 10.54101/acen.2021.4.5
88. Bode A., Lynch J.W. Analysis of hyperekplexia mutations identifies transmembrane domain rearrangements that mediate glycine receptor activation. *J. Biol. Chem.* 2013; 288(47): 33760–33771. DOI: 10.1074/jbc.M113.513804
89. Scott S., Lynch J.W., Keramidis A. Correlating structural and energetic changes in glycine receptor activation. *J. Biol. Chem.* 2015; 290(9): 5621–5634. DOI: 10.1074/jbc.M114.616573
90. Bode A., Lynch J.W. The impact of human hyperekplexia mutations on glycine receptor structure and function. *Mol. Brain.* 2014; 7: 2. DOI: 10.1186/1756-6606-7-2
91. Durisic N., Godin A.G., Wever C.M. et al. Stoichiometry of the human glycine receptor revealed by direct subunit counting. *J. Neurosci.* 2012; 32(37): 12915–12920. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2050-12.2012
92. Low S.E., Ito D., Hirata H. Characterization of the zebrafish glycine receptor family reveals insights into glycine receptor structure function and stoichiometry. *Front. Mol. Neurosci.* 2018; 11: 286. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00286

## Информация об авторах

Россохин Алексей Владимирович — к.ф.-м.н., в.н.с. лаб. функциональной синнаптологии Института мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7024-7461>

## Information about the authors

Alexey V. Rossokhin — Cand. Sci. (Phys.-Math.), leading researcher, Laboratory of functional synaptology, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7024-7461>



# Мультисистемная атрофия: методы диагностики и биомаркеры

М.Н. Андреев, Е.Ю. Федотова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Аннотация

Мультисистемная атрофия — нейродегенеративное заболевание из группы синуклеинопатий, характеризующееся выраженной недостаточностью вегетативной нервной системы в сочетании с синдромом паркинсонизма и мозжечковыми нарушениями. Диагностические критерии заболевания, изменяемые в настоящее время, обновлены в 2022 г. Для диагностики мультисистемной атрофии в основном применяются клинический и нейровизуализационный методы, однако спектр диагностических вмешательств в последнее время расширяется, активно исследуются новые кандидаты на роль биомаркеров заболевания.

В обзоре проанализированы клиническая картина и диагностические критерии заболевания, описаны визуализационные методы диагностики синуклеинопатий, а также известные лабораторные маркеры мультисистемной атрофии.

**Ключевые слова:** синуклеинопатия; мультисистемная атрофия; паркинсонизм; биомаркеры; диагностика

**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: max\_andreev@mail.ru. Андреев М.Н.

**Для цитирования:** Андреев М.Н., Федотова Е.Ю. Мультисистемная атрофия: методы диагностики и биомаркеры. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(4): 54–61.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.7>

Поступила 08.09.2021 / Принята в печать 10.10.2022 / Опубликовано 25.12.2022

# Multiple system atrophy: diagnostic methods and biomarkers

Maksim N. Andreev, Ekaterina Yu. Fedotova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

Multiple system atrophy (MSA) is a neurodegenerative disease belonging to a group of synucleinopathies and characterized by significant autonomic failure, parkinsonian syndrome, and cerebellar signs. Diagnostic criteria used currently were updated in 2022. While the clinical method and neuroimaging are typically diagnostic in MSA, new modalities are currently emerging. Novel candidate biomarkers are being intensively and thoroughly studied. The review analyzes the clinical picture and diagnostic criteria of the disease, describes imaging methods for diagnosing synucleinopathies, as well as known laboratory markers of multiple system atrophy.

**Keywords:** multiple system atrophy, parkinsonism, biomarkers, diagnosis

**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: max\_andreev@mail.ru. Andreev M.N.

**For citation:** Andreev M.N., Fedotova E.Yu. Multiple system atrophy: diagnostic methods and biomarkers. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(4): 54–61. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.7>

Received 08.09.2021 / Accepted 10.10.2022 / Published 25.12.2022

Мультисистемная атрофия (МСА) — тяжёлое нейродегенеративное заболевание, которое с молекулярной точки зрения относится к группе синуклеинопатий [1, 2]. Средний возраст дебюта МСА составляет 55–60 лет, продолжительность жизни после возникновения двигательных нарушений — около 9–10 лет [1, 3, 4].

Основным морфологическим субстратом при МСА являются глиальные цитоплазматические включения патологической изоформы белка  $\alpha$ -синуклеина — так называемые тельца Паппа–Лантоса. При других распространённых вариантах синуклеинопатий — болезни Паркинсона (БП) и деменции с тельцами Леви — накопление  $\alpha$ -синуклеина происходит в нейронах в виде первичных агрегатов и более сложно организованных телец Леви [2, 5, 6].

Отличительным клиническим признаком МСА является раннее развитие выраженной вегетативной (автономной) недостаточности, заключающейся, согласно действующим диагностическим критериям, в нарушении функции тазовых органов либо ортостатической гипотензии (ОГ). Две основные группы двигательных нарушений при МСА — это синдром паркинсонизма и мозжечковая атаксия; по преобладанию какого-либо из этих синдромов заболевание дифференцируется на 2 подтипа: мозжечковый (МСА-М) или паркинсонический (МСА-П).

### Клиническая картина

Исходя из основных проявлений МСА (вегетативной недостаточности, паркинсонизма и мозжечковой атаксии), в процессе осмотра требуют особого внимания оценка мышечного тонуса, подвижности, координации и ходьбы, глазодвигательных функций; обязательно являются киноортостатическая проба и оценка функции тазовых органов. Действующие диагностические критерии заболевания представлены в табл. 1 [7].

Для повышения точности данных критериев проверяют наличие следующих двигательных (моторных) и немоторных поддерживающих признаков:

- быстрое прогрессирование заболевания в течение 3 лет от дебюта двигательной симптоматики;
- умеренная либо тяжёлая постуральная неустойчивость в течение 3 лет от дебюта двигательной симптоматики;
- краниоцервикальная дискинезия при отсутствии дискинезий конечностей на фоне приёма препаратов леводопы;
- грубые нарушения речи либо дисфагия в течение 3 лет от дебюта двигательной симптоматики;
- наличие патологического рефлекса Бабинского, не объяснимого иными причинами;
- наличие миоклонического постурального или кинетического тремора (полиминимиоклонуса);
- постуральные нарушения (камптокормия, антероколлиз);
- стридор;
- инспираторные вздохи;
- холодные на ощупь и изменённой окраски (цианотичные) конечности;
- эректильная дисфункция у мужчин младше 60 лет (только для клинически вероятной МСА);
- патологический смех или плач.

При нейровизуализации для МСА характерны следующие признаки: оливопонтocerebellарная атрофия (атрофия моста, мозжечка, средних мозжечковых ножек, симпто-

мы «креста» и гиперинтенсивность средних мозжечковых ножек), а также изменения со стороны базальных ядер (атрофия скорлупы, её гиперинтенсивность, чаще дорсолатеральных отделов, — симптом «putaminal rim»). Важно отметить, что при МСА-П возможно наличие атрофии стволовых структур, а при МСА-М — изменения в базальных ядрах.

К критериям исключения относятся:

- выраженный и стойкий положительный эффект дофаминергической терапии;
- наличие не объяснимой иными причинами (например, травмы, воспалительные заболевания слизистой носа, последствия коронавирусной инфекции) аносмии (для исключения БП);
- флуктуирующие нарушения со стороны высших корковых функций (внимания, сознания), а также раннее нарушение зрительно-пространственных функций;
- рецидивирующие и не связанные с приёмом препаратов зрительные галлюцинации в течение 3 лет с дебюта заболевания;
- деменция согласно критериям DSM-V в течение 3 лет с дебюта заболевания (для исключения деменции с тельцами Леви);
- парез взора вниз или замедление вертикальных саккад (для исключения прогрессирующего надъядерного паралича);
- наличие признаков на магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющих заподозрить иной диагноз (например, прогрессирующий надъядерный паралич, рассеянный склероз и др.);
- наличие альтернативного заболевания, способного объяснить симптоматику пациента [7].

Согласно многочисленным исследованиям, практически у всех пациентов с МСА присутствуют проявления паркинсонизма, независимо от конкретного подтипа заболевания. Ключевыми особенностями данного синдрома при МСА являются относительная симметричность, преобладание акинетико-ригидного синдрома, ранние изменения голоса, высокий риск падений. Несмотря на распространённую точку зрения о леводопа-резистентности при атипичном паркинсонизме, у пациентов с МСА ответ на приём леводопы может быть удовлетворительным, однако в течение 3 лет от дебюта моторной стадии болезни эффективность терапии снижается. Любопытно, что в случае эффективности леводопы могут развиваться дискинезии, вовлекающие краниоцервикальную мускулатуру [8]. У пациентов с МСА также может наблюдаться феномен «стриарной стопы» [4].

Мозжечковая атаксия при МСА представлена в основном динамической атаксией и глазодвигательными нарушениями («квадратные» осцилляции глазных яблок, гипометрия саккад). У половины пациентов (чаще при МСА-М) также имеется пирамидная недостаточность, что затрудняет дифференциальную диагностику со спиноцереbellарными атаксиями [45].

### Оценка немоторных нарушений

В первую очередь при подозрении на МСА для постановки диагноза требуется объективное подтверждение наличия у пациента вегетативной недостаточности. Наиболее распространённым немоторным симптомом является ОГ. В её основе лежат дегенеративные изменения преганглионар-

Таблица 1. Диагностические критерии МСА (International Parkinson and Movement Disorder Society, 2022 г.)

Table 1. MSA diagnostic criteria (International Parkinson and Movement Disorder Society 2022)

Критерий Criterion	Клинически достоверная МСА Clinically definite MSA	Клинически вероятная МСА Clinically probable MSA
Общая характеристика General description	Спорадическое прогрессирующее заболевание с дебютом в возрасте старше 30 лет Sporadically progressing condition with the onset after the age of 30	
Ключевые синдромы Key syndromes	<p>Автономная дисфункция (как минимум, 1 симптом из нижеперечисленных):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нарушение мочеиспускания с объёмом остаточной мочи свыше 100 мл, не объяснимое иными причинами;</li> <li>• недержание мочи, не объясняемое иными причинами;</li> <li>• нейрогенная ОГ, а именно: снижение САД/ДАД более чем на 20/10 мм рт. ст. через 3 мин при проведении клиноортостатической пробы;</li> </ul> <p>а также один из нижеперечисленных синдромов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• паркинсонизм со слабым ответом на препараты леводопы;</li> <li>• мозжечковая атаксия (как минимум 2 из нижеперечисленных симптомов):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- атактическая походка;</li> <li>- атаксия при координаторных пробах;</li> <li>- мозжечковая дизартрия;</li> <li>- глазовдвигательные нарушения</li> </ul> </li> </ul> <p>Autonomous dysfunction (at least 1 of the following symptoms):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unexplained voiding dysfunction with post-void residual (PVR) volume over 100 mL;</li> <li>• unexplained urine incontinence;</li> <li>• neurogenic orthostatic hypotension, i.e. SBP/DBP drop over 20/10 mm Hg in 3 min after the clinical postural test;</li> </ul> <p>and one of the following syndromes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• parkinsonism with a poor levodopa response;</li> <li>• cerebellar ataxia (at least 2 of the following symptoms):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ataxic gait;</li> <li>- ataxia in coordination tests;</li> <li>- cerebellar dysarthria;</li> <li>- abnormal eye movements</li> </ul> </li> </ul>	<p>Как минимум 2 из нижеперечисленных синдромов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• автономная дисфункция, а именно (как минимум один из нижеперечисленных симптомов):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- наличие остаточной мочи, не объясняемое иными причинами;</li> <li>- недержание мочи, не объясняемое иными причинами;</li> </ul> </li> <li>• нейрогенная ОГ, а именно: снижение САД/ДАД более чем на 20/10 мм рт. ст. через 10 мин при проведении клиноортостатической пробы;</li> <li>• синдром паркинсонизма;</li> <li>• мозжечковая атаксия (как минимум 1 из нижеперечисленных симптомов):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- атактическая походка, атаксия при координаторных пробах;</li> <li>- мозжечковая дизартрия;</li> <li>- глазовдвигательные нарушения)</li> </ul> </li> </ul> <p>At least 2 of the following syndromes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• autonomous dysfunction (at least one of the following symptoms):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- unexplained PVR urine;</li> <li>- unexplained urine incontinence;</li> </ul> </li> <li>• neurogenic orthostatic hypotension, i.e. SBP/DBP drop over 20/10 mm Hg in 10 min after the clinical postural test;</li> <li>• parkinsonian syndrome;</li> <li>• cerebellar ataxia (at least 1 of the following symptoms):               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ataxic gait, ataxia in coordination tests;</li> <li>- cerebellar dysarthria;</li> <li>- abnormal eye movements)</li> </ul> </li> </ul>
Поддерживающие признаки Additional signs	Как минимум 2 At least 2	Как минимум 1 At least 1
МРТ-признаки MRI signs	Как минимум 1 At least 1	Не требуется Not required
Критерии исключения Exclusion criteria	Отсутствуют None	Отсутствуют None

**Примечание.** САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление.

**Note.** SBP/DBP — systolic blood pressure/diastolic blood pressure.

ных нейронов в центральной нервной системе и, как следствие, нарушение активации постганглионарных симпатических нейронов при вставании и компенсаторная реакция сосудистой стенки и сердца. Если в норме при подъёме в вертикальное положение в кровь выбрасывается норадреналин, то при МСА этот процесс нарушается, вследствие чего не происходит адекватного симпатического ответа и резко снижается артериальное давление (АД). Кроме того, нарушается работа сердца: не происходит адекватного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), соразмерного снижению АД.

Согласно рекомендациям Американской академии неврологии и Американского общества по изучению вегетативной (автономной) нервной системы, критериями ОГ являются стойкое понижение систолического АД (САД) на 20 мм рт. ст. и более и/или стойкое понижение диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. и более в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение [9]. Следует отметить, что в диагностических критериях МСА критерием ОГ принято изменение САД на 30 мм рт. ст. и более и ДАД на 15 мм рт. ст. и более. В то же время отмечается, что 3-минутного интервала не всегда достаточно для уверенной

диагностики ОГ, связанной с синуклеинопатиями, и предлагается у таких пациентов измерять АД с 10-минутным интервалом [10].

Для диагностики ортостатических нарушений, кроме классической клиноортостатической пробы, применяется батарея тестов D. Ewing, первоначально разработанная для оценки автономной дисфункции при диабетической полинейропатии. Батарея состоит из следующих тестов:

- 1) приём Вальсальвы — после фоновой пробы обследуемый в горизонтальном положении делает вдох и в течение 15 с выдыхает воздух через узкое отверстие в мундштуке, увеличивая и поддерживая внутрилёгочное давление на уровне 40 мм рт. ст. по данным манометра и с последующей фиксацией отношения самого длинного интервала R–R на электрокардиограмме после приёма к самому короткому интервалу R–R во время приёма (индекс Вальсальвы);
- 2) ортостатическая проба с оценкой индекса «30 : 15» (отношение максимального значения интервала R–R (обычно в районе 30-го удара от начала вставания) к самому короткому интервалу R–R, который соответствует 15-му удару), а также АД;
- 3) проба с глубоким дыханием с оценкой отношения максимального ЧСС во время одного дыхательного цикла к минимальному ЧСС;
- 4) проба с изометрической нагрузкой с сжатием динамометра с силой 30% от максимального усилия сжатия в течение 5 мин и оценкой прироста ДАД.

Во время выполнения проб фиксируется ЧСС и АД, позволяя таким образом оценить реактивность вегетативной нервной системы. Результаты сравнивают с таблицей индексов, при наличии отклонения от нормы засчитывают 1 балл [11]. Патологическим результатом считается результат более 2 баллов. Указанные тесты имеют весьма высокую специфичность и чувствительность в ранней диагностике ортостатических нарушений [12, 13].

При нейрогенной ОГ также присутствует артериальная гипертензия в положении лёжа, что обусловлено денервационной гиперчувствительностью [14]. При проведении суточного мониторинга АД у пациентов с МСА фиксируется ночная артериальная гипертензия. Проведение суточного мониторинга АД полезно для фиксации эпизодов падения давления, например, постприандиальной гипотензии [1].

Большинство пациентов с МСА предъявляют жалобы на уменьшение потоотделения вплоть до ангидроза. Традиционно считается, что морфологический субстрат данного симптома локализуется на преганглионарном уровне, в то время как при БП указанный симптом выражен меньше и имеет постганглионарную природу. Для оценки судомоторной функции используются два основных метода. Первый — это тест терморегуляции и потоотделения, порядок проведения которого схож с пробой Минора, или йодо-крахмальный тест — нанесение на кожу раствора йода с последующим нанесением крахмала; участки с сохранённым потоотделением окрашиваются в фиолетово-чёрный цвет. Второй метод — количественное тестирование судомоторного аксонного рефлекса — оценивает целостность аксона постганглионарного симпатического нейрона (локальная стимуляция ацетилхолином постганглионарных судомоторных немиелинизированных волокон на нескольких

участках кожи с последующей оценкой объёма потоотделения). Комплексное исследование судомоторной функции с использованием данных методов может помочь в топической диагностике и дифференциации БП и МСА [15, 16].

Для объективной оценки дисфункции симпатической вегетативной нервной системы информативна также оценка кожных симпатических вызванных потенциалов. По данным различных авторов, при МСА и БП значительно увеличена латентность ответов и снижена их амплитуда. Ценность метода для дифференциальной диагностики этих состояний не вполне очевидна и нуждается в тщательной оценке, однако имеется выраженная корреляция между латентностью ответа и длительностью заболевания [17, 18].

Проблемы с мочеиспусканием, которые также служат диагностическим критерием МСА, чаще всего представлены чувством неполного опорожнения мочевого пузыря (в 74% случаев) и недержанием мочи (63%) [4]. В отличие от БП, клинически значимые нарушения мочеиспускания появляются раньше: в среднем в первые 2 года. Характерными явлениями при МСА являются недостаточная активность детрузора, увеличенный объём остаточной мочи и снижение скорости потока при урофлуометрии, в то время как при БП наблюдается гиперактивность детрузора [19–21]. Индекс сократимости мочевого пузыря был предложен T. Xing и соавт. как прогностический маркер для пациентов с МСА [21]. В исследовании K. Hahn и соавт. показано, что наличие остаточного объёма мочи более 100 мл чаще наблюдается при МСА, чем при БП, что может служить ценным дифференциально-диагностическим признаком [22].

Наличие ольфакторных нарушений на ранних стадиях заболевания может использоваться в дифференциальной диагностике БП и МСА. На данный момент существует несколько разновидностей стандартизированных ольфакторных тестов, наиболее распространённые из них — UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test), BSIT (Brief Smell Identification Test) и Sniffin' Sticks. При МСА имеет место вовлечение обонятельных структур, но эти нарушения выражены в значительно меньшей степени, чем при БП [2], поэтому при проведении дифференциальной диагностики между БП и МСА сохранная функция обоняния свидетельствует, наиболее вероятно, в пользу МСА [23, 24].

Нарушения сна, в особенности его фазы с быстрыми движениями глаз, неспецифичны и присутствуют при многих нейродегенеративных заболеваниях. Для диагностики нарушений сна чаще всего применяется полисомнография. Также хорошо зарекомендовали себя опросники, в том числе опросник RBDSQ и его краткая версия RBD1Q [25].

Часто при МСА встречаются синдромы центрального и обструктивного апноэ сна, а также феномен инспираторного стридора: сдавленный, высокочастотный звук при вдохе, обычно во сне, обусловленный сужением просвета гортани [26]. Наличие стридора уже на ранних стадиях заболевания ассоциировано с меньшей продолжительностью жизни [4]. Практически у всех пациентов с МСА при видеоларингоскопическом исследовании обнаруживаются нарушения подвижности голосовых связок и черпаловидного хряща, что было предложено в качестве раннего диагностического признака данного заболевания [27, 28].

## Визуализационные методы

К наиболее значимым визуализационным методам диагностики МСА относят МРТ, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) [7, 29]. Все они нашли отражение в диагностических критериях МСА.

Поскольку в настоящее время МРТ является доступным и информативным методом исследований, его применение требуется во всех случаях при подозрении на МСА. В отличие от БП у пациентов с МСА на МРТ наблюдаются атрофические изменения скорлупы, средних мозжечковых ножек, моста и мозжечка. Кроме того, для МСА характерен симптом «креста», часто описываемый при дегенеративных спиноцеребеллярных атаксиях, гиперинтенсивность дорсолатерального края скорлупы в сочетании с гиперинтенсивным «вертикальным» сигналом от шва [30, 31]. В то же время при проведении МРТ на аппаратах с напряжённостью магнитного поля  $\geq 3$  Тл сходные изменения (putaminal slit) могут иногда выявляться и в норме, что ограничивает информативность указанного маркера [4]. В режиме диффузионно-взвешенных изображений у пациентов с МСА наблюдается увеличение коэффициента диффузии в скорлупе, который меняется с течением заболевания. Данный коэффициент предлагается использовать в качестве маркера прогрессирования нейродегенеративного процесса [4]. При исследовании в режиме диффузионно-тензорных изображений у пациентов с МСА выявлялись статистически значимые изменения в области средних мозжечковых ножек и скорлупы по сравнению с группой контроля и больными БП [32].

Одним из методов, который активно используется в диагностике нейродегенеративных заболеваний, является воксельная морфометрия. При МСА было зарегистрировано

уменьшение объёма базальных ганглиев на ранних стадиях и коры больших полушарий — на поздних. В качестве типичного паттерна поражения при обоих подтипах МСА были описаны сочетанная атрофия скорлупы и инфратенториальных отделов головного мозга, что позволило достичь точности диагностики в 97% при проведении автоматизированного морфометрического анализа [4, 33].

МР-спектроскопия с оценкой характеристик стриарной области не столь информативна при МСА. Однако есть данные, что при МСА-М в черве и полушариях мозжечка, а также в стволе головного мозга увеличено содержание N-ацетиласпартата по отношению к креатину по сравнению со спорадическими атаксиями позднего возраста [34].

С помощью методов функциональной радиоизотопной нейровизуализации можно оценить состояние пре- и постсинаптических нейронов. При этом используются следующие методы: ОФЭКТ с радиолигандом  $^{123}\text{I}$ -йофлупаном («DATscan») для оценки состояния транспорта дофамина; ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) для оценки метаболизма в различных отделах головного мозга и с  $^{18}\text{F}$ -флуородопой для оценки дофаминового обмена в стриатуме; ОФЭКТ сердца с использованием  $^{123}\text{I}$ -метайодобензилгуанидина для объективного подтверждения вегетативной дисфункции (симпатической денервации миокарда). Диагностическая ценность всех этих подходов в дифференциальной диагностике БП и МСА приведен в табл. 2 [35, 36].

ПЭТ с использованием  $^{18}\text{F}$ -ФДГ может быть достаточно информативной при дифференцировании БП и МСА: так, при БП не изменён либо увеличен захват  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в скорлупе, тогда как при МСА чаще описывают гипометаболические изменения в данной области. Характерным паттерном при МСА-П является симметричный гипометаболизм в об-

Таблица 2. Визуализационные методы в диагностике синуклеинопатий

Table 2. Imaging methods in synucleinopathy diagnosis

Метод Method	БП Parkinson's disease	МСА MSA
ОФЭКТ с $^{123}\text{I}$ -йофлупаном $^{123}\text{I}$ -ioflupane SPECT	Асимметричное уменьшение связывания препарата в стриарной области с наличием ростокаудального градиента Asymmetrically decreased pharmaceutical binding in the striate cortex with rostro-caudal gradient	Симметричное уменьшение связывания препарата в стриарной области Symmetrically decreased pharmaceutical binding in the striate cortex
ПЭТ с $^{18}\text{F}$ -ФДГ $^{18}\text{F}$ -FDG PET	Нормальная картина или гиперметаболизм в коре больших полушарий, скорлупе и мозжечке No abnormalities or hypermetabolism in the cerebral cortex, the putamen, and the cerebellum	Гипометаболизм в области моста, мозжечка и скорлупы Hypometabolism in the pons, the cerebellum, and the putamen
ПЭТ с $^{18}\text{F}$ -флуородопой $^{18}\text{F}$ -fludopa PET	Асимметричное уменьшение связывания препарата в стриарной области и скорлупе, возможно усиление на ранних стадиях заболевания Asymmetrically decreased pharmaceutical binding in the striate cortex and the putamen; possibly increased pharmaceutical binding in early disease	Симметричное уменьшение связывания препарата в стриарной области и скорлупе Symmetrically decreased pharmaceutical binding in the striate cortex and the putamen
ОФЭКТ сердца с $^{123}\text{I}$ -метайодобензилгуанидином Cardiac $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine SPECT imaging	Снижение связывания препарата в сердце по сравнению со средостением Decreased pharmaceutical binding in the heart as compared to the mediastinum	Нормальная картина или аналогичная таковой при БП в 30% случаев No abnormalities or a typical PD pattern in 30% of cases

ласти скорлупы с наличием рострокаудального градиента, гипометаболические изменения наблюдаются в таламусе, стволе мозга и коре больших полушарий. Согласно современному диагностическим критериям гипометаболизм  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в определённых областях является поддерживающим признаком для МСА-П. Для пациентов с МСА-М характерен гипометаболизм в передней части полушарий мозжечка и червя [4, 36].

Транскраниальная сонография чёрной субстанции является относительно доступным методом визуализации изменений при экстрапирамидных заболеваниях. В отличие от БП, у пациентов с МСА редко наблюдается типичный для первичного паркинсонизма феномен гиперэхогенности чёрной субстанции. При данном исследовании также можно косвенно оценить состояние боковых желудочков, что полезно в дифференциальной диагностике с нормотензивной гидроцефалией, сопровождающейся триадой Хакима–Адамса и отчасти схожей с клинической картиной МСА [37, 38].

### Лабораторные биомаркеры

При МСА, как и при других синуклеинопатиях, нет однозначных изменений в крови и ликворе, которые могли бы быть использованы в качестве надёжного биомаркера болезни, однако поиски таких лабораторных биомаркеров активно продолжаются. По данным метаанализа, перспективными биомаркерами в цереброспинальной жидкости для дифференциальной диагностики МСА и БП являются снижение уровня  $\alpha$ -синуклеина, увеличение уровня лёгких цепей нейрофиламентов и общего  $\tau$ -белка. У пациентов с МСА в плазме крови увеличен уровень общего  $\alpha$ -синуклеина и гомоцистеина, снижен уровень кофермента Q10 и мочевой кислоты [39], однако эти данные нуждаются в подтверждении при дальнейших исследованиях.

#### Альфа-синуклеин

Наиболее интересным маркером болезни представляется  $\alpha$ -синуклеин, поскольку именно его накопление в глии является патоморфологической основой МСА. Во многих работах исследуются фосфорилированная и олигомерная формы  $\alpha$ -синуклеина, однако до настоящего времени нет чётких доказательств их диагностической информативности при данном заболевании [4, 39, 40]. Интересными и важными являются исследования  $\alpha$ -синуклеина в патогенезе МСА: показано, что различные изоформы белка имеют различную способность к агрегации, что определяет динамику формирования нейродегенеративных «протеинопатических» изменений [41]. При исследовании *post mortem* у пациентов с МСА выявлены изменения содержания различных транскриптов гена *SNCA* (ответственного за синтез  $\alpha$ -синуклеина) в различных отделах головного мозга: например, в префронтальной коре при МСА значительно повышен уровень экспрессии формы транскрипта SNCA112 [42]. Изучение этих показателей в ликворе и крови пациентов не проводилось.

Новым важным этапом в поиске маркеров синуклеинопатий стало появление методов оценки агрегации  $\alpha$ -синуклеина. Предложены две таких технологии: циклическая амплификация неправильно свёрнутых белков и индуцированная вибрацией конверсия в режиме реального времени [43]. Изначально данные методы были разработа-

ны и с успехом применяются для оценки агрегации прионного белка и, соответственно, для диагностики прионных заболеваний. Материалом для изучения является цереброспинальная жидкость. Данный подход также высокоспецифичен для дифференцирования МСА и БП: оценка агрегации  $\alpha$ -синуклеина показывала различную динамику при данных заболеваниях – агрегация при МСА происходила быстрее, а уровень так называемого «плато» был ниже, чем при БП. Несмотря на всё перечисленное, данный метод остаётся новым и требует дальнейших исследований [44, 45].

#### Лёгкие цепи нейрофиламентов

Уровень лёгких цепей нейрофиламентов является неспецифичным маркером нейродегенерации, косвенно отражающим процесс аксонального распада. В ряде работ данный параметр показал дифференциально-диагностический потенциал при паркинсонизме: в ликворе было выявлено повышение уровня лёгких цепей нейрофиламентов у больных МСА по сравнению с БП и спиноцеребеллярными атаксиями [39, 10, 46–48].

#### Тау-белок

Ассоциированный с микротрубочками  $\tau$ -белок также косвенно отображает процессы нейродегенерации. Обычно выделяют общий и фосфорилированный  $\tau$ -белок. По результатам метаанализа S. Song и соавт., показатель общего  $\tau$ -белка в ликворе гораздо выше у пациентов с МСА, чем при БП [39], однако эти данные требуют дальнейшего изучения. Информация по уровню фосфорилированного тау-белка остается весьма противоречивой [40].

#### Гомоцистеин

Роль гомоцистеина при заболеваниях нервной системы давно обсуждается в литературе. Доказано, что гомоцистеин играет важную роль в регуляции состояния NMDA-рецепторов, развитии оксидативного стресса, повреждении ДНК и митохондрий. При МСА его уровень в крови достоверно выше, чем в группе контроля, однако достоверных различий в уровне гомоцистеина у пациентов с МСА и БП не выявлено [39, 49].

#### Мочевая кислота

Мочевая кислота имеет определённые нейропротективные свойства, при этом выявлена связь её уровня с такими заболеваниями, как БП и боковой амиотрофический склероз [50]. В этой связи мочевая кислота изучалась и как потенциальный биомаркер МСА. По данным метаанализа X. Zhang и соавт., имеется обратная корреляция между уровнем мочевой кислоты и риском развития МСА [51]. Поскольку количество подобных исследований ограничено, данная связь требует дальнейшего изучения на разных популяциях [39, 49].

#### Коэнзим Q<sub>10</sub>

Впервые на уровень коэнзима Q<sub>10</sub> у пациентов с МСА обратили внимание в связи с выявленными у части этих пациентов мутациями в гене *COQ2*, кодирующем один из ключевых ферментов биосинтеза вышеуказанного кофермента [52]. Вскоре было обнаружено, что у пациентов с МСА уро-

вень коэнзима  $Q_{10}$  значительно снижен (по сравнению с больными БП) не только в крови, но и в цереброспинальной жидкости. Поскольку коэнзим  $Q_{10}$  конъюгирует в крови с холестерином, был предложен коэффициент «коэнзим  $Q_{10}$ /холестерин», использование которого повысило специфичность метода [39, 53–55].

### Морфологическое исследование

Биопсия кожи и обнаружение в полученных препаратах  $\alpha$ -синуклеина — относительно недавно появившийся метод диагностики синуклеинопатий. Для БП могут быть характерны агрегаты  $\alpha$ -синуклеина в нервных структурах потовых желёз, а также пилomotorных и вазомоторных нервах [56, 57]. В то же время при МСА  $\alpha$ -синуклеин выявляется в соматосенсорных нервных волокнах. Выявленное различие позволяет сделать вывод о потенциально высокой значимости морфологического исследования для дифференциальной диагностики данных заболеваний [58], но требуются дальнейшие исследования со стандартизацией забора биопсийного материала, методов подготовки препаратов, созданием надёжных критериев для трактовки полу-

чаемых гистохимических данных и решением ряда других важных вопросов.

### Заключение

Диагностика МСА, несомненно, является вызовом для неврологов. Важными остаются классический сбор жалоб, анамнеза и неврологический осмотр. При этом отмечаются значительные трудности клинической диагностики ранней стадии МСА и определения различных подтипов заболевания, в связи с чем достаточно остро стоит вопрос поиска информативных биомаркеров заболевания. В последние годы, благодаря многочисленным исследованиям и развитию технологий, был предложен ряд перспективных визуализационных и лабораторных маркеров, которые открывают возможности для комплексной диагностики МСА, в том числе на так называемой «продромальной» стадии нейродегенеративного процесса, а также пересмотра существующих критериев диагностики «манифестной» стадии МСА. Валидация новых предложенных биомаркеров — ключевая задача исследований при данном заболевании на ближайшие годы.

## Список источников / References

- Fanciulli A., Wénning G.K. Multiple-system atrophy. *New Engl. J. Med.* 2015; 372(3): 249–263. DOI: 10.1056/NEJMra1311488
- Jellinger K.A. Multiple system atrophy: An oligodendroglioneuronal synucleinopathy. *J. Alzheimer's Dis.* 2018; 62(3): 1141–1179. DOI: 10.3233/JAD-170397
- Bjornsdottir A., Gudmundsson G., Blondal H., Olafsson E. Incidence and prevalence of multiple system atrophy: a nationwide study in Iceland. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013; 84(2): 136–140. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302500
- Palma J.A., Norcliffe-Kaufmann L., Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton. Neurosci.* 2018; 211: 15–25. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.10.007
- Coon E.A., Singer W., Low P.A. Pure autonomic failure. *Mayo Clin. Proc.* 2019; 94(10): 2087–2098. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.03.009
- Koga S., Sekiya H., Kondru N. et al. Neuropathology and molecular diagnosis of Synucleinopathies. *Mol. Neurodegenerat.* 2021; 16(1): 83. DOI: 10.1186/s13024-021-00501-z
- Wénning G.K., Stankovic I., Vignatelli L. et al. The movement disorder society criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov. Disord.* 2022; 37(6): 1131–1148. DOI: 10.1002/mds.29005
- Köllensperger M., Geser F., Seppi K. et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov. Disord.* 2008; 23(8): 1093–1099. DOI: 10.1002/mds.21992
- Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology.* 1996; 46(5): 1470–1470. DOI: 10.1212/wnl.46.5.1470
- Mendoza-Velásquez J.J., Flores-Vázquez J.F., Barrón-Velásquez E. et al. Autonomic dysfunction in  $\alpha$ -synucleinopathies. *Front. Neurol.* 2019; 10: 363. DOI: 10.3389/fneur.2019.00363
- Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B. F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985; 8(5): 491–498. DOI: 10.2337/diacare.8.5.491
- Baschieri F., Calandra-Buonaura G., Doria A. et al. Cardiovascular autonomic testing performed with a new integrated instrumental approach is useful in differentiating MSA-P from PD at an early stage. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015; 21(5): 477–482. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.02.011
- Fanciulli A., Jordan J., Biaggioni I. et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clin. Auton. Res.* 2018; 28(4): 355–362. DOI: 10.1007/s10286-018-0529-8
- Vernino S., Low P.A. *Autonomic Neuropathies.* Elsevier, 2007: 979–986. DOI: 10.1016/B978-012088592-3/50091-8
- Coon E., Fealey R.D., Sletten D.M. et al. Anhidrosis in multiple system atrophy involves pre- and postganglionic sudomotor dysfunction. *Mov. Disord.* 2017; 32(3): 397–404. DOI: 10.1002/mds.26864
- Iodice V., Lipp A., Ahlskog J.E. et al. Autopsy confirmed multiple system atrophy cases: Mayo experience and role of autonomic function tests. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012; 83(4): 453–459. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301068
- Nojszewska M., Potulska-Chromik A., Jamrozik Z. et al. Electrophysiological and clinical assessment of dysautonomia in multiple system atrophy (MSA) and progressive supranuclear palsy (PSP): a comparative study. *Neurol. Neurochir. Polska.* 2019; 53(1): 26–33. DOI: 10.5603/PJNNS.a2019.0005
- Shindo K., Fukao T., Kurita N. et al. Sympathetic outflow to skin predicts central autonomic dysfunction in multiple system atrophy. *Neurol. Sci.* 2020; 41(8): 2241–2248. DOI: 10.1007/s10072-020-04340-6
- Bloch F., Pichon B., Bonnet A.M. et al. Urodynamic analysis in multiple system atrophy: Characterisation of detrusor-sphincter dyssynergia. *J. Neurol.* 2010; 257(12): 1986–1991. DOI: 10.1007/s00415-010-5645-x
- Kim M., Jung J.H., Park J. et al. Impaired detrusor contractility is the pathognomonic urodynamic finding of multiple system atrophy compared to idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015; 21(3): 205–210. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.003
- Xing T., Ma J., Jia C., Ou T. Neurogenic lower urinary tract dysfunction predicts prognosis in patients with multiple system atrophy. *Clin. Auton. Res.* 2020; 30(3): 247–254. DOI: 10.1007/s10286-020-00678-1
- Hahn K., Ebersbach G. Sonographic assessment of urinary in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; 20(11): 1499–1502. DOI: 10.1002/mds.20586
- Krismer F., Pinter B., Mueller C. et al. Sniffing the diagnosis: Olfactory testing in neurodegenerative parkinsonism. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017; 35: 36–41. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.11.010
- Xia C., Postuma R.B. Diagnosing multiple system atrophy at the prodromal stage. *Clin. Auton. Res.* 2020; 30(3): 197–205. DOI: 10.1007/s10286-020-00682-5
- Palma J.A., Fernandez-Cordon C., Coon E.A. et al. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clin. Auton. Res.* 2015; 25(1): 69–75. DOI: 10.1007/s10286-015-0279-9
- Cortelli P., Calandra-Buonaura G., Benarroch E.E. et al. Stridor in multiple system atrophy: Consensus statement on diagnosis, prognosis, and treatment. *Neurology.* 2019; 93(14): 630–639. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008208

27. Gandor F., Vogel A., Claus I. et al. Laryngeal movement disorders in multiple system atrophy: a diagnostic biomarker? *Mov. Disord.* 2020; 35(12): 2174–2183. DOI: 10.1002/mds.28220
28. Warnecke T., Vogel A., Ahring S. et al. The shaking palsy of the larynx — potential biomarker for multiple system atrophy: a pilot study and literature review. *Front. Neurol.* 2019; 10: 1–12. DOI: 10.3389/fneur.2019.00241
29. Gilman S., Wenning G.K., Low P.A. et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008; 71(9): 670–676. DOI: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15
30. Bajaj S., Krismer F., Palma J. et al. Diffusion-weighted MRI distinguishes Parkinson disease from the parkinsonian variant of multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017; 12(12): e0189897. DOI: 10.1371/journal.pone.0189897
31. Kim M., Ahn J.H., Cho Y. et al. Differential value of brain magnetic resonance imaging in multiple system atrophy cerebellar phenotype and spinocerebellar ataxias. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 1–7. DOI: 10.1038/s41598-019-53980-y
32. Beliveau V., Krismer F., Skalla E. et al. Characterization and diagnostic potential of diffusion tractography in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2021; 85: 30–36. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2021.02.027
33. Krismer F., Seppi K., Göbel G. et al. Morphometric MRI profiles of multiple system atrophy variants and implications for differential diagnosis. *Mov. Disord.* 2019; 34(7): 1041–1048. DOI: 10.1002/mds.27669
34. Kaddowala V.H., Hadjivassiliou M., Currie S. et al. Is 1H-MR spectroscopy useful as a diagnostic aid in MSA-C? *Cerebellum Ataxias.* 2019; 6(1): 1–8. DOI: 10.1186/s40673-019-0099-0
35. Chandran V., Stoessi A.J. Imaging in multiple system atrophy. *Neurol. Clin. Neurosci.* 2014; 2(6): 178–187. DOI: 10.1111/ncn3.125
36. Thobois S., Prange S., Scheiber C., Broussolle E. What a neurologist should know about PET and SPECT functional imaging for parkinsonism: a practical perspective. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019; 59: 93–100. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.08.016
37. Zhou H.Y., Huang P., Sun Q. et al. The role of substantia nigra sonography in the differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Transl. Neurodegener.* 2018; 7(1): 1–7. DOI: 10.1186/s40035-018-0121-0
38. Федотова Е.Ю., Четчин А.О., Иллариошкин С.Н. Возможности транскраниальной сонографии в диагностике экстрапирамидных заболеваний. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2010; 4(4): 43–50. Fedotova E.Yu., Chechetkin A.O., Illarioshkin S.N. Possibilities of transcranial sonography in extrapyramidal disorders *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2010; 4(4): 43–50. (In Russ.)
39. Cong S., Xiang C., Wang H., Cong S. Diagnostic utility of fluid biomarkers in multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol.* 2021; 268: 2703–2712. DOI: 10.1007/s00415-020-09781-9
40. Laurens B., Constantinescu R., Freeman R. et al. Fluid biomarkers in multiple system atrophy: a review of the MSA Biomarker Initiative. *Neurobiol. Dis.* 2015; 80: 29–41. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.05.004
41. Bungeoth M., Appenzeller S., Regulín A. et al. Differential aggregation properties of alpha-synuclein isoforms. *Neurobiol. Aging.* 2014; 35(8): 1913–1919. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.009
42. Brudek T., Winge K., Rasmussen N.B. et al. Altered alpha-synuclein, parkin, and synphilin isoform levels in multiple system atrophy brains. *J. Neurochem.* 2016; 136(1): 172–185. DOI: 10.1111/jnc.13392
43. Miglis M.G., Larsen N., Muppidi S. RT-QUiC in multiple system atrophy: the biomarker of the future? and other updates on recent autonomic research. *Clin. Autonomic Res.* 2021; 31(1): 47–49. DOI: 10.1007/s10286-021-00767-9
44. Rumund A. van, Green A.J.E., Fairfoul G. et al. alpha-Synuclein real-time quaking-induced conversion in the cerebrospinal fluid of uncertain cases of parkinsonism. *Ann. Neurol.* 2019; 85(5): 777–781. DOI: 10.1002/ana.25447
45. Shah Nawaz M., Mukherjee A., Pritzko S. et al. Discriminating alpha-synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Nature.* 2020; 578(7794): 273–277. DOI: 10.1038/s41586-020-1984-7
46. Ge F., Ding J., Liu Y. et al. Cerebrospinal fluid NFL in the differential diagnosis of parkinsonian disorders: a meta-analysis. *Neurosci. Lett.* 2018; 685: 35–41. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.07.030
47. Hu X., Yang Y., Gong D. Cerebrospinal fluid levels of neurofilament light chain in multiple system atrophy relative to Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2017; 38(3): 407–414. DOI: 10.1007/s10072-016-2783-7
48. Palleis C., Morenas-Rodriguez E., Murcia F.J.M. et al. Longitudinal correlation between neurofilament light chain and UMSARS in Multiple System Atrophy. *Clin. Neurol. and Neurosurg.* 2020; 195: 105924. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105924
49. Wang Y., Wei X., Zou J. et al. Contra-directional expression of serum homocysteine and uric acid as important biomarkers of multiple system atrophy severity: a cross-sectional study. *Front. Cell Neurosci.* 2015; 9: 1–11. DOI: 10.3389/fncel.2015.00247
50. Abraham A., Drory V.E. Influence of serum uric acid levels on prognosis and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *J. Neurol.* 2014; 261(6): 1133–1138. DOI: 10.1007/s00415-014-7331-x
51. Zhang X., Liu D.S., An C.Y. et al. Association between serum uric acid level and multiple system atrophy: a meta-analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2018; 169: 16–20. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.03.023
52. Monzio Compagnoni G., Fonzo A. Understanding the pathogenesis of multiple system atrophy: state of the art and future perspectives. *Acta Neuropathol. Commun.* 2019; 7(1): 113. DOI: 10.1186/s40478-019-0730-6
53. Compta Y., Giraldo D.M., Muñoz E. et al. Cerebrospinal fluid levels of coenzyme Q10 are reduced in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2018; 46: 16–23. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.10.010
54. Kasai T., Tokuda T., Ohmichi T. et al. Serum levels of coenzyme Q10 in patients with multiple system atrophy. *PLoS ONE.* 2016; 11(1): 1–7. DOI: 10.1371/journal.pone.0147574
55. Mitsui J., Matsukawa T., Yasuda T. et al. Plasma coenzyme Q10 levels in patients with multiple system atrophy. *JAMA Neurol.* 2016; 73(8): 977–980. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.1325
56. Donadio V., Incensi A., El-Agnaf O. et al. Skin alpha-synuclein deposits differ in clinical variants of synucleinopathy: an in vivo study. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 14246. DOI: 10.1038/s41598-018-32588-8
57. Donadio V., Incensi A., Rizzo G. et al. Skin biopsy may help to distinguish multiple system atrophy–Parkinsonism from Parkinson's disease with orthostatic hypotension. *Mov. Disord.* 2020; 35(9): 1649–1657. DOI: 10.1002/mds.28126
58. Miglis M.G., Muppidi S. Can skin biopsy differentiate Parkinson disease from multiple system atrophy? And other updates on recent autonomic research. *Clin. Autonomic Res.* 2020; 30(4): 287–289. DOI: 10.1007/s10286-020-00712-2

## Информация об авторах

Андреев Максим Николаевич — аспирант 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3718-6238>  
Федотова Екатерина Юрьевна — д.м.н., в.н.с., зав. 5-м неврологическим отделением ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

**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

Maksim N. Andreev — postgraduate student, 5<sup>th</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3718-6238>  
Ekaterina Yu. Fedotova — D. Sci. (Med.), leading researcher, Head, 5<sup>th</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

**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.



# Роль инсомнии и её коррекции при паническом расстройстве

Е.А. Коробельникова, Е.В. Яковлева

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
(Сеченовский университет), Москва, Россия

## Аннотация

Нарушения сна, прежде всего инсомнии, являются одним из наиболее частых синдромов, коморбидных паническому расстройству (ПР). При этом ПР и синдром инсомнии тесно взаимосвязаны. С одной стороны, показана чёткая зависимость тяжести заболевания от сопутствующих расстройств сна, с другой — обусловленность нарушений сна патологической тревогой. Лечение инсомний у больных с ПР предусматривает комплексный подход, направленный на гармонизацию эмоционального состояния и купирование инсомнии как синдрома, и наряду с фармакотерапией включает широкий спектр методов психотерапевтического воздействия. Успешное лечение инсомнии повышает эффективность терапии ПР, снижает вероятность рецидива, повышает восприимчивость пациентов ко многим противотревожным препаратам.

**Ключевые слова:** сон; инсомния; паническое расстройство; панические атаки

**Источник финансирования.** Работа поддержана грантом РФФИ № 22-28-00540 (РГГУ), <https://rscf.ru/project/22-28-00540/>. Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Кремель Мойзельбах».

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

**Адрес для корреспонденции:** 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ФГАУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова.  
E-mail: e\_korabel@mail.ru. Коробельникова Е.А.

**Для цитирования:** Коробельникова Е.А., Яковлева Е.В. Роль инсомнии и её коррекции при паническом расстройстве. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(4): 62–70.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.8>

Поступила 19.08.2022 / Принята в печать 16.09.2022 / Опубликовано 25.12.2022

## Insomnia and its management in patients with panic disorder

Elena A. Korabelnikova, Elena V. Yakovleva

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

## Abstract

Sleep disorder, especially insomnia, is one of the most common panic disorder (PanD) comorbidities, with PanD and insomnia being closely related. PanD severity is definitely associated with sleep disorder while sleep disorder is caused by abnormal anxiety. Insomnia management in PanD patients is based on a multidisciplinary approach to achieve emotional balance and includes both medicinal treatment and a wide range of psychotherapy methods. Successful insomnia management contributes to the effectiveness of PanD therapy, reduces relapse probability, and improves susceptibility to many anxiolytics.

**Keywords:** sleep, insomnia, panic disorder, panic attack

**Source of funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 22-28-00540 (RGGU), <https://rscf.ru/project/22-28-00540/>). The publication was supported by Krewel Meuselbach, Ltd.

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

**For correspondence:** 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya street, 8, build. 2. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.  
E-mail: e\_korabel@mail.ru. Korabelnikova E.A.

**For citation:** Korabelnikova E.A., Yakovleva E.V. Insomnia and its management in patients with panic disorder. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(4): 62–70. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.8>

Received 19.08.2022 / Accepted 16.09.2022 / Published 25.12.2022

## Введение

Паническое расстройство (ПР) — распространённая проблема в современном обществе, особенно в условиях мегаполиса. Представленность ПР в популяции, по данным разных авторов, составляет 2–5%, наиболее часто оно развивается у молодых людей (средний возраст — около 25 лет) [1].

Современный взгляд на этиопатогенез ПР предполагает участие в нём различных факторов: предрасполагающих (генетических и конституциональных), ускоряющих (провоцирующих) и закрепляющих (табл. 1) [1].

**Таблица 1. Факторы патогенеза инсомнии**

Table 1. Insomnia development factors

Группа факторов Factor type	Факторы Factors	Механизмы Mechanisms
Предрасполагающие Predisposing	Генетические Genetics	
	Патофизиологические Pathophysiology	<ul style="list-style-type: none"> <li>- нарушение метаболизма норадреналина, ГАМК;</li> <li>- формирование патологических нейродинамических систем;</li> <li>- соматическая патология</li> <li>- abnormal norepinephrin and GABA metabolism;</li> <li>- abnormal neurodynamics;</li> <li>- medical conditions</li> </ul>
	Личностные Personality	Особенности и условия развития в детском возрасте Early life
	Социальные Environment	Особенности жизни в условиях мегаполиса City living
Провоцирующие Provoking	Психогенные Mentality	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ситуация кульминации конфликта (развод, объяснение с супругом, уход из семьи);</li> <li>- острые стрессорные воздействия (смерть близких, болезнь или несчастный случай);</li> <li>- абстрактные факторы, действующие по механизму идентификации или противопоставления (фильмы, книги и т.д.)</li> <li>- conflict peak (a divorce, painful discussions, or leaving one's family);</li> <li>- acute and potent stressors (a loved one's death, an illness, or an accident);</li> <li>- abstract identification or contraposition (movies, books, etc.)</li> </ul>
	Биологические Biology	<ul style="list-style-type: none"> <li>- гормональная перестройка (беременность, роды, окончание лактации, климакс);</li> <li>- начало половой жизни, приём гормональных препаратов, аборт;</li> <li>- менструальный цикл (его нарушения, последняя фаза цикла)</li> <li>- hormonal changes (pregnancy, delivery, weaning, or climacteric);</li> <li>- sexual debut, intake of oral contraceptives, or abortion;</li> <li>- menstrual cycle (its disorders or the final phase)</li> </ul>
	Физиогенные Physical health	<ul style="list-style-type: none"> <li>- злоупотребление алкоголем;</li> <li>- метеотропные факторы;</li> <li>- чрезмерные физические нагрузки</li> <li>- alcohol abuse;</li> <li>- weather effects;</li> <li>- excessive physical exercise</li> </ul>
Закрепляющие факторы Fixing	Поведенческие Behavioral	Ограничительное («избегающее») поведение Avoidance behavior
	Когнитивные искажения Cognitive distortions	Искажения восприятия и мышления, мешающие адекватному восприятию реальности Perception and thinking distortion that prevents one from normal perception of reality

## Клинические проявления панического расстройства

ПР в МКБ-10 шифруется индексом F41.0 (эпизодическая пароксизмальная тревожность) и включено в класс «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (F40–F48) [2]. Проявляется ПР в виде необъяснимых, мучительных для больного приступов интенсивного страха и/или ощущения внутреннего напряжения в сочетании с различными вегетативными (соматическими) симптомами, которые достигают пика в течение нескольких минут. В настоящее время в DSM-IV и МКБ-10 приняты следующие критерии установления диагноза ПР [2, 3]:

А. Повторное возникновение приступов, в которых интенсивный страх или дискомфорт в сочетании с 4 или более из нижеперечисленных симптомов развивается внезапно и достигает своего пика в течение 10 мин:

- пульсация, сильное сердцебиение, учащённый пульс;
- потливость;
- озноб, тремор;
- ощущение нехватки воздуха, одышка;
- затруднение дыхания, удушье;
- боль или дискомфорт в левой половине грудной клетки;
- тошнота или абдоминальный дискомфорт;
- головокружение, неустойчивость;
- слабость, дурнота, предобморочное состояние;
- ощущение онемения или покалывания (парестезии);
- волны жара и холода;
- ощущение дереализации, деперсонализации;

- страх смерти;
- страх сойти с ума или совершить неконтролируемый поступок.

Б. Возникновение панических атак (ПА) не обусловлено непосредственным физиологическим действием каких-либо веществ (например, лекарственной зависимостью или приёмом препаратов) или соматическими заболеваниями (например, тиреотоксикозом).

В. В большинстве случаев ПА возникают не в результате других тревожных расстройств, таких как фобии (социальные и простые), обсессивно-фобические расстройства, посттравматические стрессовые расстройства.

Различные варианты классификаций ПР в зависимости от взятых за основу параметров [1, 4] приведены в табл. 2.

Таблица 2. Классификация ПР

Table 2. PanD classification

Критерий   Criterion	Варианты   Variants
По представленности симптомов, ассоциированных с паникой Based on panic-associated symptoms	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Большие или развёрнутые ПА характеризуются наличием 4 и более симптомов, ассоциированных с паникой, возникают 1 раз в неделю или месяц;</li> <li>- малые ПА, для которых характерно менее 4 симптомов, ассоциированных с паникой, могут возникать до нескольких раз в сутки</li> <li>- Major/massive panic attacks (4 or more symptoms; daily or monthly);</li> <li>- minor panic attacks (less than 4 symptoms; several times a day)</li> </ul>
По выраженности тех или иных составляющих приступа Based on the main attack component	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Вегетативные, при которых преобладают вегетативные нарушения и недифференцированные фобии;</li> <li>- гипервентиляционные — преобладает гипервентиляционный синдром (частое и глубокое дыхание, рефлекторное апноэ, парестезии, боли в мышцах, связанные с респираторным алкалозом);</li> <li>- фобические — преобладают фобии, возникают при присоединении страха в ситуациях, которые, по мнению больного, потенциально опасны для возникновения приступов;</li> <li>- конверсионные — доминирует истеро-конверсионная симптоматика, нередко с сенестопатическими расстройствами, характерны незначительная выраженность или отсутствие страха и тревоги;</li> <li>- сенестопатические — характерна высокая распространённость сенестопатий;</li> <li>- аффективные — характеризуются выраженными депрессивными или дисфорическими расстройствами</li> <li>- Vegetative (mostly vegetative disorders with undifferentiated phobias);</li> <li>- hyperventilation (frequent and deep breathing, reflex apnea, paresthesias, and muscle pain associated with respiratory alkalosis);</li> <li>- phobic (mostly phobias associated with fears in the situations the patient considers as triggers);</li> <li>- conversion (hysterical conversion disorders, often senesthopathies, no or mild fear and anxiety);</li> <li>- senesthopathic (mostly senesthopathies);</li> <li>- affective (pronounced depressive or dysphoric disorders)</li> </ul>
По признаку типичности Typicality-based	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Типичные ПА, в картине которых ярко представлены все основные компоненты: вегетативные и аффективные;</li> <li>- атипичные ПА, имеющие отклонения от типичной картины в структуре приступа: отсутствие аффективных проявлений либо их атипичность, а также существование дополнительных симптомов в пароксизме (ощущение кома в горле, слабости в руке или ноге, нарушение зрения или слуха, походки, речи или голоса, утрата сознания, выгибание тела, судороги, тошнота, рвота, абдоминальный дискомфорт)</li> <li>- Typical panic attacks (all vegetative and affective main symptoms);</li> <li>- atypical panic attacks (no or atypical affective manifestations and some additional symptoms, particularly globus pharyngeus, limb weakness, abnormal vision, hearing, gait, speech, and/or voice, syncope, body bending, cramps, nausea, vomit, and/or abdominal discomfort)</li> </ul>
По признаку наличия–отсутствия сопутствующей агорафобии Based on presence/absence of associated agoraphobia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- С агорафобией;</li> <li>- без агорафобии</li> <li>- With agoraphobia;</li> <li>- without agoraphobia</li> </ul>

Главное проявление ПР — это ПА или вегетативные кризы, которые не ограничиваются определённой ситуацией или обстоятельствами и поэтому непредсказуемы. Приступы — внезапные эпизоды сильной тревоги — обычно длятся от 1 мин до 1 ч и возникают в среднем 2–4 раза в неделю.

Пароксизмы паники сами по себе не опасны для жизни или здоровья, но пугают пациента настолько, что он утрачивает контроль над чувствами и эмоциями, становится полностью беззащитным. Больные ПР постепенно теряют уверенность в себе и веру в окружающих, сильнейшее чувство незащищённости не даёт им нормально общаться с другими людьми. Больной с ПР избегает мест, где ему трудно получить помощь, а в перегруженных и переполненных местах, как и в замкнутом пространстве, предпочитает находиться в сопровождении друзей или членов семьи (агорафобия) [5].

Ограничительное (избирательное) поведение, существуя длительно, приводит к выраженной социальной инвалидации или социальной деморализации с последующим развитием вторичной депрессии. Фиксация на соматических симптомах, возникающих при ПА, формирует у больных конкретные страхи (инфаркта, инсульта, обморока и пр.), нередко принимающие навязчивый характер и приводящие в итоге к развитию обсессивно-фобического или ипохондрического синдрома.

### **Коморбидность панического расстройства и инсомнии**

Исследование представленности инсомнии у больных с ПР показывает прежде всего высокую частоту их коморбидности [6–8]. По данным разных авторов [9–11], инсомния встречается у 60–80% пациентов с ПР. При этом оба патологических состояния имеют не односторонний, а более сложный характер взаимодействия.

Во-первых, их связывают общие эмоционально-личностные и биологические предпосылки. Так, многие люди, страдающие инсомнией, имеют высокий уровень нейротизма, интроверсии, тревожности и перфекционизма, что свойственно и пациентам с ПР [12–15]. Биологические исследования показали роль полиморфизма определённых генов серотонинергической системы в патогенезе как ПР, так и инсомнии [16, 17]. Социально-психологические стрессовые воздействия, которые считаются ведущим провокатором развития инсомнии, приводят также к возникновению или учащению ПА [18, 19].

Во-вторых, ПР и инсомнию связывают сходные факторы и механизмы патогенеза. Современная нейрокогнитивная модель инсомнии, как и ПР, базируется на 3П-модели Шпильмана (предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие факторы) [20].

В-третьих, являясь коморбидными состояниями, ПР и инсомния отягощают и хронизируют друг друга. Показана чёткая зависимость тяжести заболевания от сопутствующих расстройств сна [21, 22]; вместе с тем имеет место обусловленность нарушений сна патологической тревогой, которая проявляется корковой гиперактивацией, являющейся, в свою очередь, основным звеном патогенеза инсомнии [23].

Проблема инсомнии недооценивается специалистами. Это связано с тем, что пациенты с ПР редко сообщают о своих

нарушениях сна врачу, вынося в перечень жалоб более яркие, драматичные по своему проявлению и пугающие ПА, а также с тем, что врачи редко активно расспрашивают пациентов о наличии у них нарушений сна [24–26].

### **Особенности проявления инсомнии при паническом расстройстве**

Больные с ПР жалуются на трудность засыпания, тревожные мысли перед сном, не восстанавливающий силы сон [9].

Только у 25% больных ПА возникают исключительно в период бодрствования. Большинство приступов ПА, единичных или повторных (30–45%), случаются во время ночного сна. Более половины (54%) пациентов отмечают приступы в периоды как бодрствования, так и сна, а у 21% пациентов ПА возникают только во время сна [9, 10]. ПА, возникающие из сна, проявляются всеми характерными для ПА симптомами [27] и одновременно обладают определённой спецификой: они менее продолжительны, имеют более выраженные фобические и психосенсорные проявления и менее выраженные вегетативные симптомы в структуре приступа [10]. Боясь повторения ПА, пациенты сознательно лишают себя сна, что усугубляет инсомнию и в целом снижает качество жизни этих больных. Следовательно, ночные ПА приводят к более выраженной социальной дезадаптации и рассматриваются как показатель более тяжёлого течения заболевания [9, 10, 27].

M. Van de Laag и соавт. опубликовали данные о том, что при совместном проявлении ПР и инсомнии утяжеляют заболевание, снижают эффективность терапии, повышают вероятность рецидива ПР и риск суицидального поведения [13].

Полисомнографическое исследование пациентов с ПР, по данным большинства исследований, выявляет увеличение времени отхода ко сну, частые пробуждения, снижение эффективности сна и сокращение его общей продолжительности [23, 28–30]. T. Uhde и соавт. обследовали 9 пациентов с ПР, которые не принимали препараты в течение 2 нед [31]. Авторы показали, что у пациентов увеличивалась двигательная активность во сне, сокращался латентный период фазы сна с быстрыми движениями глаз (БДГ) и снижалась плотность БДГ (частота БДГ в единицу времени) по сравнению с соответствующими показателями здоровых субъектов. L. Pecknold и соавт. обнаружили низкую эффективность сна у  $84 \pm 12\%$  пациентов с ПР ( $n = 44$ ) [28]. Обследование пациентов с ПР, проведённое P.J. Naug и соавт., показало более низкую эффективность сна и повышение двигательной активности, в частности, за счёт количества больших движений, по сравнению с контрольной группой (табл. 3, 4) [29].

Лишь единичные исследования позволили полиграфически зарегистрировать ПА, возникающие из сна, и эти данные, как и выводы авторов о механизмах ПА сна, противоречивы. I. Lesser и соавт. зафиксировали ПА, возникающую непосредственно из дельта-сна, что позволило им предположить общность механизмов ПА, возникающих во сне, и ночных страхов [32]. E. Mellman и соавт. зафиксировали 6 ПА во время сна, все они возникали из 2-й или 3-й стадии сна [33]. C. Bell и соавт. обнаружили учащение ночных ПА у пациентов, которые также страдали изолированным параличом сна, что заставило авторов думать о возможной связи между ночными ПА и фазами быстрого сна [34].

Таблица 3. Сон пациентов с ПР и здоровых испытуемых [29] ( $M \pm SD$ )Table 3. Sleep of PanD patients and healthy subjects [29] ( $M \pm SD$ )

Параметр Parameter	Пациенты с ПР PanD patients (n = 24)	Здоровые испытуемые Healthy subjects (n = 24)	p
Эффективность сна, мин Sleep effectiveness, min	90,9 ± 4,0	94,2 ± 6,0	< 0,01
Латентный период сна (до стадии 2), мин Sleep latent period (before phase 2), min	20,0 ± 10,0	10,9 ± 5,0	< 0,001

Таблица 4. Крупные движения тела во время сна пациентов с ПР и здоровых испытуемых (количество секунд за час сна) [29] ( $M \pm SD$ )Table 4. Gross movements in PanD patients and healthy subjects during sleep (seconds per sleep hour) [29] ( $M \pm SD$ )

Стадия сна Sleep phase	Пациенты с ПР PanD patients (n = 24)	Здоровые испытуемые Healthy subjects (n = 24)	p
Стадия 1 Phase 1	30,3 ± 32,0	10,9 ± 25,0	< 0,02
Стадия 2 Phase 2	38,3 ± 37,0	13,2 ± 21,0	< 0,01
БДГ REM sleep	16,4 ± 19,0	5,8 ± 11,0	< 0,05

В исследовании P. Nauri и соавт. зарегистрированы 8 приступов ПА, возникающих во сне, 6 из них — в переходной фазе между стадией 2 и стадией 3 сна [29]. По наблюдениям авторов, данные приступы уникальны, отличаются от ночных страхов и от тревожного состояния во сне. Так, пробуждению пациента и собственно пароксизму паники в большинстве случаев предшествовали движения глаз во время медленного сна, мышечные подёргивания, повышение мышечного тонуса и увеличение частоты ЭЭГ до 21 Ц. По мнению авторов, ночные ПА больше похожи на кошмары пациентов с посттравматическими стрессовыми расстройствами.

Существует мнение о ключевой роли в инициации ПА нарушений текущего функционального состояния головного мозга в цикле сон—бодрствование. При этом в качестве основного патогенетического фактора рассматривается дисбаланс ингибирующих и активирующих неспецифических систем мозга (избыточная активность системы пробуждения, недостаточность синхронизирующих механизмов), что сочетается с тревожно-фобическими расстройствами и надсегментарной вегетативной активацией при гипофункции преимущественно парасимпатической иннервации в кардиоваскулярной системе. Если исходить из этой точки зрения, то избыточная активность системы пробуждения может проявляться либо в период бодрствования, либо в переходный период от дневного бодрствования ко сну в течение 1-го и 2-го циклов сна. Это создаёт предпосылки для возникновения либо ПА бодрствования, либо ПА сна, либо их комбинации. Это подтверждено полиграфическим анализом циклической организации ночного сна с оценкой продолжительности и процентной представленности стадий сна, а также соотношения электрофизиологических показателей и стадий сна [10, 23].

Степень нарушения структуры сна при ПР различна [10]. При возникновении ПА только в бодрствовании сон меняется негрубо. В этом случае, как правило, отмечается усиление

неспецифической активации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в период бодрствования и во сне. Более выраженные нарушения сна отмечаются при наличии ПА во сне и бодрствовании или только во сне. Приступы ПА возникают обычно во 2-й стадии сна и в дельта-сне. При ПА во сне наблюдаются признаки повышенной вегетативной и ЭЭГ-активации в расслабленном бодрствовании, перед засыпанием и при спонтанных ночных пробуждениях, характерны нарушения в структуре сна, затрагивающие фазу быстрого сна и дельта-сон. При наличии ПА во сне и при бодрствовании отмечены максимальные нарушения в структуре сна, затрагивающие все стадии сна (быстрый, поверхностный и глубокий медленный).

Возникающие во время ПА во сне гипервентиляционные проявления (пробуждение от ощущения невозможности вдохнуть или выдохнуть, заставляющего пациента вскакивать с постели, открывать окно; головокружение и сведение пальцев рук и т.д.) нередко дают специалистам повод для подозрения на наличие синдрома обструктивных апноэ сна. Диагностическими ориентирами в данном случае являются сохранение ощущения нехватки воздуха больше чем в течение нескольких секунд после пробуждения, яркая эмоциональная окраска приступа, данные о наличии подобных приступов в дневное время, что делает диагноз «истинного» апноэ во сне маловероятным. Окончательный ответ даёт ночная полисомнография с регистрацией показателей дыхания во время сна [23].

### Подходы к лечению панического расстройства

Клинические данные свидетельствуют о том, что терапия ПР должна строиться с учётом их суточного распределения, а также наличия и характера сопутствующих расстройств сна.

Традиционно лечение ПР складывается из нескольких этапов:

- 1) купирование приступа ПА;
- 2) базовая терапия ПР, направленная на предотвращение повторного возникновения ПА и коррекцию эмоционального состояния;
- 3) профилактика рецидива.

Наиболее быстрый эффект в купировании ПА дают бензодиазепиновые транквилизаторы, позволяющие оборвать приступ за 15–20 мин. Однако при длительном использовании дозу препарата со временем приходится повышать, а нерегулярный приём и связанный с ним феномен отдачи могут со временем учащать приступы. В связи с этим данная группа препаратов не подходит для базовой длительной терапии ПР, направленной на профилактику повторного возникновения приступов и снижения уровня тревожности. Клинические наблюдения показывают, что наиболее приближены к уровню идеального антипанического лекарства антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или серотонина и норадреналина), которые характеризуются высокой эффективностью, хорошей переносимостью, простотой назначения, низкой токсичностью при передозировке и отсутствием эффектов привыкания и зависимости при длительном применении. Препараты этой группы купируют не только ПА, но и другие психопатологические синдромы, формирующиеся у пациентов с ПР [35]. С учётом этих особенностей вышеперечисленные препараты рекомендованы как средство выбора при ПР с агорафобией или без таковой [36, 37].

У пациентов с ПР, резистентным к терапии, показана эффективность антипсихотиков 2-го поколения оланзапина [38] и рисперидона [39]. Бета-адренергические блокаторы (пропранолол и атенолол) особенно эффективны при выраженном вегетативном компоненте ПР, поскольку они блокируют физические симптомы боли в груди, сдавливания горла и одышки, не оказывая седативного эффекта.

Неотъемлемым компонентом терапии ПР является психотерапия, которая используется как самостоятельно, так и в сочетании с фармакотерапией. Эффекта часто удаётся достичь только с помощью психотерапии [40, 41].

Терапевтическая тактика определяется с учётом разных факторов, в частности, тяжести состояния. Мягкое ПР (относительно редкие ПА, не сопровождающиеся стойким избежательным поведением) допускает психотерапию в изолированном виде или в сочетании с небольшими, фиксированными дозами дневных анксиолитиков, назначаемых в виде коротких курсов (не более 3–4 нед). Тяжёлое ПР (более 4 ПА в месяц, очевидная тревога ожидания, агорафобия, нарушающая социальную адаптацию; мягкое или средней степени выраженности коморбидное депрессивное расстройство) предполагает монотерапию в течение 3–6 мес. Возможно также добавление бензодиазепинового препарата на время инициальных 2–4 нед лечения в качестве эффективного «моста» до реализации желаемого эффекта селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [21, 42].

### **Лечение нарушений сна у пациентов с ПР**

Международные рекомендации по терапии инсомнии предполагают применение психотерапии как ведущего метода лечения хронической инсомнии, а также фармакологических средств — не только гипнотиков, но и широкого

спектра противотревожных препаратов (антидепрессантов и нейролептиков), позитивно влияющих на сон [43]. Таким образом, все вышеназванные методы лечения ПР в той или иной степени оказывают влияние на сон человека, упрощая засыпание, уменьшая количество и длительность ночных пробуждений и тем самым действуя на процессы восстановления, протекающие во время ночного сна.

Ведущим методом терапии хронической инсомнии является психотерапия, которая улучшает сон не менее эффективно, чем лекарственные препараты [44, 45]. При этом действие лекарств в отношении сна нередко прекращается почти сразу после окончания приёма препарата, в то время как результаты нормализации режима сна с помощью психотерапии сохраняются и в дальнейшем. Кроме того, психотерапия не вызывает привыкания или побочных эффектов, что часто наблюдается при использовании снотворных препаратов.

Среди методов психотерапии, эффективных в лечении как ПР, так и инсомнии, следует выделить когнитивно-поведенческую психотерапию. Согласно большинству международных рекомендаций по лечению инсомнии, когнитивно-поведенческая терапия инсомнии является методом выбора при лечении данной категории пациентов [1, 46]. По данным ряда исследований, когнитивно-поведенческая терапия инсомнии, коморбидной с ПР, приводит к урежению ПА и улучшению сна [1, 6].

Среди других немедикаментозных методов, эффективных в терапии инсомний, можно рекомендовать: пребывание на ярком свете в дневное время; водные процедуры, особенно ванны с веществами, обладающими успокаивающим эффектом (хвоя, морская соль, специальная пена для ванн и т.д.); ароматерапию в виде массажа с эфирными маслами, ингаляций, испарений и ароматических ванн, снотворных травяных подушек; массаж и иглоукалывание; лечебную музыку и «природные шумы». Важным и необходимым условием для эффективности любого терапевтического вмешательства при инсомнии является соблюдение гигиены сна [45].

При построении тактики лечения нарушений сна у пациентов с ПР важно помнить, что инсомния сама по себе может повышать тревогу, ухудшать самочувствие и настроение, как правило, в утренние часы после плохого сна [47]. В то же время ПА во сне нарушают засыпание вплоть до периодически возникающих бессонных ночей. Поэтому короткие курсы снотворных препаратов могут быть оправданы при преобладании в клинической картине симптомов инсомнии. Чаще используются препараты, влияющие на ГАМКергическую систему, поскольку они облегчают засыпание, уменьшают время бодрствования внутри сна, улучшая процессы восстановления во время сна.

Наиболее современными из гипнотиков являются производные циклопирролона (зопиклон), имидазопиридина (золпидем) и пиразолопиримидина (залеплон). Эти препараты обладают, наряду со снотворным, седативным, анксиолитическим, противосудорожным и миорелаксирующим действием, имеют короткий период полувыведения, при правильном применении не вызывают привыкания и нарушений дневного бодрствования, в отличие от бензодиазепинов. Тем не менее, учитывая быстроту наступления эффекта и противотревожное действие, в лечении данной

категории пациентов производные бензодиазепинов в ряде случаев целесообразно применять коротким курсом (не более 2–3 нед). Следует учитывать, что длительное применение любых снотворных препаратов, даже современного поколения, может вызывать привыкание и формировать зависимость, а также само по себе способствует развитию инсомнии. В связи с этим не рекомендуется принимать снотворные препараты более 3 нед.

Альтернатива гипнотикам на современном рынке лекарств — неснотворные препараты других фармакологических групп, позитивно влияющих на сон: анксиолитиков, антидепрессантов и антипсихотиков, антигистаминных препаратов. Антидепрессанты в низких дозах и некоторые нейролептики [48, 49] позволяют улучшить сон у пациентов с тревожными расстройствами и инсомнией без клинически выраженной депрессии. Среди антидепрессантов в лечении инсомнии применяются трициклические (тетрациклические) антидепрессанты неизбирательного действия (имипрамин, кломипрамин, амитриптилин, миансерин, мапротилин) и антидепрессанты избирательного действия (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — пароксетин, флувоксамин, сертралин, флуоксетин, цитоплапрам); среди нейролептиков чаще используются левомепромазин, хлорпротексен и кветиапин. При использовании этих препаратов не развиваются привыкание и физическая зависимость.

Среди препаратов со снотворным эффектом часто применяется доксиламина сукцинат (ДС), который действует одновременно на М-холинергические и на Н<sub>1</sub>-гистаминовые рецепторы в центральной нервной системе. Такое комбинированное влияние на рецепторы способствует усилению снотворного эффекта и развитию успокаивающего действия ДС. Лечение инсомнии ДС является эффективным и безопасным, что показано во многих зарубежных и отечественных исследованиях [50, 51, 52]; это единственный снотворный препарат, который может применяться во время беременности. Исследование 61 пациента с различными формами невротических расстройств, в том числе ПР с нарушениями сна, проведенное в клинике Отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ГУ НЦПЗ РАМН, показало эффективность и безопасность ДС в терапии данной категории пациентов [52].

Удобная форма ДС предложена германской компанией «Кревель Мойзельбах»: Валокордин-доксиламин — капли для приема внутрь. В 1 мл препарата содержится 25 мг ДС. Препарат имеет запах мяты, дающий дополнительный седативный эффект. Преимущество жидкой формы состоит в том, что препарат можно дозировать более гибко, чем ДС в таблетках. Возможность выбора индивидуальной дозы способствует повышению комплаентности. Дробная запатентованная капельница упрощает дозирование. Рекомендуемая разовая доза для пациентов старше 18 лет — 22 капли (соответствует 25 мг ДС). При недоста-

точной эффективности терапии доза может быть увеличена до максимальной — 44 капли (50 мг ДС).

В последние годы большой интерес учёные проявляют к изучению снотворных возможностей мелатонина. Синтетические аналоги мелатонина позволяют нормализовать уровень содержания этого гормона в центральной нервной системе. Они являются достаточно эффективными и безопасными снотворными средствами, которые могут быть рекомендованы во всех случаях нарушений сна, у больных любого возраста и с любой сопутствующей патологией без видимых негативных последствий и с высокой степенью переносимости [44].

Среди других препаратов со снотворным эффектом для лечения инсомний назначают средства на основе отдельных лекарственных трав или травяные сборы, лежащие в основе комбинированных фитопрепаратов.

Схема лечения определяется индивидуально в зависимости от природы и тяжести симптомов ПР и инсомнии. Приоритетным при лечении следует считать использование безлекарственных методов. К медикаментозной терапии следует обращаться в случае неэффективности нефармакологической коррекции. При более мягких вариантах ПР лечение инсомнии предпочтительнее начинать с психотерапии в комбинации с растительными снотворными средствами и препаратами мелатонина. Они являются группой выбора для молодых людей, создают наименьшие проблемы для принимающих их пациентов и легко могут быть отменены в дальнейшем. При неэффективности этих средств в течение 3–5 ночей они заменяются более сильнодействующими — современными снотворными препаратами с минимальным риском развития лекарственной зависимости и привыкания (доксиламин, зопиклон, золпидем, залеплон). Применять сразу медикаментозное лечение следует у пациентов, когда важна быстрота наступления эффекта. При более выраженной симптоматике рекомендована комбинация психотерапии и психофармакотерапии, включающей препараты из групп антидепрессантов и нейролептиков, терапевтическими мишенями которых являются как ПР, так и нарушения сна, и которые допустимы к длительному применению без риска привыкания и зависимости.

Показано, что успешное лечение инсомнии повышает эффективность терапии ПР, снижает вероятность рецидива, повышает восприимчивость пациентов ко многим противотревожным препаратам [53].

Таким образом, лечение инсомний в рамках ПР состоит из комплекса мероприятий, направленных на гармонизацию эмоционального состояния, вегетативной нервной системы и купирование ПА и инсомнии как синдромов. Залогом успешности терапии нарушений сна при ПР является комплексный подход, включающий, наряду с фармакотерапией, широкий спектр методов психотерапевтического воздействия.

## Список источников / References

1. Корабельникова Е.А. Нарушения сна при паническом расстройстве. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018; 118(4-2): 99–106.
- Korabelnikova E.A. Sleep disturbances in panic disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues. 2018; 118(4-2): 99–106. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20181184299
2. ВОЗ. МКБ-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. СПб.; 1994.
- WHO. ICD-10. International statistical classification of diseases and related health problems (10th revision). Classification of mental and behavioral disorders. St. Petersburg; 2016. (In Russ.)
3. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. Washington; 1990.
4. Дюкова Г.М. Панические расстройства в практике невролога. Ремедиум Приволжье. 2017; 2(152): 21–24.
- Dyukova G.M. Panic disorders in the practice of a neurologist. Remedium Privolzh'e. 2017; 2(152): 21–24. (In Russ.)
5. Shin J., Park D., Ryu S. et al. Clinical implications of agoraphobia in patients with panic disorder. Medicine (Baltimore). 2020; 99(30): e21414. DOI: 10.1097/MD.00000000000021414
6. Cousineau H., Marchand A., Bouchard S. et al. Insomnia symptoms following treatment for comorbid panic disorder with agoraphobia and generalized anxiety disorder. J. Nerv. Mental Dis. 2016; 4: 267–273. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000466
7. Brook A., Marcks B., Weisberg R. Co-occurrence of insomnia and anxiety disorders: a review of the literature. Am. J. Lifestyle Med. 2009; 3(4): 300–309. DOI: 10.1177/1559827609334681
8. Hauri P., Friedman M., Ravaris C. Sleep in patients with spontaneous panic attacks. Sleep. 1989; 12(4): 323–337. DOI: 10.1093/sleep/12.4.323
9. Ковров Г.В., Лебедев М.А., Палатов С.Ю. и др. Нарушения сна при тревожных и тревожно-депрессивных расстройствах. Русский медицинский журнал. 2015; 10: 530–536.
- Kovrov G.V., Lebedev M.A., Palatov S.Yu. et al. Sleep disorders in anxiety and anxiety-depressive disorders. Russian Medical Journal. 2015; 10: 530–536. (In Russ.)
10. Мишиев В.Д. Нарушения сна при некоторых психических расстройствах: современный подход к выбору гипнотика. Новости медицины и фармации. 2007; (3): 9–11.
- Mishiev V.D. Sleep disorders in certain mental disorders: a modern approach to choosing a hypnotist. News of Medicine and Pharmacy. 2007; (3): 9–11. (In Russ.)
11. Na H.R., Kang E.H., Yu V.H. et al. Relationship between personality and insomnia in panic disorder patients. Psychiatry Invest. 2011; 8(2): 102–106. DOI: 10.4306/pi.2011.8.2.102
12. Uhde T., Cortese B., Vedeniapin A. Anxiety and sleep problems: emerging concepts and theoretical treatment implications. Curr. Psychiatry Rep. 2009; 11(4): 269–276. DOI: 10.1007/s11920-009-0039-4
13. Van de Laar M., Verbeek I., Pevernagie D. The role of personality traits in insomnia. Sleep Med. Rev. 2010; 14(1): 61–68. PMID: 19897388. DOI: 10.1016/j.smrv.2009.07.007
14. Belleville G., Marchand A., Poitra J. et al. Do treatments for panic disorder improve sleep in patients with unexplained chest pain. Arch. Sci. Psychol. 2015; 3: 93–100. DOI: 10.1037/arc0000018
15. Zugliani M., Martin-Santos R., Nardi A., Freire R. Personality traits in panic disorder patients with and without comorbidities. J. Nerv. Ment. Dis. 2017; 205(11): 855–858. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000745
16. Perlis R., Mischoulon D., Smoller J. et al. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. Biol. Psychiatry. 2003; 54(9): 879–883. DOI: 10.1016/s0006-3223(03)00424-4
17. Brummett B., Krystal A., Ashley-Koch A. et al. Sleep quality varies as a function of 5-HTTLPR genotype and stress. Psychosom. Med. 2007; 69(7): 621–624. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31814b8de6
18. Юматов Е.А., Глазачев О.С., Быкова Е.В. и др. Взаимосвязь эмоционального стресса и сна. Вестник МАН РС. 2016; (1): 5–14.
- Yumatov E.A., Glazachev O.S., Bykova E.V. et al. Relationship between emotional stress and sleep. Vestnik MAN RS. 2016; (1): 5–14. (In Russ.)
19. Воробьева О.В. Роль эмоционального стресса в развитии панического расстройства. Психические расстройства в общей медицине. 2008; (4): 48–51.
- Vorobyeva O.V. The role of emotional stress in the development of panic disorder. Mental disorders in general medicine. 2008; (4): 48–51. (In Russ.)
20. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. Неврология и ревматология. 2016; (2): 41–51.
- Poluektov M.G., Buzunov R.V., Averbuh V.M. et al. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. Neurology and Rheumatology. 2016; (2): 41–51. (In Russ.)
21. Воробьева О.В. Паническое расстройство — принципы терапии. Русский медицинский журнал. 2008; (6): 362–365.
- Vorobyeva O.V. Panic disorder — principles of therapy. Russian Medical Journal. 2008; 6: 362–365. (In Russ.)
22. Зинковский А.К., Юров И.Е. Личностные особенности и психовегетативный статус пациентов с паническими и генерализованным тревожным расстройством. Социальная и клиническая психиатрия. 2001; (2): 44–48.
- Zinkovsky A.K., Yurov I.E. Personality features and psychovegetative status of patients with panic and generalized anxiety disorder. Social and Clinical Psychiatry. 2001; (2): 44–48. (In Russ.)
23. Полуэктов М.Г. Расстройства сна в практике психиатра. Современная терапия психических расстройств. 2012; (4): 11–17.
- Poluektov M.G. Sleep disorders in the practice of a psychiatrist. Modern therapy of mental disorders. 2012; (4): 11–17. (In Russ.)
24. National Institutes of Health. National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults. Sleep. 2005; 28(9): 1049–1057. DOI: 10.1093/sleep/28.9.1049
25. Sateia M., Doghramji K., Hauri P., Morin C. Evaluation of chronic insomnia. Sleep. 2000; 23(2): 243–308.
26. Morin C. Cognitive-behavioral approaches to the treatment of insomnia. Clin. Psychiatry. 2004; 65(Suppl 16): 33–40.
27. Голубев В.Л., Башмаков М.Ю. Панические атаки и ночной сон. Русский медицинский журнал. 1999; 2(1): 3–6.
- Golubev V.L., Bashmakov M.Yu. Panic attacks and a night's sleep. Russian Medical Journal. 1999; 2(1): 3–6. (In Russ.)
28. Pecknold J., Olha A., Chang H. et al. Sleep architecture in patients with panic disorders. Proceedings of 15th meeting of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum. San Juan; 1986.
29. Hauri P., Friedman M., Ravaris C. Sleep in patients with spontaneous panic attacks. Sleep. 1989; 12(4): 323–337. DOI: 10.1093/sleep/12.4.323
30. Hoge E., Marques L., Wechsler R. et al. The role of anxiety sensitivity in sleep disturbance in panic disorder. J. Anxiety Disord. 2011; 25(4): 536–538. DOI: 10.1016/j.janxdis.2010.12.008
31. Uhde T., Roy-Byrne P., Gillin J. et al. The sleep of patients with panic disorder: a preliminary report. Psychiatry Res. 1985; 12(3): 251–259. DOI: 10.1016/0165-1781(84)90030-1
32. Lesser I., Poland R., Holcomb C., Rose D. Electroencephalographic study of nighttime panic attacks. J. Nerv. Ment. Dis. 1985; 173(12): 744–746. DOI: 10.1097/00005053-198512000-00007
33. Mellman T., Uhde T. Sleep-related panic. Proceedings of 42nd Annual Convention of the Society for Biological Psychiatry. Chicago; 1987.
34. Bell C., Dixie-Bell D., Thompson B. Panic attacks: relationship to isolated sleep paralysis. Am. J. Psychiatry. 1986; 143(11): 1484. DOI: 10.1176/ajp.143.11.1484a
35. Wade A. Antidepressants in panic disorder. Intern. Clin. Psychopharmacol. 1999; 14(2): 13–17.
36. DeVane C. The place of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder. Pharmacotherapy. 1997; 17(2): 282–292.
37. Roy-Byrne P., Craske M., Stein M. Panic disorder. Lancet. 2006; 368(9540): 1023–1032. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69418-X
38. Sepede G., De Berardis D., Gambi F. et al. Olanzapine augmentation in treatment-resistant panic disorder: a 12-week, fixed dose, open-label trial. J. Clin. Psychopharmacol. 2006; 26(1): 45–49. DOI: 10.1097/01.jcp.0000195108.01898.17
39. Simon N., Hoge E., Fischmann D. et al. An open-label trial of risperidone augmentation for refractory anxiety disorders. J. Clin. Psychiatry. 2006; 67(3): 381–385. DOI: 10.4088/jcp.v67n0307
40. Вейн А.М. Панические атаки. Руководство для врачей. М.; 2004.
- Wayne A.M. Panic attacks. Guide for doctors. Moscow; 2004. (In Russ.)
41. Корабельникова Е.А. Современный подход к диагностике и терапии панического расстройства. Поликлиника. 2016; (4-3): 31–36.
- Korabelnikova E.A. A modern approach to the diagnosis and therapy of panic disorder. Polyclinic. 2016; (3-4): 31–36. (In Russ.)
42. Breilmann J., Giralanda F., Guaiana G. et al. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2019; 3(3): CD010677. DOI: 10.1002/14651858.CD010677.pub2
43. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J. Sleep Res. 2017; 26(6): 675–700. DOI: 10.1111/jsr.12594
44. Захаров А.В., Хивинцева Е.В. Клиническое применение мелатонина в терапии расстройств сна. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(44): 42–47.
- Zakharov A.V., Khivintseva E.V. Clinical use of melatonin in the treatment of sleep disorders. Effective pharmacotherapy. 2019; 15(44): 42–47. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-44-42-47

45. Корабельникова Е.А. Психотерапия инсомнии: роль сомнолога и психотерапевта. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства»*. 2014; (12): 38–44.  
Korabelnikova E.A. Psychotherapy of insomnia: the role of the somnologist and psychotherapist. Effective pharmacotherapy. *Neurology and psychiatry. Special issue "Sleep and its disorders"*. 2014; (12): 38–44. (In Russ.)
46. Qaseem A., Kansagara D., Forcica M. et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2016; 165(2): 125–133.  
DOI: 10.7326/M15-2175
47. Medic G., Wille M., Hemels M. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat. Sci. Sleep.* 2017; 9: 151–161.  
DOI: 10.2147/NSS.S134864
48. Mendelson W. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J. Clin. Psychiatry.* 2005; 66(4): 469–476.  
DOI: 10.4088/jcp.v66n0409
49. Everitt H., Baldwin D., Stuart B. et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 5(5): CD010753.  
DOI: 10.1002/14651858.CD010753.pub2

### Информация об авторах

*Корабельникова Елена Александровна* — д.м.н., профессор каф. нервных болезней ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4548-0012>  
*Яковлева Елена Вячеславовна* — клинический ординатор ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2370-4540>

**Вклад авторов.** *Корабельникова Е.А.* — создание концепции исследования, курирование данных, анализ данных, поиск финансирования, проведение исследования, разработка методологии, руководство научно-исследовательской работой; *Яковлева Е.В.* — курирование данных, анализ данных, программное обеспечение.

50. Бурчаков Д.И., Тардов М.В. Инсомния в практике терапевта: роль доксиламина. *Медицинский совет.* 2020; (2): 45–53.  
Burchakov D.I., Tardov M.V. Insomnia in the practice of a therapist: the role of doxylamine. *Medical advice.* 2020; (2): 45–53. (In Russ.)  
DOI: 10.21518/2079-701X-2020-2-45-53.
51. Allison M., Hale C. A phase I study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal doxylamine in subjects with chronic intermittent sleep impairment. *Drugs R D.* 2018; 18(2): 129–136.  
DOI: 10.1007/s40268-018-0232-1
52. Смулевич А.Б., Железнова М.В., Павлова Л.К. Применение препарата «Донормил» при лечении нарушений сна средней и легкой степени выраженности в практике психиатра. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2006; 8(1): 21–28.  
Smulevich A.B., Zheleznova M.V., Pavlova L.K. The use of “Donormil” in the treatment of sleep disorders of moderate and mild severity in the practice of a psychiatrist. *Psychiatry and psychopharmacotherapy.* 2006. 8(1): 21–28. (In Russ.)
53. Asnis G.M., Caneva E., Henderson M.A. Treatment of insomnia in anxiety disorders. *Psychiatric Times.* 2012; 29(1).

### Information about the authors

*Elena A. Korabelnikova* — D. Sci. (Med.), Professor, Department of nervous diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4548-0012>  
*Elena V. Yakovleva* — clinical postgraduate student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2370-4540>

**Author contribution.** *Korabelnikova E.A.* — creation of the concept of the study, curation of data, data analysis, search for funding, conduct of the study, development of methodology, management of research work; *Yakovleva E.V.* — curation of data, data analysis, software.



# Фазово-амплитудное тета-гамма сопряжение: физиологические основы, методы анализа и перспективы трансляции в клиническую практику

А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин, Д.О. Сеницын, А.Х. Забирова, Д.Ю. Лагода, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Аннотация

*Исследование синхронизации ритмических осцилляций нейронов (кросс-частотное сопряжение в разных диапазонах) является интенсивно развивающимся направлением современной нейрофизиологии. Одним из наиболее изученных вариантов кросс-частотного сопряжения является фазово-амплитудное тета-гамма-сопряжение. Оно играет важную роль в реализации когнитивных функций и может изменяться при ряде патологических состояний, сопровождающихся развитием когнитивных нарушений.*

*В обзоре рассмотрены основные физиологические основы тета-гамма-сопряжения, методы его регистрации и расчёта, корреляция с показателями когнитивных тестов у здоровых добровольцев и изменения при патологии. Обсуждаются результаты предварительных исследований частотно-зависимой неинвазивной стимуляции головного мозга, основанной на тета-гамма-сопряжении.*

**Ключевые слова:** нейронные осцилляции; тета-гамма-сопряжение; фазово-амплитудное сопряжение; кросс-частотное сопряжение; неинвазивная стимуляция головного мозга

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 22-25-00078, <https://rscf.ru/project/22-25-00078>.

**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: [alexandra.poydasheva@gmail.com](mailto:alexandra.poydasheva@gmail.com). Пойдашева А.Г.

**Для цитирования:** Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Сеницын Д.О., Забирова А.Х., Лагода Д.Ю., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Фазово-амплитудное тета-гамма сопряжение: физиологические основы, методы анализа и перспективы трансляции в клиническую практику (обзор литературы). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(3): 71–79.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.9>

Поступила 27.07.2022 / Принята в печать 25.08.2022 / Опубликовано 25.12.2022

## Theta-gamma phase-amplitude coupling: physiological basics, analysis methods, and perspectives of translation into clinical practice

Alexandra G. Poydasheva, Ilya S. Bakulin, Dmitry O. Sinityn, Alfiya H. Zabirowa, Dmitry Yu. Lagoda, Natalia A. Suponeva, Michael A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

*Studying rhythmic neural synchronization (cross-frequency coupling in various ranges) is an emerging topic in present-day neurophysiology. One of the best-studied cross-frequency couplings is theta-gamma phase-amplitude coupling that contributes to the cognitive function and may vary in patients with several conditions associated with cognitive impairment. Changes in theta-gamma coupling can be registered in a wide range of diseases associated with cognitive decline.*

*The review covers the physiological basics of theta-gamma coupling, its registration and calculation, correlation with cognitive test results in healthy volunteers, and changes in patients. We have discussed the results of the preliminary studies of frequency-dependent non-invasive brain stimulation based on theta-gamma coupling.*

**Keywords:** neural oscillations; phase-amplitude coupling; theta-gamma coupling; cross-frequency coupling; non-invasive brain stimulation

**Source of funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 22-25-00078, <https://rscf.ru/project/22-25-00078>).

**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: [alexandra.poydasheva@gmail.com](mailto:alexandra.poydasheva@gmail.com). Poydasheva A.G.

**For citation:** Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Sinitsyn D.O., Zabirowa A.H., Lagoda D.Yu., Suponeva N.A., Piradov M.A. Literature review on theta-gamma phase-amplitude coupling: physiological basics, analysis methods, and perspectives of translation into clinical practice. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(3): 71–79. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.9>

Received 27.07.2022 / Accepted 25.08.2022 / Published 25.12.2022

## Введение

Исследование нейронных осцилляций, отражающих синхронизированные изменения постсинаптических потенциалов отдельных нейронных популяций, представляет значительный интерес как в контексте фундаментальной нейронауки, так и для потенциального применения в клинической практике [1, 2]. В последние годы особое внимание привлекает исследование не только характеристик осцилляций в отдельных частотных диапазонах, но и синхронизации колебательной активности в разных диапазонах, т.е. ее кросс-частотного сопряжения (КЧС), которое может отражать взаимодействие нейронных популяций [3, 4].

Согласно современным представлениям для КЧС в нейронной сети необходимо наличие субпопуляций интернейронов с разной по скорости синаптической динамики, обеспечивающих так называемые быстрые и медленные осцилляции. Различные варианты сопряжения были обнаружены в неокортексе и гиппокампе [5–9]. Регистрация КЧС возможна с помощью записи локальных потенциалов поля, инвазивной или неинвазивной электроэнцефалографии (ЭЭГ) и магнитоэнцефалографии (МЭГ) [10]. Кроме того, для изучения сопряжения возможно построение специальных компьютерных моделей нейронных сетей и контуров [11, 12].

Предложено несколько подходов к классификации КЧС [10]. По взаимной локализации нейронных популяций его можно разделить на смешанное, когда у нейронных контуров, участвующих в сопряжении, есть общая субпопуляция нейронов, и независимое. Последнее делится на дву- и однонаправленное, при этом однонаправленное сопряжение может генерироваться изнутри или индуцироваться внешними стимулами. По временным характеристикам КЧС делят на непрерывное, когда быстрые осцилляции регистрируются на протяжении всего медленного цикла, и интермиттирующее, которое, в свою очередь, можно разделить на альтернирующее с состоянием покоя и альтернирующее с асинхронным состоянием. По характеристикам взаимодействия осцилляций в двух диапазонах выделяют 6 возможных типов сопряжения, или когерентности: фазово-амплитудное (ФАС), амплитудно-амплитудное, фазово-фазовое, фазово-частотное, амплитудно-частотное и частотно-частотное [10, 13–15].

В данном обзоре рассматриваются физиологические основы одного из наиболее часто регистрируемых видов ФАС — тета-гамма сопряжения (ТГС), методы его регистрации и анализа. Кроме того, обсуждаются корреляция ТГС с показателями когнитивных функций у здоровых добровольцев, изменения при различных заболеваниях нервной системы, применение ТГС для разработки протоколов неинвазивной нейромодуляции. Для поиска литературы в рамках данного обзора были использованы база данных

PubMed/MEDLINE (запрос содержал фразу «theta-gamma coupling») и электронная библиотека eLIBRARY (запрос содержал фразу «тета-гамма сопряжение»).

## Технология и методика расчета ФАС

Общая схема оценки ФАС, используемая в большинстве работ, состоит из двух этапов [16]. На первом этапе из 1 или 2 различных сигналов выделяются компоненты, соответствующие двум заданным частотным диапазонам, с расчётом фазы низкочастотной компоненты и амплитуды высокочастотной компоненты. На втором этапе по полученным временным рядам рассчитывается один из нескольких предложенных в литературе показателей, измеряющих силу сопряжения, а также определяется его статистическая значимость.

Выделение компонент с расчётом фазы и амплитуды может проводиться различными способами, наиболее широко используемыми из которых являются метод полосовой фильтрации с применением преобразования Гильберта и метод свёртки с вейвлетами Морле, дающие сопоставимые результаты [17]. Для исключения влияния краевых эффектов фильтрации из анализа сопряжения должны быть исключены начальный и конечный сегменты каждого анализируемого интервала времени. Минимальная длительность этих сегментов зависит от частоты для расчёта фазы и в типичном случае должна составлять не менее 2 или 3 периодов этой частоты [11, 16], что накладывает ограничение на минимальную длительность интервалов для анализа, в том числе межстимульных интервалов в экспериментах со стимуляцией. После исключения краевых сегментов должен оставаться интервал длительностью не менее периода наименьшей исследуемой частоты. Однако ввиду невысокого соотношения сигнал/шум для высокочастотной активности, особенно в неинвазивных исследованиях, для надежной оценки сопряжения необходим анализ сигналов значительной суммарной продолжительности, которые в экспериментах со стимулами могут быть получены объединением данных от набора испытаний [16].

Выбор параметров используемых фильтров или вейвлетов существенно влияет на получаемые результаты и должен подчиняться ряду требований [11, 18]. Рассчитываемая фаза низкочастотной компоненты может иметь физиологический смысл только при наличии в сигнале колебаний значительной интенсивности на этой частоте. Ввиду этого для расчёта фазы рекомендуется использовать частоты, на которых имеются явные пики в разрешённом по времени спектре сигнала [11]. Полоса пропускания фильтра, производящего фазовый сигнал, должна быть достаточно узкой для надёжной оценки фазы, но достаточно широкой для учёта возможной нестационарности сигнала [18]. Для выделения компоненты, из которой извлекается амплитуда, должен использоваться фильтр шириной не менее удвоенной частоты модулирующего ритма для включения боковых максимумов, возникающих при модуляции [18].

На втором этапе по полученным временным рядам фазы и амплитуды рассчитываются меры сопряжения, наиболее широко используемыми из которых являются длина среднего вектора (mean vector length, MVL) и индекс модуляции (modulation index, MI) [19]. M.J. Hülsemann и соавт. по результатам анализа синтезированных данных сделали вывод, что в ситуациях с длинными интервалами анализа, высокой частотой дискретизации и высоким соотношением сигнал/шум предпочтителен показатель MVL, т.к. он более чувствителен к силе модуляции, чем MI [19]. При этом показатель MI может измерять мультимодальные зависимости амплитуды от фазы, в то время как параметр MVL не чувствителен к модуляции, имеющей 2 максимума одинаковой формы и высоты при противоположных фазах.

Статистическая значимость для большинства индексов сопряжения определяется с помощью стандартизации, состоящей в вычитании среднего и делении на стандартное отклонение распределения индекса при верной нулевой гипотезе об отсутствии сопряжения [11]. Это распределение получается вычислением индекса после разбиения временного ряда амплитуды на 2 части и их перестановки местами (что нарушает возможную синхронизацию временных рядов фазы и амплитуды, но минимально влияет на свойства каждого из них в отдельности). Распределение полученной стандартизованной величины при верной нулевой гипотезе обычно предполагается нормальным. Следует учитывать, что полученная величина является мерой статистической значимости, а не силы сопряжения, и поэтому растет с увеличением длины временных интервалов анализа [19].

Данный анализ может проводиться как в «априорном» варианте, где исследуется сопряжение между заранее заданными частотными полосами (взятыми из предыдущих исследований либо из анализа спектра сигнала), так и в «исследовательском» варианте, при котором производится систематическое вычисление индексов сопряжения для всех комбинаций из 2 заданных наборов частот (построение комодулограммы). В последнем случае определение значимости полученных значений предполагает множественные тесты с необходимостью коррекции [16].

Интерпретация обнаруженного значимого параметра сопряжения как свидетельства наличия взаимодействующих нейронных групп, генерирующих колебания на разных частотах, связана с определенными трудностями. В частности, при расчёте сопряжения между компонентами одного сигнала значимый результат может возникать при наличии нелинейных (не синусных) колебаний, которые могут генерироваться одной популяцией [11]. Кроме того, в экспериментах со стимулами сопряжение может возникать в результате привязки обоих сигналов к времени стимула, независимо друг от друга [16]. В частности, любой ответ, в котором быстрые компоненты являются короткоживущими по сравнению с медленными, будет приводить к значимому сопряжению ввиду повышения мощности быстрого ритма только при определенных фазах медленного ритма. Развитие методов определения сопряжения, облегчающих его биофизическую интерпретацию, является нетривиальной и актуальной задачей [11].

### **Физиологические основы ТГС**

В одном из ранних исследований A. Vagin и соавт. показали наличие ФАС в нейронах гиппокампа крысы, при этом

фаза колебаний в тета-диапазоне (5–10 Гц) модулировала амплитуду колебаний в гамма-диапазоне (30–100 Гц) [20]. В дальнейших исследованиях ФАС было обнаружено у мышей, крыс, овец и приматов [21–25]. У человека ТГС было зарегистрировано как с помощью ЭЭГ с использованием интракраниальных [26, 27] или скальповых электродов [28–31], так и с помощью МЭГ [32, 33].

Изначально в исследованиях ТГС у человека преимущественно регистрировали во время определённой когнитивной активности, однако в настоящее время изучается и ТГС в покое [34]. ТГС может регистрироваться как в одной области, так и между разными областями неокортекса или между неокортексом и гиппокампом [35], и, по всей видимости, играет важную роль во взаимодействии между разными участками коры, например, сенсорными областями и префронтальной корой [27]. Пространственное распределение КЧС, включая ТГС, может быть сопоставимо с нейронными сетями покоя, регистрируемыми с помощью функциональной магнитной резонансной томографии [36].

В соответствии с результатами экспериментов была сформулирована гипотеза нейронного «тета-гамма-кода», согласно которой при передаче сложных сигналов, содержащих несколько объектов, взаимодействие между отдельными популяциями нейронов обеспечивается сопряжением их тета-ритмов, в то время как гамма-осцилляции определяют отдельные объекты в структуре передаваемого сообщения [4]. Предполагается, что ТГС отражает процесс упорядочения воспринимаемой информации во времени: отдельные гамма-циклы соответствуют восприятию единиц информации, а тета/альфа-активность обеспечивает субстрат для кодирования временного интервала репрезентации этих единиц [37–43]. F. Roux и соавт. предположили, что ТГС между гиппокампом и префронтальными областями необходимо для удержания в рабочей памяти (РП) упорядоченной информации, а альфа-гамма-сопряжение — для удержания сенсорно-пространственной информации. При этом упорядочение необходимо для консолидации информации в долговременной памяти, а сенсорно-пространственная организация — для организации внимания [44].

Передача подобной упорядоченной информации может иметь сразу несколько физиологических значений: обмен упорядоченных сообщений между гиппокампом и стриатумом может лежать в основе выполнения действий в определённом порядке в соответствии с полученной информацией; упорядоченные сообщения могут содержать информацию о вознаграждении, т.е. обеспечивать мотивацию для определённых действий. Наконец, упорядочение единиц информации является важной предпосылкой для их объединения в более крупные кластеры, лежащего в основе успешного запоминания [4, 35].

По всей видимости, ТГС является универсальным механизмом для различных когнитивных функций. ТГС между гиппокампом и энторинальной корой или гиппокампом и областями неокортекса может лежать в основе механизмов памяти и обучения, что подтверждено на модельных животных [42, 43] и людях [28]. Некоторые авторы предполагают, что в основе участия ТГС в механизмах долговременной памяти и обучения лежит его влияние на силу синаптических связей и синаптическую пластичность. Это подтверждается тем фактом, что частоты тета- и гамма-диапазона совпадают с частотами электрической стимуляции,

использованной для индукции долговременной потенциации в исследованиях на модельных животных [35]. Функциональное значение ТГС может зависеть и от того, в какую фазу тета-цикла (максимум или минимум) регистрируются гамма-осцилляции, причём данная зависимость сохраняется как для обучения и памяти, опосредованных ТГС в гиппокампе, так и для независимых от него функций [45]. Кроме того, ТГС меняется в динамике в зависимости от поведенческой активности, и можно выделить разные состояния ТГС, характеризующиеся разной частотой гамма-колебаний и фазой тета-циклов [46].

Помимо участия ТГС в механизмах памяти, показана его значимость для других когнитивных функций. Например, выявлена связь ТГС между префронтальной и моторной корой с выполнением задачи на когнитивный контроль [47, 48]. ТГС может играть важную роль в восприятии речи, т.е. акустическом анализе: с помощью МЭГ показано изменение фазы тета-цикла и ТГС в зависимости от скорости воспринимаемой речи [33]. Важная роль ТГС предполагается и для организации РП [1, 49]. Разные фазы тета-цикла могут быть ассоциированы с разными компонентами РП: так, в исследованиях с регистрацией ТГС интракраниальными электродами показано, что пики тета-циклов приходятся на извлечение, в то время как минимумы — на запоминание [50]. С другой стороны, ТГС также регистрируется в фазе удержания задач в РП [26].

В соответствии с результатами экспериментальных исследований, предложены две модели РП, основанных на ТГС [1]. Согласно одной из них, каждый кодируемый объект транслируется в виде короткой волны гамма-диапазона, а совокупность нескольких гамма-волн составляет один тета-цикл [51]. В этом случае ограниченная способность к одновременному удержанию в РП нескольких объектов может быть обусловлена максимальным количеством гамма-волн в одном таком тета-цикле, т.е. ТГС, что согласуется с данными исследований, показавших, что ёмкость РП может составлять  $4 [52]$  или  $7 \pm 2$  объектов [51]. Теоретически, увеличить ёмкость РП можно либо путем увеличения длительности тета-циклов, либо с помощью увеличения количества гамма-волн на 1 цикл. Связь ёмкости РП с ТГС у здоровых добровольцев была подтверждена в исследовании J. Kaminski и соавт. [53], однако эти результаты не были воспроизведены на большей выборке добровольцев [54]. С другой стороны, в исследовании на пациентах с эпилепсией с помощью инвазивной ЭЭГ показано, что более высокие частоты гамма-колебаний во время КЧС для дельта-гамма-диапазона коррелируют с увеличением ёмкости РП [55], что косвенно подтверждает вышеописанную гипотезу. Кроме того, с ней согласуются результаты исследований с использованием транскраниальной стимуляции переменным током (transcranial alternating current stimulation, tACS), в которых было показано, что уменьшение частоты тета-ритма с помощью стимуляции увеличивает ёмкость РП [27], в то время как увеличение частоты тета-колебаний приводит к ухудшению показателей [56].

Согласно другой модели РП, каждый объект кодируется не отдельной гамма-волной, а всей вспышкой гамма-волн [57, 58]. Однако удержание объектов ограничено во времени, и для их успешного запоминания необходимо повторение данных гамма-вспышек через некоторый промежуток времени. В таком случае ограниченная ёмкость РП обусловлена необходимостью реактивации подобных

гамма-вспышек через несколько тета-циклов. В соответствии с данной моделью можно предположить, что замедление тета-осцилляций может потенциально привести к уменьшению ёмкости РП за счёт уменьшения количества активируемых воспоминаний в единицу времени [1, 49]. С другой стороны, уменьшение частоты тета-осцилляций сопряжено с увеличением длительности гамма-вспышек, что может способствовать более выраженной реактивации воспоминания и, как следствие, улучшению РП. Подобная гипотеза согласуется с результатами описанных выше исследований с использованием tACS [56, 59].

### Корреляция с когнитивными тестами у здоровых

Участие ТГС в когнитивных функциях у человека наиболее изучено в отношении РП. Косвенно его важная роль для РП подтверждается тем фактом, что ТГС регистрируется во время задач, оценивающих данную когнитивную функцию. Кроме того, показатели ТГС коррелируют с результатами тестов на РП (подробное описание роли различных вариантов КЧС для данной когнитивной функции приведено в обзоре М. Abubaker и соавт. [1]).

В одной из ранних работ, проведённых на пациентах с имплантированными субдуральными электродами для электрокортикографии, ТГС было зарегистрировано во время разных когнитивных задач, включая задачу n-back ( $n = 2$ ), в РП. По результатам данного исследования продемонстрировано, что схожие задачи индуцируют схожие пространственные паттерны распределения ТГС под набором электродов. Подтверждением этого факта является выявление статистически значимой корреляции индекса модуляции под отдельными электродами при выполнении тестов, оценивающих сходные функции, и отсутствие этой корреляции при выполнении тестов, оценивающих различные когнитивные домены [60]. В другом исследовании с применением электрокортикографии показано, что индекс модуляции для ТГС в гиппокампе в периоде удержания задачи Стернберга в РП был статистически значимо выше по сравнению с базовым состоянием [61]. Кроме того, в том же исследовании показано, что с увеличением сложности задачи уменьшается частота тета-циклов и дисперсия модулируемой фазы, а уменьшение ширины модуляции, интерпретируемое авторами как усиление точности сопряжения, коррелирует с временем реакции, т.е. может обуславливать более быструю реализацию данной когнитивной функции.

В исследованиях на здоровых добровольцах с помощью ЭЭГ во время выполнения задачи с отсроченным воспроизведением на визуальную РП зарегистрированы наиболее высокие показатели ТГС в теменной и затылочной коре, причём синхронизация была более выраженной в правом полушарии при совпадающих стимулах и в левом — при несовпадающих [62]. Похожие результаты получены и для сопряжения между префронтальной и теменной корой, при этом индекс синхронизации был статистически значимо выше при выполнении задачи на РП по сравнению с контрольным заданием [31]. В более позднем исследовании показано как усиление тета-активности в лобной и теменной области во время запоминания и извлечения, так и корреляция результатов выполнения данной задачи на РП с индексом синхронизации тета- и гамма-активности в теменной коре [63]. Выявлено, что ТГС может модулироваться сложностью задачи: распределение амплитуд

быстрого волновой активности (бета- и гамма-диапазона) в задних отделах коры меняется в течение фаз тета-цикла в префронтальной коре в зависимости от сложности выполняемой задачи на РП [64]. Однако в проведенном недавно исследовании, напротив, не обнаружено статистически значимых различий ТГС в покое и при выполнении задачи на РП (запоминание пространственной последовательности), хотя авторы отметили локальные изменения топографии ТГС и интерпретировали их в рамках возможной деактивации сетей покоя во время выполнения когнитивной задачи. В отличие от остальных исследований, авторы не нашли статистически значимой корреляции ТГС с показателями выполнения когнитивной задачи [34]. С другой стороны, в более ранних исследованиях показано усиление ТГС в лобных долях и гамма-активности в задних отделах коры для успешно запомненных объектов по сравнению с теми объектами, которые не удалось запомнить, как на этапе запоминания [28], так и на этапе извлечения задач в РП [29].

ТГС связано с показателями и других видов памяти. Продемонстрированы статистически значимые различия индекса модуляции в гиппокампе между высокими и низкими показателями теста на пространственную долговременную память у пациентов с эпилепсией, которым проводилось предхирургическое обследование ( $n = 13$ ) [27]. В. J. Griffiths и соавт. показали статистически значимое увеличение индекса модуляции гиппокампального ТГС, зарегистрированного с помощью МЭГ, во время мнемонического закрепления запоминаемых объектов с увеличением количества запомненных объектов в задании на эпизодическую память [32]. По мнению авторов, ТГС в этой фазе может отражать повышение способности к долговременной потенциации, необходимой для эффективного запоминания.

В последние годы интенсивно изучается корреляция ТГС в покое с показателями когнитивных тестов. Интересные результаты получены А. Raio и соавт. в отношении корреляции ТГС и показателей общего интеллекта [65]. Проанализировав 100 записей ЭЭГ покоя здоровых добровольцев молодого возраста, авторы обнаружили слабую отрицательную корреляцию между ТГС в лобных и теменно-затылочных отделах с показателями шкалы интеллекта Векслера. Затем были отобраны по 10 добровольцев с наиболее высокими и наиболее низкими показателями ТГС, у которых проведена регистрация ТГС во время выполнения прогрессивных матриц Равена. Авторы обнаружили статистически значимо более высокие результаты выполнения теста и показатели ТГС в лобных отделах во время выполнения задачи у добровольцев с изначально низким показателем ТГС покоя. На основании этих данных сделан вывод, что ТГС покоя может иметь интерферирующий или даже подавляющий эффект на возникновение ТГС в функционально значимых областях, необходимое для успешного выполнения когнитивных задач. Напротив, F. Siebenhühner и соавт. не удалось выявить статистически значимой корреляции ФАС, зарегистрированного с помощью МЭГ в покое, с показателями тестов на РП, скорость обработки информации и исполнительные когнитивные функции [66].

### Изменения ТГС при патологии

Учитывая вероятную ассоциацию феномена ТГС с процессом упорядочения информации, который, в свою очередь, является составной частью многих когнитивных функций,

наиболее часто изменение ТГС исследовалось при патологиях, сопровождающихся развитием когнитивных нарушений.

Интерес представляют экспериментальные работы на модельных животных. Например, X. Zhang и соавт. продемонстрировали у мышей с дефицитом белка-предшественника амилоида снижение ТГС между теменной корой и гиппокампом, что позволило авторам рассматривать возможность использования ТГС в качестве доклинического маркера болезни Альцгеймера [67]. В исследовании М. Tamura и соавт., напротив, показано, что сопряжение тета- и медленного гамма-ритма между гиппокампом и медиальной префронтальной корой у мышей — носителей гетерозиготной делеции *Zhhc8* (генетическая модель когнитивной дисфункции) усилено по сравнению с мышами дикого типа, причём это усиление ассоциировано с успешным выполнением заданий на пространственную РП [68]. У мышей дикого типа с усилением сопряжения ассоциировано усложнение задания, что в комбинации с описанными выше результатами у генетических моделей позволяет авторам предполагать, что усиление сопряжения служит основной компенсаторной механизмом поддержания РП.

В нескольких исследованиях феномен ТГС изучался у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами и болезнью Альцгеймера. M. S. Goodman и соавт. обнаружили, что выраженность ТГС значимо отличается у пациентов с болезнью Альцгеймера, умеренными когнитивными нарушениями и здоровых добровольцев (в указанной последовательности увеличивается), более того, у пациентов точность выполнения теста n-back ассоциирована с выраженностью ТГС, что соотносится с закономерности, выявляемой и у здоровых обследованных [69]. Н. Brooks и соавт. в лонгитюдном исследовании продемонстрирована стабильность выявляемой ассоциации между РП и ТГС у здоровых пожилого возраста и пациентов с рекуррентной депрессией без когнитивного дефицита [70]. Примечательно, что по данным более раннего исследования этой группы ТГС ассоциировано только с выполнением когнитивных тестов, требующих упорядочения информации, и не зависит от диагноза (исследовались пациенты с рекуррентной депрессией, умеренными когнитивными расстройствами и здоровые добровольцы) [39]. Таким образом, взаимосвязь между ТГС и упорядочением информации не зависит не только от конкретной задачи, но и от клинического состояния и, вероятно, отражает специфическую нейрофизиологическую основу указанных процессов [1]. Потенциально возможно применение оценки ТГС как прогностического маркера развития болезни Альцгеймера. Так, C. S. Musaeus и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с прогрессирующими умеренными когнитивными нарушениями индекс модуляции ТГС ниже, чем у пациентов со стабильными умеренными когнитивными нарушениями [30].

Помимо болезни Альцгеймера, ТГС исследовали у пациентов с психическими заболеваниями: шизофренией [71, 72], расстройствами аутистического спектра [73, 74], рекуррентной депрессией [75, 76], синдромом дефицита внимания с гиперактивностью [77, 78]. Наибольшее количество работ по изучению ТГС включали пациентов с шизофренией, хотя ограничением является гетерогенность их методологии. В совокупности полученные данные свидетельствуют о вероятном нарушении сопряжения у пациентов по сравнению со здоровыми с общей тенденцией к

снижению ТГС по мере усложнения задания. Предполагается, что общий когнитивный дефицит, наблюдаемый у этих пациентов, может быть обусловлен нарушением ТГС [79]. При рекуррентной депрессии оценка ТГС может служить многообещающим маркером, отражающим динамику клинической симптоматики на фоне терапии [75, 80]. При синдроме дефицита внимания с гиперактивностью описано уменьшение ТГС, вероятно, отражающее дефицит контроля внимания [77, 78]. Нарушение ТГС также рассматривается в качестве возможной причины нарушений памяти при височной эпилепсии [81, 82].

### Возможности применения в нейромодуляции

Модуляция осцилляторной активности является одним из интенсивно развивающихся направлений неинвазивной стимуляции мозга [83, 84]. К частотно-зависимым методам неинвазивной стимуляции мозга относятся tACS и ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Применение данных методов позволяет эффективно неинвазивно модулировать осцилляторную активность мозга. Оценка эффекта модуляции нейрональных осцилляций на поведенческом или нейрофизиологическом уровне позволяет определять причинно-следственные связи между осцилляторной активностью и изучаемым феноменом [85–88]. С другой стороны, собственно эффект методов неинвазивной стимуляции мозга может во многом определяться их влиянием на осцилляторную активность мозга, например, усилением осцилляций, синхронных с частотой стимуляции [84, 89, 90]. Логичным выводом из данного положения является разработка протоколов таргетной стимуляции мозга, учитывающей осцилляторную активность и основанной, например, на использовании персонализированной частоты стимуляции или синхронизации стимуляции с определёнными фазами осцилляторной активности [1, 91, 92].

В рамках данного обзора особый интерес представляют немногочисленные работы, в которых неинвазивная стимуляция мозга проводилась с учётом ТГС. В проведенных исследованиях использовалось несколько подходов к модуляции ТГС с помощью неинвазивной стимуляции мозга. Например, протокол стимуляции может, по сути, имитировать тета- и/или гамма-активность или же направленно изменять частоту тета- и/или гамма-активности [1].

В нескольких работах для стимуляции ТГС использовался протокол тета-гамма-tACS, в рамках которого непрерывная синусоидальная стимуляция с тета-частотой сочетается со вспышками гамма-стимуляции во время положительной или отрицательной фазы тета-колебаний. Обоснованием для использования такого протокола являются данные исследований, показавшие, что вспышки гамма-колебаний при некоторых состояниях ассоциированы преимущественно с определёнными фазами тета-колебаний [60, 93]. Используя такой подход, Н. Akkad и соавт. показали, что тета-гамма tACS оказывает положительный эффект на моторное обучение только в том случае, если вспышки гамма-колебаний при стимуляции синхронизированы с положительной фазой тета-колебаний [45]. В отношении влияния на когнитивный контроль в другой работе, напротив, показано, что поведенческий эффект наблюдается только при гамма-стимуляции, не привязанной к определённым фазам тета-колебаний [94]. Ещё в одном исследовании показано статистически значимое ухудшение выполнения те-

ста на вербальную РП при синхронизации гамма-вспышек с негативной фазой тета-колебаний [95]. В целом, результаты этих исследований свидетельствуют о важности фазовой специфичности при применении тета-гамма-tACS.

Интересный подход предложен J. Vosskuhl и соавт., суть которого — в проведении tACS (локализация электродов — FCz, Pz) с частотой, меньшей индивидуальной частоты тета-ритма при ТГС во время выполнения задачи на РП [59]. Согласно предложенной концепции, уменьшение отношения частот тета- и гамма осцилляций в таком случае будет приводить к увеличению ёмкости РП. Например, у индивидуума с частотами тета- и гамма-осцилляций при ТГС 7 и 42 Гц соответственно и ёмкостью РП, равной 6 (42/7), требуемая частота стимуляции для увеличения ёмкости РП на одну единицу составляет 6 Гц (42/требуемая частота тета-осцилляций = 7). В соответствии с данной гипотезой во время проведения tACS с персонализированной частотой в тета-диапазоне, но не имитации стимуляции выявлено увеличение ёмкости РП. Кроме того, после проведения реальной tACS амплитуда осцилляций в тета-диапазоне возросла.

Другой оригинальный подход был предложен R.M.G. Reinhart и соавт. [96]. В данной работе был использован мультифокальный синфазный лобно-височный монтаж для проведения tACS, который является модификацией HD-tACS: над областями-мишенями (левая префронтальная и височная кора) располагали 3 электрода небольших размеров, один из которых является центральным. Стимуляция левой префронтальной и височной коры с индивидуальной частотой тета-ритма (при ТГС) проводится синфазно с целью увеличения синхронизации активности указанных областей. Использование такого протокола стимуляции в течение 25 мин приводит к статистически значимому улучшению РП на протяжении 50 мин. Подобный эффект не был выявлен при стимуляции только лобной или только височной области, а также при лобно-височной стимуляции без синхронизации. Противофазная стимуляция лобной и височной областей приводила к статистически значимому ухудшению показателей РП, что подтверждает предложенную концепцию.

Крайне перспективным, но пока недостаточно реализованным направлением является персонализация протоколов ТМС на основании частоты осцилляций как в тета-, так и в гамма-диапазоне. Данный подход может быть реализован, например, при проведении ТМС тета-вспышками, когда для стимуляции используются вспышки, предъявляемые с частотой, например, 5 Гц в тета-диапазоне и включающие по 3 стимула с частотой 50 Гц в гамма-диапазоне. Персонализация протокола возможна за счёт подбора индивидуальных частот вспышек и стимулов внутри вспышек на основании частот, соответственно, тета и гамма-осцилляций при ТГС. Используя подобный подход, S.W. Chung и соавт. подтвердили нейрофизиологический эффект индивидуализированного протокола стимуляции тета-вспышками, показав статистически значимое изменение ТМС-индуцированных ЭЭГ-потенциалов после стимуляции по сравнению со стандартным протоколом, хотя и не выявили различия в выполнении теста n-back [97]. Ограничением данного исследования является использование только одного типа нейропсихологического теста на РП, что не позволяет оценить влияние протоколов на разные модальности и компоненты РП.

## Заключение

Фазово-амплитудное ТГС является важным механизмом для упорядочения информации, необходимого для реализации различных когнитивных функций, хотя необходимо учитывать ограничения существующих методик анализа ФАС. Результаты исследований на здоровых добровольцах

подтверждают его важность для РП, когнитивного контроля и др. Изменения ТГС регистрируются при ряде неврологических и психиатрических заболеваний. Использование характеристик ТГС для подбора персонализированных протоколов неинвазивной стимуляции головного мозга является перспективным направлением для увеличения эффективности неинвазивной стимуляции мозга.

## Список источников / References

1. Abubaker M., Al Qasem W., Kvašňák E. Working memory and cross-frequency coupling of neuronal oscillations. *Front. Psychol.* 2021; 12: 756661. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.756661
2. Grover S., Nguyen J.A., Reinhart R.M.G. Synchronizing brain rhythms to improve cognition. *Annu. Rev. Med.* 2021; 72: 29–43. DOI: 10.1146/annurev-med-060619-022857
3. Colgin L.L. Theta-gamma coupling in the entorhinal-hippocampal system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015; 31: 45–50. DOI: 10.1016/j.conb.2014.08.001
4. Lisman J.E., Jensen O. The theta-gamma neural code. *Neuron.* 2013; 77(16): 1002–1016. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.03.007
5. Colgin L.L., Denninger T., Fyhn M. et al. Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature.* 2009; 462(7271): 353–357. DOI: 10.1038/nature08573
6. López-Madróna V.J., Pérez-Montoyo E., Álvarez-Salvado E. et al. Different theta frameworks coexist in the rat hippocampus and are coordinated during memory-guided and novelty tasks. *Elife.* 2020; 9: e57313. DOI: 10.7554/eLife.57313
7. Siapas A.G., Lubenov E.V., Wilson M.A. Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron.* 2005; 46(1): 141–151. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.02.028
8. Tort A.B., Scheffer-Teixeira R., Souza B.C. et al. Theta-associated high-frequency oscillations (110–160 Hz) in the hippocampus and neocortex. *Prog. Neurobiol.* 2013; 100: 1–14. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.09.002
9. Zielinski M.C., Shin J.D., Jadhav S.P. Coherent coding of spatial position mediated by theta oscillations in the hippocampus and prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 2019; 39(23): 4550–4565. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0106-19.2019
10. Hyafil A., Giraud A.L., Fontolan L., Gutkin B. Neural cross-frequency coupling: connecting architectures, mechanisms, and functions. *Trends Neurosci.* 2015; 38(11): 725–740. DOI: 10.1016/j.tins.2015.09.001
11. Aru J., Aru J., Priesemann V. et al. Untangling cross-frequency coupling in neuroscience. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015; 31: 51–61. DOI: 10.1016/j.conb.2014.08.002
12. Sotero R.C. Modeling the generation of phase-amplitude coupling in cortical circuits: from detailed networks to neural mass models. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 915606. DOI: 10.1155/2015/915606
13. Кичигина В.Ф. Изменения сетевых тета- и гамма-осцилляций при развитии нейродегенеративных заболеваний. *Современные технологии в медицине.* 2019; 11(1): 16–30.
14. Kichigina V.F. Changes in theta and gamma network oscillations during the development of neurodegenerative disorders. *Current technologies in medicine.* 2019; 11(1): 16–30. (In Russ.) DOI: 10.17691/stm2019.11.1.02
15. Jensen O., Colgin L.L. Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends Cogn. Sci.* 2007; 11(7): 267–269. DOI: 10.1016/j.tics.2007.05.003
16. Jirsa V., Müller V. Cross-frequency coupling in real and virtual brain networks. *Front. Comput. Neurosci.* 2013; 7: 78. DOI: 10.3389/fncom.2013.00078
17. Cohen M.X. Analyzing neural time series data: theory and practice. MIT Press; 2014. DOI: 10.7551/mitpress/9609.001.0001
18. le Van Quyen M., Foucher J., Lachaux J.P. et al. Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony. *J. Neurosci. Methods.* 2011; 111(2): 83–98. DOI: 10.1016/S0165-0270(01)00372-7
19. Dvorak D., Fenton A.A. Toward a proper estimation of phase-amplitude coupling in neural oscillations. *J. Neurosci. Methods.* 2014; 225: 42–56. DOI: 10.1016/J.JNEUMETH.2014.01.002
20. Hülsemann M.J., Naumann E., Rasch B. Quantification of phase-amplitude coupling in neuronal oscillations: comparison of Phase-Locking Value, Mean Vector Length, Modulation Index, and Generalized-Linear-Modeling-Cross-Frequency-Coupling. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 573. DOI: 10.3389/fnins.2019.00573
21. Bragin A., Jandó G., Nádasdy Z. et al. Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J. Neurosci.* 1995; 15 (1 Pt 1): 47–60. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.15-01-00047.1995
22. Lakatos P., Shah A.S., Knuth K.H. et al. An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 2005; 94(3): 1904–1911. DOI: 10.1152/jn.00263.2005
23. Nakazono T., Takahashi S., Sakurai Y. Enhanced theta and high-gamma coupling during late stage of rule switching task in rat hippocampus. *Neuroscience.* 2019; 412: 216–232. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.05.053
24. Scheffer-Teixeira R., Tort A.B. On cross-frequency phase-phase coupling between theta and gamma oscillations in the hippocampus. *Elife.* 2016; 5: e20515. DOI: 10.7554/eLife.20515
25. Tort A.B., Komorowski R., Eichenbaum H., Kopell N. Measuring phase-amplitude coupling between neuronal oscillations of different frequencies. *J. Neurophysiol.* 2010; 104(2): 1195–1210. DOI: 10.1152/jn.00106.2010
26. Wulff P., Ponomarenko A.A., Bartos M. et al. Hippocampal theta rhythm and its coupling with gamma oscillations require fast inhibition onto parvalbumin-positive interneurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106(9): 3561–3566. DOI: 10.1073/pnas.0813176106
27. Chaieb L., Leszczynski M., Axmacher N. et al. Theta-gamma phase-phase coupling during working memory maintenance in the human hippocampus. *Cogn. Neurosci.* 2015; 6(4): 149–157. DOI: 10.1080/17588928.2015.1058254
28. Vivekananda U., Bush D., Bisby J.A. et al. Theta power and theta-gamma coupling support long-term spatial memory retrieval. *Hippocampus.* 2021; 31(2): 213–220. DOI: 10.1002/hipo.23284
29. Fries U., Köster M., Hassler U. et al. Successful memory encoding is associated with increased cross-frequency coupling between frontal theta and posterior gamma oscillations in human scalp-recorded EEG. *Neuroimage.* 2013; 66: 642–647. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.002
30. Köster M., Fries U., Schöne B. et al. Theta-gamma coupling during episodic retrieval in the human EEG. *Brain Res.* 2014. 1577: 57–68. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.06.028
31. Musaeus C.S., Nielsen M.S., Musaeus J.S., Høgh P. Electroencephalographic cross-frequency coupling as a sign of disease progression in patients with mild cognitive impairment: a pilot study. *Front. Neurosci.* 2020; 14: 790. DOI: 10.3389/fnins.2020.00790
32. Park J.Y., Jung K., Lee J., An S.K. Theta-gamma coupling during a working memory task as compared to a simple vigilance task. *Neurosci. Lett.* 2013; 532: 39–43. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.10.061
33. Griffiths B.J., Martin-Buro M.C., Staresina B.P., Hanslmayr S. Disentangling neocortical alpha/beta and hippocampal theta/gamma oscillations in human episodic memory formation. *Neuroimage.* 2021; 242: 118454. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.118454
34. Lizarazu M., Lallier M., Molinaro N. Phase-amplitude coupling between theta and gamma oscillations adapts to speech rate. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019; 1453(1): 140–152. DOI: 10.1111/nyas.14099
35. Ahn J.S., Heo J., Oh J. et al. The functional interactions between cortical regions through theta-gamma coupling during resting-state and a visual working memory task. *Brain Sci.* 2022; 12(2): 274. DOI: 10.3390/brainsci12020274
36. Canolty R.T., Knight R.T. The functional role of cross-frequency coupling. *Trends Cogn. Sci.* 2010; 14(11): 506–515. DOI: 10.1016/j.tics.2010.09.001
37. Weaver K.E., Wander J.D., Ko A.L. et al. Directional patterns of cross frequency phase and amplitude coupling within the resting state mimic patterns of fMRI functional connectivity. *Neuroimage.* 2016. 128: 238–251. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.12.043
38. Bonnefond M., Kastner S., Jensen O. Communication between brain areas based on nested oscillations. *eNeuro.* 2017; 4(2): ENEURO.0153-16.2017. DOI: 10.1523/ENEURO.0153-16.2017

38. Heusser A.C., Poeppel D., Ezzyat Y., Davachi L. Episodic sequence memory is supported by a theta-gamma phase code. *Nat. Neurosci.* 2016; 19(10): 1374–1380.  
DOI: 10.1038/nn.4374
39. Brooks H., Goodman M.S., Bowie C.R. et al. Theta-gamma coupling and ordering information: a stable brain-behavior relationship across cognitive tasks and clinical conditions. *Neuropsychopharmacology.* 2020; 45(12): 2038–2047.  
DOI: 10.1038/s41386-020-0759-z
40. De Almeida L., Idiart M., Villavicencio A., Lisman J. Alternating predictive and short-term memory modes of entorhinal grid cells. *Hippocampus.* 2012; 22(8): 1647–1651.  
DOI: 10.1002/hipo.22030
41. Rajji T.K., Zomorodi R., Barr M.S. et al. Ordering Information in working memory and modulation of gamma by theta oscillations in humans. *Cereb. Cortex.* 2017; 27(2): 1482–1490.  
DOI: 10.1093/cercor/bhv326
42. Shirvalkar P.R., Rapp P.R., Shapiro M.L. Bidirectional changes to hippocampal theta-gamma comodulation predict memory for recent spatial episodes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107(15): 7054–7059.  
DOI: 10.1073/pnas.0911184107
43. Tort A.B., Komorowski R.W., Manns J.R. et al. Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106(49): 20942–20947.  
DOI: 10.1073/pnas.0911331106
44. Roux F., Uhlhaas P.J. Working memory and neural oscillations:  $\alpha$ - $\gamma$  versus  $\theta$ - $\gamma$  codes for distinct WM information? *Trends Cogn. Sci.* 2014; 18(1): 16–25.  
DOI: 10.1016/j.tics.2013.10.010
45. Akkad H., Dupont-Hadwen J., Kane E. et al. Increasing human motor skill acquisition by driving theta-gamma coupling. *Elife.* 2021; 10: e67355.  
DOI: 10.7554/eLife.67355
46. Zhang L., Lee J., Rozell C., Singer A.C. Sub-second dynamics of theta-gamma coupling in hippocampal CA1. *Elife.* 2019; 8: e44320.  
DOI: 10.7554/eLife.44320
47. Riddle J., Vogelsang D.A., Hwang K. et al. Distinct oscillatory dynamics underlie different components of hierarchical cognitive control. *J. Neurosci.* 2020; 40(25): 4945–4953.  
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0617-20.2020
48. Voytek B., Kayser A.S., Badre D. et al. Oscillatory dynamics coordinating human frontal networks in support of goal maintenance. *Nat. Neurosci.* 2015; 18(9): 1318–1324.  
DOI: 10.1038/nn.4071
49. Sauseng P., Peylo C., Biel A.L. et al. Does cross-frequency phase coupling of oscillatory brain activity contribute to a better understanding of visual working memory? *Br. J. Psychol.* 2019; 110(2): 245–255.  
DOI: 10.1111/bjop.12340
50. Rizzuto D.S., Madsen J.R., Bromfield E.B. et al. Human neocortical oscillations exhibit theta phase differences between encoding and retrieval. *Neuroimage.* 2006; 31(3): 1352–358.  
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.009
51. Jensen O., Lisman J.E. Novel lists of  $7 \pm 2$  known items can be reliably stored in an oscillatory short-term memory network: interaction with long-term memory. *Learn Mem.* 1996; 3: 257–263.  
DOI: 10.1101/lm.3.2-3.257
52. Cowan N. The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav. Brain Sci.* 2001; 24(1): 87–114.  
DOI: 10.1017/S0140525X01003922
53. Kamiński J., Brzezicka A., Wróbel A. Short-term memory capacity ( $7 \pm 2$ ) predicted by theta to gamma cycle length ratio. *Neurobiol. Learn Mem.* 2011; 95(1): 19–23.  
DOI: 10.1016/j.nlm.2010.10.001
54. Maleníková K., Rudolfová V., Šulcová K. et al. Is short-term memory capacity ( $7 \pm 2$ ) really predicted by theta to gamma cycle length ratio? *Behav. Brain Res.* 2021; 414: 113465.  
DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113465
55. Leszczyński M., Fell J., Axmacher N. Rhythmic Working memory activation in the human hippocampus. *Cell Rep.* 2015; 13(6): 1272–1282.  
DOI: 10.1016/j.celrep.2015.09.081
56. Wolinski N., Cooper N.R., Sauseng P., Romei V. The speed of parietal theta frequency drives visuospatial working memory capacity. *PLoS Biol.* 2018; 16(3): e2005348.  
DOI: 10.1371/journal.pbio.2005348
57. Herman P.A., Lundqvist M., Lansner A. Nested theta to gamma oscillations and precise spatiotemporal firing during memory retrieval in a simulated attractor network. *Brain Res.* 2013; 1536: 68–87.  
DOI: 10.1016/j.brainres.2013.08.002
58. Van Vugt M.K., Chakravarthi R., Lachaux J.P. For whom the bell tolls: periodic reactivation of sensory cortex in the gamma band as a substrate of visual working memory maintenance. *Front. Hum. Neurosci.* 2014; 8: 696.  
DOI: 10.3389/fnhum.2014.00696
59. Vosskuhl J., Huster R.J., Herrmann C.S. Increase in short-term memory capacity induced by down-regulating individual theta frequency via transcranial alternating current stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* 2015; 9: 257.  
DOI: 10.3389/fnhum.2015.00257
60. Canolty R.T., Edwards E., Dalal S.S. et al. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science.* 2006; 313 (5793): 1626–1628.  
DOI: 10.1126/science.1128115
61. Axmacher N., Henseler M.M., Jensen O. et al. Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107: 3228–3233.  
DOI: 10.1073/pnas.0911531107
62. Holz E.M., Glennon M., Prendergast K., Sauseng P. Theta-gamma phase synchronization during memory matching in visual working memory. *Neuroimage.* 2010; 52(1): 326–335.  
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.003
63. Lee Y.Y., Yang C.Y. Utilizing the extent of theta-gamma synchronization to estimate visuospatial memory ability. *Austral. Phys. Eng. Sci. Med.* 2014; 37(4): 665–672.  
DOI: 10.1007/s13246-014-0299-0
64. Fernández A., Pinal D., Diaz F., Zurrón M. Working memory load modulates oscillatory activity and the distribution of fast frequencies across frontal theta phase during working memory maintenance. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2021. 183: 107476. DOI: 10.1016/j.nlm.2021.107476
65. Pahor A., Jausovec N. Theta-gamma cross-frequency coupling relates to the level of human intelligence. *Intelligence.* 2014; 46: 283.  
DOI: 10.1016/j.intell.2014.06.007
66. Siebenhühner F., Wang S.H., Arnulfo G. et al. Genuine cross-frequency coupling networks in human resting-state electrophysiological recordings. *PLoS Biol.* 2020; 18(5): e3000685.  
DOI: 10.1371/journal.pbio.3000685
67. Zhang X., Zhong W., Brankač J. et al. Impaired theta-gamma coupling in APP-deficient mice. *Sci. Rep.* 2016; 6: 21948.  
DOI: 10.1038/srep21948
68. Tamura M., Spellman T.J., Rosen A.M. et al. Hippocampal-prefrontal theta-gamma coupling during performance of a spatial working memory task. *Nat. Commun.* 2017; 8(1): 2182.  
DOI: 10.1038/s41467-017-02108-9
69. Goodman M.S., Kumar S., Zomorodi R. et al. Theta-gamma coupling and working memory in Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Front. Aging Neurosci.* 2018; 10: 101.  
DOI: 10.3389/fnagi.2018.00101
70. Brooks H., Mirjalili M., Wang W. et al. Assessing the longitudinal relationship between theta-gamma coupling and working memory performance in older adults. *Cereb. Cortex.* 2022; 32(8): 1653–1667.  
DOI: 10.1093/cercor/bhab295
71. Hirano S., Nakhnikian A., Hirano Y. et al. Phase-amplitude coupling of the electroencephalogram in the auditory cortex in schizophrenia. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging.* 2018; 3(1): 69–76.  
DOI: 10.1016/j.bpsc.2017.09.001
72. Popov T., Wienbruch C., Meissner S. et al. A mechanism of deficient inter-regional neural communication in schizophrenia. *Psychophysiology.* 2015; 52(5): 648–656.  
DOI: 10.1111/psyp.12393
73. An K.M., Ikeda T., Hasegawa C. et al. Aberrant brain oscillatory coupling from the primary motor cortex in children with autism spectrum disorders. *Neuroimage Clin.* 2021; 29: 102560.  
DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102560
74. Mamashli F., Kozhemiako N., Khan S. et al. Children with autism spectrum disorder show altered functional connectivity and abnormal maturation trajectories in response to inverted faces. *Autism Res.* 2021; 14 (6): 1101–1114.  
DOI: 10.1002/aur.2497
75. Noda Y., Zomorodi R., Daskalakis Z.J. et al. Enhanced theta-gamma coupling associated with hippocampal volume increase following high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Int. J. Psychophysiol.* 2018; 133: 169–174.  
DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2018.07.004
76. Sun Y., Giacobbe P., Tang C.W. et al. Deep brain stimulation modulates theta oscillations and theta-gamma coupling in treatment resistant depression. *Brain Stimul.* 2015; 8(6): 1033–1042.  
DOI: 10.1016/j.brs.2015.06.010
77. Kim J.W., Kim B.N., Lee J. et al. Desynchronization of theta-phase gamma-amplitude coupling during a mental arithmetic task in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0145288.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0145288
78. Kim J.W., Lee J., Kim H.J. et al. Relationship between theta-phase gamma-amplitude coupling and attention-deficit/hyperactivity behavior in children. *Neurosci. Lett.* 2015; 590: 12–17.  
DOI: 10.1016/j.neulet.2015.01.068
79. Yakubov B., Das S., Zomorodi R. et al. Cross-frequency coupling in psychiatric disorders: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022; 138: 104690.  
DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104690
80. Noda Y., Zomorodi R., Saeki T. et al. Resting-state EEG gamma power and theta-gamma coupling enhancement following high-frequency left dorsolateral prefrontal rTMS in patients with depression. *Clin. Neurophysiol.* 2017; 128(3): 424–432.  
DOI: 10.1016/j.clinph.2016.12.023

81. Lopez-Pigozzi D., Laurent F., Brotons-Mas J.R. et al. Altered oscillatory dynamics of CA1 parvalbumin basket cells during theta-gamma rhythmopathies of temporal lobe epilepsy. *eNeuro*. 2016; 3(6): ENEURO.0284-16.2016. DOI: 10.1523/ENEURO.0284-16.2016
82. Shuman T., Amendolara B., Golshani P. Theta rhythmopathy as a cause of cognitive disability in TLE. *Epilepsy Curr*. 2017; 17(2): 107–111. DOI: 10.5698/1535-7511.17.2.107
83. Rossi S., Santarnecchi E., Feurra M. Noninvasive brain stimulation and brain oscillations. *Handb. Clin. Neurol*. 2022; 184: 239–247. DOI: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00013-8
84. Thut G., Bergmann T.O., Fröhlich F. et al. Guiding transcranial brain stimulation by EEG/MEG to interact with ongoing brain activity and associated functions: a position paper. *Clin. Neurophysiol*. 2017; 128(5): 843–857. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.01.003
85. Hanslmayr S., Axmacher N., Inman C.S. Modulating human memory via entrainment of brain oscillations. *Trends Neurosci*. 2019; 42(7): 485–499. DOI: 10.1016/j.tins.2019.04.004
86. Herrmann C.S., Strüber D., Helfrich R.F., Engel A.K. EEG oscillations: from correlation to causality. *Int. J. Psychophysiol*. 2016; 103: 12–21. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2015.02.003
87. Lobo T., Brookes M.J., Bauer M. Can the causal role of brain oscillations be studied through rhythmic brain stimulation. *J. Vis*. 2021; 21(12): 2. DOI: 10.1167/jov.21.12.2
88. Vosskuhl J., Strüber D., Herrmann C.S. Non-invasive brain stimulation: a paradigm shift in understanding brain oscillations. *Front. Hum. Neurosci*. 2018; 12: 211. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00211
89. Riddle J., Frohlich F. Targeting neural oscillations with transcranial alternating current stimulation. *Brain Res*. 2021; 1765: 147491. DOI: 10.1016/j.brainres.2021.147491

## Информация об авторах

- Пойдашева Александра Георгиевна* — м.н.с., врач-невролог группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительной медицины ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
- Бакулин Илья Сергеевич* — к.м.н., н.с., рук. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительной медицины ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>
- Синицын Дмитрий Олегович* — к.ф.-м.н., с.н.с., инженер-исследователь группы исследований сознания и памяти Института нейрореабилитации и восстановительной медицины ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9951-9803>
- Забирова Альфия Ходжаевна* — аспирант группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительной медицины, врач-невролог ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>
- Лагода Дмитрий Юрьевич* — к.м.н., м.н.с. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительной медицины ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>
- Супонева Наталья Александровна* — д.м.н., член-корреспондент РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительной медицины ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
- Пирадов Михаил Александрович* — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

**Вклад авторов.** *Пойдашева А.Г., Бакулин И.С.* — разработка концепции исследования, подготовка и редактирование рукописи, поиск источников финансирования; *Синицын Д.О., Забирова А.Х.* — разработка концепции исследования, подготовка и редактирование рукописи; *Лагода Д.Ю.* — разработка концепции исследования, редактирование рукописи; *Супонева Н.А., Пирадов М.А.* — разработка концепции исследования, редактирование рукописи, поиск источников финансирования. Все авторы участвовали в утверждении финального варианта рукописи.

90. Glim S., Okazaki Y.O., Nakagawa Y. et al. Phase-amplitude coupling of neural oscillations can be effectively probed with concurrent TMS-EEG. *Neural Plast*. 2019; 2019: 6263907. DOI: 10.1155/2019/6263907
91. Albouy P., Baillet S., Zatorre R.J. Driving working memory with frequency-tuned noninvasive brain stimulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2018. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/nyas.13664
92. Hussain S.J., Vollmer M.K., Stimely J. et al. Phase-dependent offline enhancement of human motor memory. *Brain Stimul*. 2021; 14(4): 873–883. DOI: 10.1016/j.brs.2021.05.009
93. Lopes-Dos-Santos V., van de Ven G.M., Morley A. et al. Parsing hippocampal theta oscillations by nested spectral components during spatial exploration and memory-guided behavior. *Neuron*. 2018; 100(4): 940–952.e7. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.09.031
94. Turi Z., Mittner M., Lehr A. et al.  $\theta$ - $\gamma$  cross-frequency transcranial alternating current stimulation over the trough impairs cognitive control. *eNeuro*. 2020; 7(5): ENEURO.0126-20.2020. DOI: 10.1523/ENEURO.0126-20.2020
95. Lara G.A., Alekseichuk I., Turi Z. et al. Perturbation of theta-gamma coupling at the temporal lobe hinders verbal declarative memory. *Brain Stimul*. 2018; 11(3): 509–517. DOI: 10.1016/j.brs.2017.12.007
96. Reinhart R.M.G., Nguyen J. A. Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. *Nat. Neurosci*. 2019; 22(5): 820–827. DOI: 10.1038/s41593-019-0371-x
97. Chung S.W., Sullivan C.M., Rogasch N.C. et al. The effects of individualised intermittent theta burst stimulation in the prefrontal cortex: a TMS-EEG study. *Hum. Brain Mapp*. 2019; 40(2): 608–627. DOI: 10.1002/hbm.24398

## Information about the authors

- Alexandra G. Poydasheva* — junior researcher, neurologist of Non-invasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
- 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>
- Dmitry O. Sinityn* — Cand. Sci. (Phys.-Math.), senior researcher, research engineer, Group of consciousness and memory studies, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9951-9803>
- Alfiya Kh. Zabitrova* — postgraduate student, Non-invasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
- Dmitry Yu. Lagoda* — Cand. Sci. (Med.), junior researcher, Non-invasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>
- 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>
- Mikhail A. Piradov* — D. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

**Author contribution.** *Poydasheva A.G., Bakulin I.S.* — development of the research concept, preparation and editing of the manuscript, search for funding sources; *Sinityn D.O., Zabitrova A.Kh.* — development of the research concept, preparation and editing of the manuscript; *Lagoda D.Yu.* — development of the concept of the study, editing the manuscript; *Suponeva N.A., Piradov M.A.* — development of the research concept, editing of the manuscript, search for funding sources. All authors participated in the approval of the final version of the manuscript.



# Клиническое наблюдение поствакцинального острого рассеянного энцефаломиелита с развитием синдрома *area postrema* и имитирующего доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение

Э.И. Богданов<sup>1,2</sup>, А.Ю. Казанцев<sup>1</sup>, А.Г. Ахунова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница», Казань, Россия

## Аннотация

Синдром *area postrema* (САР) возникает при поражении дна IV желудочка головного мозга и клинически проявляется тошнотой, неукротимой рвотой, икотой. Данный синдром чаще всего описывается при заболеваниях спектра оптикомиелита, реже — при других патологиях.

Нами представлено клиническое наблюдение САР с развитием позиционного головокружения у 41-летней женщины, обусловленного острым рассеянным энцефаломиелитом после вакцинации от COVID-19. Заболевание, имитирующее доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, дебютировало остро с развитием тошноты, рвоты, головокружения, с резким усилением симптомов при движении головы. Объективный осмотр выявлял мозаичную гипестезию левой половины лица, а также снижение конвергенции левого глазного яблока. МРТ головного мозга выявила очаг в области, прилегающей ко дну IV желудочка, соответствующий области *area postrema*. На фоне терапии глюкокортикостероидами симптоматика полностью регрессировала без рецидива заболевания в течение последующего 1 года наблюдения.

**Ключевые слова:** *area postrema*; COVID-19; вакцинация; поствакцинальные осложнения; головокружение; доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; острый рассеянный энцефаломиелит

**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:** 420101, Казань, ул. Мавлютова, д. 2. ЦГКБ № 18. E-mail: engine90@bk.ru. Казанцев А.Ю.

**Для цитирования:** Богданов Э.И., Казанцев А.Ю., Ахунова А.Г. Клиническое наблюдение поствакцинального острого рассеянного энцефаломиелита с развитием синдрома *area postrema* и имитирующего доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(4): 80–84.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.10>

Поступила 29.12.2021 / Принята в печать 25.05.2022 / Опубликовано 30.09.2022

## Postvaccination acute disseminated encephalomyelitis with *area postrema* syndrome and quasi benign paroxysmal positional vertigo: a case report

Enver I. Bogdanov<sup>1,2</sup>, Alexander Yu. Kazantsev<sup>1</sup>, Alsu G. Akhunova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

## Abstract

*Area postrema syndrome* (APS) develops in patients with lesions found in the floor of the fourth ventricle and manifests with nausea, intractable vomiting, and hiccup. APS is most commonly associated with neuromyelitis optica spectrum disorders although it may develop in some other conditions as well.

We have presented a case study of APS with positional vertigo developed in a 41-year-old woman caused by acute disseminated encephalomyelitis after COVID-19 vaccination. Quasi benign paroxysmal positional vertigo acutely manifested with nausea, vomiting, and vertigo that dramatically worsened with head movement. Physical examination revealed patchy hypesthesia on the left side of the face and decreased convergence of the left eye. MRI scan showed a lesion adjacent to the floor of the fourth ventricle (*area postrema*). The manifestations totally regressed on glucocorticoids without any relapse during 1-year follow-up.

**Keywords:** *area postrema; COVID-19; vaccination; postvaccination complications; postvaccination reactions; vertigo; benign paroxysmal positional vertigo; acute disseminated encephalomyelitis*

**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:** 420101, Russia, Kazan, Mavlyutova str., 2. Clinical Hospital No. 18. E-mail: engine90@bk.ru. Kazantsev A.Yu.

**For citation:** Bogdanov E.I., Kazantsev A.Yu., Akhunova A.G. Postvaccination acute disseminated encephalomyelitis with area postrema syndrome and quasi benign paroxysmal positional vertigo: a case report. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(4): 80–84. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.10>

Received 29.12.2021 / Accepted 25.05.2022 / Published 30.09.2022

## Введение

В эпоху пандемии COVID-19 особая роль отводится вакцинации. Несмотря на то что большинство используемых в мире вакцин показали свою эффективность и высокий уровень безопасности, неизбежны редкие серьёзные осложнения, среди которых — аутоиммунное поражение центральной и периферической нервной системы. Информация о поствакцинальных осложнениях COVID-19 в настоящее время ограничена описаниями отдельных клинических наблюдений. Например, в выборке из 232 603 вакцинированных человек поствакцинальные аутоиммунные осложнения нервной системы возникли у 21 (0,009%), в том числе демиелинизирующие синдромы центральной нервной системы — у 8 [1].

Большая часть вакцин против COVID-19 относятся к мРНК-вакцинам (mRNA-1273, «Moderna»; BNT162b2, «Pfizer») или вирусным векторным вакцинам (Ad26.COV2-S, «Johnson & Johnson»; ChAdOx1 nCoV-19, «Astra-Zeneca») [2]. Именно осложнения от применения данных вакцин обычно описываются в литературе. Информация о неврологических осложнениях при вакцинации другими типами вакцин, среди которых инактивированные вакцины, крайне скудная, при том что этот тип вакцины может иметь потенциальные преимущества ввиду меньшего числа побочных эффектов [3, 4]. Ниже мы приводим клиническое наблюдение развития поствакцинального демиелинизирующего поражения центральной нервной системы, возникшее вследствие инактивированной вакцины CoviVac (ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН») [5].

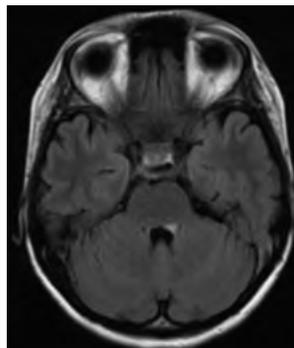
## Клиническое наблюдение

Женщина, 41 год, обратилась с жалобами на остро возникшую тошноту и головокружение с ощущением вращения окружающего пространства. Симптомы значительно усиливались при движении головой с развитием рвоты и существенно облегчались в покое. Помимо головокружения пациентка отмечала лёгкое онемение в левой половине лица и более выраженное онемение левой половины языка, а также двоение в глазах при взгляде вблизи. Хронических заболеваний в анамнезе не было, за 8 мес до текущего заболевания перенесла COVID-19 в лёгкой форме.

За 2 нед до дебюта заболевания пациентка получила вторую дозу вакцины CoviVac. В день заболевания остро после пробуждения отметила тошноту, рвоту, шаткость при

ходьбе и головокружение, преимущественно возникавшие при перемене положения головы и в момент перехода в вертикальное положение. Спустя 3 дня стала отмечать наличие онемения левой половины языка и менее выраженное онемение лица слева. Учитывая позиционный характер головокружения, подозревалось доброкачественное позиционное головокружение. Однако тест Дикса–Холлпайка не подтвердил периферическое вестибулярное поражение: возникало выраженное системное головокружение с тошнотой и рвотой без латентного промежутка, с кратковременным мелкоазимистым горизонтальным нистагмом, меняющим своё направление в зависимости от поворота головы (позиционный горизонтальный нистагм). При МРТ головного мозга патологии не выявлено. Получала противорвотные препараты и вестибулосупрессоры без клинического эффекта.

Спустя ещё 7 дней пациентка отметила появление лёгкой диплопии и усугубление головокружения. В неврологическом статусе выявлялась мозаичная гипестезия левой половины лица без разницы по зонам Зельдера и ветвям тройничного нерва, снижение конвергенции левого глаза. В остальном в неврологическом статусе отклонений не было. Спонтанный нистагм, косоглазие, мозжечковая и бульбарная симптоматика не выявлялись. Учитывая клинические признаки поражения ствола мозга, была проведена повторная МРТ головного мозга, по результатам которой в режиме T2-FLAIR выявлен гиперинтенсивный очаг в области дна IV желудочка, соответствующий локализации *area postrema* (рис. 1).



**Рис. 1.** МРТ пациентки в режиме FLAIR.

Визуализируется мелкий очаг слева, прилежащий ко дну IV желудочка.

**Fig. 1.** Patient's FLAIR MRI image.

A small left-side lesion is visualized adjacently to the floor of the IV ventricle.

В ликворе выявлено лёгкое повышение уровня белка — 0,51 г/л (норма 0,30–0,45 г/л), цитоз — 3 клетки. Анализ крови на антитела к аквапорину-4 — в пределах референтных значений. Офтальмологическое обследование подтвердило снижение конвергенции слева без признаков прочей офтальмологической патологии.

Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг/сут в течение 5 дней с хорошим эффектом — рвота и двоение регрессировали за 3 сут, в течение последующего месяца полностью регрессировали тошнота, головокружение, чувствительные нарушения. Пациентка вернулась к обычной жизни, вышла на работу. В течение последующего года наблюдения рецидивов заболевания не было.

## Обсуждение

*Area postrema* (AP) — это участок в области дна IV желудочка, являющийся хеморецепторной зоной, при поражении которого возникают в различных комбинациях неукротимая тошнота, рвота, икота (синдром *area postrema* — CAP) [6, 7]. CAP чаще всего описывается при заболеваниях спектра оптикомиелита (*neuromyelitis optica spectrum disorders* (NMOSD)), реже встречается при структурных нарушениях другого генеза [8]. AP характеризуется обильной васкуляризацией, астроциты AP обладают высокой экспрессией аквапорина-4 [6, 9]. CAP возникает у 16–43% пациентов с NMOSD, причём у 9,4–12,0% пациентов данный синдром служит дебютным проявлением [10, 11]. Количество обострений CAP может различаться: 73% пациентов переносят 1 атаку, у 27% пациентов происходят 2 и более эпизода. Все 3 симптома CAP (тошнота, рвота, икота) встречаются у 43% пациентов, 2 симптома — у 32%, 1 симптом — у 25% [12]. Безусловно, CAP не специфичен для NMOSD. Теоретически, любое структурное поражение AP может вызвать CAP, что подтверждается обширным кругом заболеваний, при которых описан данный синдром: ишемический инсульт, рассеянный склероз, энцефалит Биккерстаффа, объёмные образования IV желудочка, хроническое лимфоцитарное воспаление с периваскулярным накоплением контрастного вещества в варолиевом мосту, реагирующее на терапию глюкокортикоидами (синдром CLIPPERS), болезнь Алксандера [13–20].

В литературе описаны несколько случаев вовлечения области дна IV желудочка после перенесённого COVID-19 [21] или вакцинации от COVID-19 [22, 23], в том числе с развитием CAP. Учитывая, что тошнота и рвота является нередким симптомом COVID-19, не исключается прямая вирусная инвазия или тропность антител к вирусным частицам к AP [24]. Данная гипотеза имеет основания ввиду экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 в AP [25].

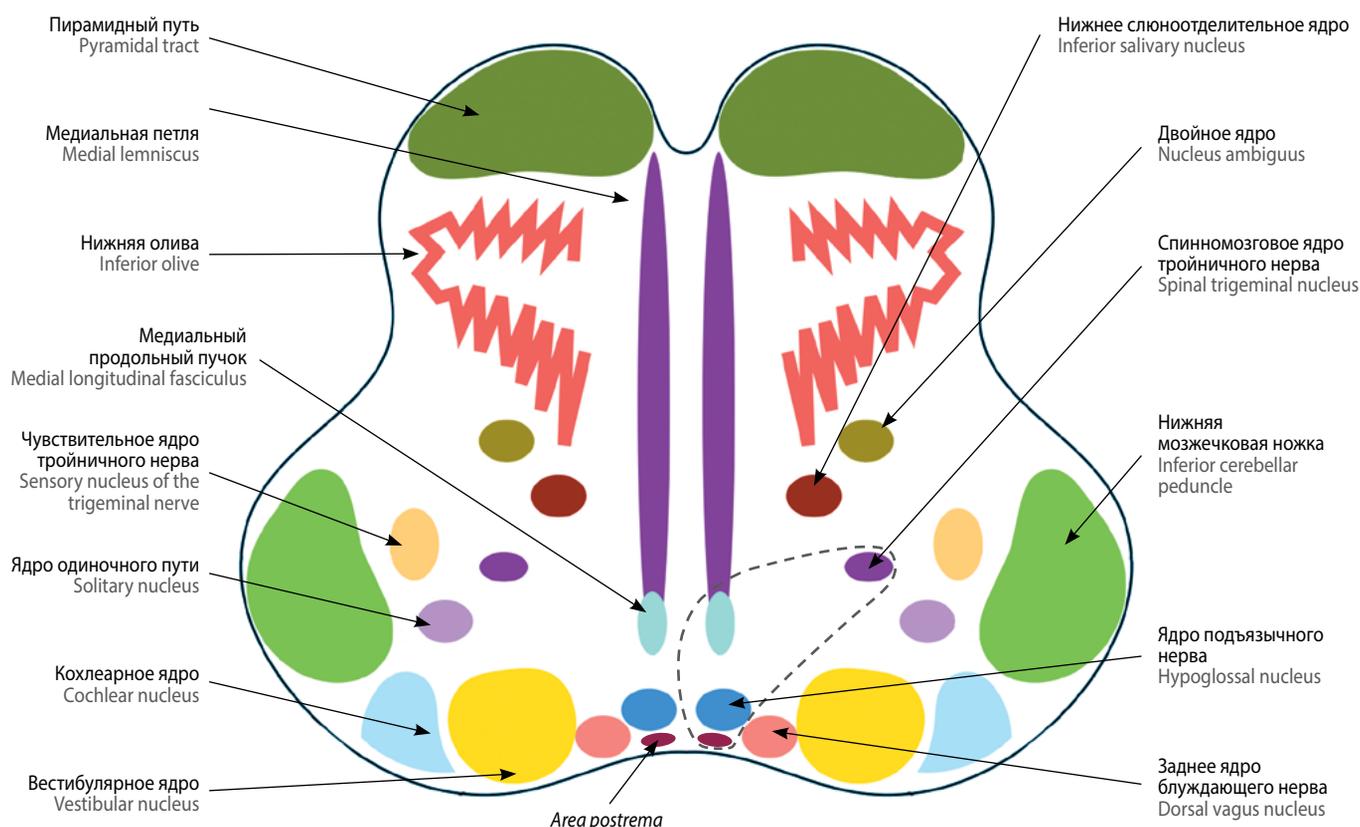
CAP может быть единственным клиническим проявлением заболевания или сочетаться с другими неврологическими симптомами [11, 12]. Диагностика изолированного CAP является трудной задачей и во многих случаях сопровождается ошибками. Пациенты чаще всего изначально попадают в гастроэнтерологическое или инфекционное отделение, нередко причина тошноты, рвоты и/или икоты остаётся невыясненной, в том числе ввиду самоизлечения и прекращения диагностического поиска [11]. Тем не менее симптомы CAP могут длиться месяцами. Описан случай ошибочного диагноза нервной анорексии у пациентки с CAP в течение 10 лет, обусловленного гемангиобластомой IV желудочка

[18]. Появление очаговой неврологической симптоматики нередко является ключом к диагностике центрального генеза гастроэнтерологических симптомов. Среди очаговой неврологической симптоматики можно выделить как классические симптомы заболеваний спектра оптикомиелита, так и симптомы поражения ствола мозга [11].

Системное головокружение в качестве сопутствующего симптома CAP описывается крайне редко [11]. Учитывая наличие позиционного системного головокружения с позиционным нистагмом, а также очага на МРТ головного мозга, можно предположить наличие у пациентки центрального позиционного головокружения (ЦПГ). Около 75% случаев ЦПГ обусловлено поражением мозжечка, тем не менее описано развитие ЦПГ и при поражении дна IV желудочка и изолированного поражения ствола мозга [26]. ЦПГ чаще всего сопровождается нистагмом, направленным вниз, тем не менее горизонтальный позиционный нистагм встречается до 40,7% случаев [27]. Появление вертиго при CAP можно объяснить вовлечением в патологический процесс близлежащих медиальных вестибулярных ядер Швальбе и медиального продольного пучка, также описано вертиго при изолированном поражении ядра подъязычного нерва, что может быть связано с вовлечением вестибулярных проводниковых путей [28]. В приводимом нами наблюдении, более вероятно, имело место поражение медиального продольного пучка, что проявлялось также нарушением конвергенции слева.

Вызывают интерес особенности и анатомический субстрат чувствительных нарушений у нашей пациентки. Учитывая локализацию очага на МРТ, представляется логичным поражение спинального ядра тройничного нерва или его проводящих путей. Поражение этого ядра описано при инфекции *Varicella zoster* с визуализацией очага на МРТ в области, близкой к AP [29]. Однако отсутствие чувствительных нарушений по зонам Зельдера ставит данное утверждение под сомнение. Тем не менее преимущественное вовлечение чувствительных волокон языка указывает на основное участие именно спинального ядра тройничного нерва. Наше предположение — в том, что развитие чувствительных нарушений во внутренней и промежуточной зонах Зельдера можно объяснить рефлекторным переключением нервного импульса от чувствительных волокон лица на более высоком уровне или вовлечением мостового чувствительного ядра. Отсутствие поражения или клинических проявлений подъязычного нерва можно объяснить небольшим размером очага и/или сохранностью моторных ядер ствола мозга (рис. 2).

Сформулированный нами диагноз может оставаться предметом дискуссии. Очевиден аутоиммунный генез патологического процесса ввиду анамнеза недавней вакцинации и лёгкого повышения уровня белка в ликворе. Учитывая факт вакцинации инактивированной вакциной и сроки дебюта заболевания, был правомочен диагноз «поствакцинальный энцефалит», однако пациентка не имела инфекционно-токсического и общемозгового синдромов, не было характерного для нейроинфекции плеоцитоза в ликворе. Дебют NOMSD рассматривался в качестве возможного диагноза, но у пациентки отсутствовали признаки миелита и оптического неврита, анализ на антитела к аквапорину-4 был отрицательным, хотя возможен серонегативный вариант заболевания. При остром рассеянном энцефаломиелите обычно возникают множественные очаги в больших полушариях, реже поражаются инфратенториальные отделы центральной



**Рис. 2. Схематическое изображение АР и структур ствола мозга на уровне верхних отделов продолговатого мозга.**

Штриховой линией выделена предполагаемая зона поражения в нашем клиническом случае.

Источник: Jones J., Baba Y. Medulla oblongata. URL: <https://radiopaedia.org/articles/5802> (дата обращения: 18.10.2021).

**Fig. 2. Schematic representation of the area postrema and the brainstem parts in the upper medulla oblongata [30].**

The supposed affected area is dashed.

Source: Jones J., Baba Y. Medulla oblongata. URL: <https://radiopaedia.org/articles/5802> (data of access: 18.10.2021).

нервной системы. Тем не менее в редких случаях возможен паттерн единственного стволового очага, поэтому описанное поражение целесообразно отнести к варианту поствакцинального острого рассеянного энцефаломиелита [30].

Таким образом, наше клиническое наблюдение иллюстрирует несколько положений: CAP может протекать с раз-

витием позиционного головокружения, сопровождаться вовлечением медиального продольного пучка и чувствительных волокон тройничного нерва; при возникновении неукротимой тошноты/рвоты/икоты после проведения вакцинации (в том числе инактивированного типа вакциной, от COVID-19) нужно иметь в виду возможность центрального генеза данных симптомов.

## Список источников / References

- Kaulen L.D., Doubrovinskaja S., Mooshage C. et al. Neurological autoimmune diseases following vaccinations against SARS-CoV-2: a case series. *Eur. J. Neurol.* 2022; 29(2): 555–563. DOI: 10.1111/ene.15147
- Karnik M., Beeraka N.M., Uthaiyah C.A. et al. A Review on SARS-CoV-2-induced neuroinflammation, neurodevelopmental complications, and recent updates on the vaccine development. *Mol. Neurobiol.* 2021; 58(9): 4535–4563. DOI: 10.1007/s12035-021-02399-6
- Sanders B., Koldijk M., Schuitemaker H. Inactivated viral vaccines. *Vaccine analysis: Strategies, Principles, and Control.* 2014; 45–80. DOI: 10.1007/978-3-662-45024-6\_2
- Al Kaabi N., Zhang Y., Xia S. et al. Effect of 2 inactivated SARS-CoV-2 vaccines on symptomatic COVID-19 infection in adults: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021; 326(1): 35–45. DOI: 10.1001/jama.2021.8565
- Kozlovskaya L.I., Pinaeva A.N., Ignatyev G.M. et al. Long-term humoral immunogenicity, safety and protective efficacy of inactivated vaccine against COVID-19 (CoviVac) in preclinical studies. *Emerg. Microbes Infect.* 2021; 10(1): 1790–1806. DOI: 10.1080/22221751.2021.1971569
- Price C.J., Hoyda T.D., Ferguson A.V. The area postrema: a brain monitor and integrator of systemic autonomic state. *Neuroscientist.* 2008; 14(2): 182–194. DOI: 10.1177/1073858407311100
- Price C.J., Hoyda T.D., Ferguson A.V. The area postrema: a brain monitor and integrator of systemic autonomic state. *Neuroscientist.* 2008; 14(2): 182–194. DOI: 10.1177/1073858407311100
- Rosales D., Kister I. Common and rare manifestations of neuromyelitis. *Optica spectrum disorder. Curr. Allergy Asthma Rep.* 2016; 16(6): 42. DOI: 10.1007/s11882-016-0619-4
- Popescu B.F., Lennon V.A., Parisi J.E. et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology.* 2011; 76(14): 1229–1237. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318214332c
- Бакулин И.С., Симанив Т.О., Коновалов Р.Н., Захарова М.Н. Поражение area postrema как причина неукротимой икоты, тошноты и рвоты при заболеваниях оптикомиелитного спектра (наблюдение из практики). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2017; 117(10-2): 20–23.

- Bakulin I.S., Simaniv T.O., Kononov R.N., Zakharova M.N. Area postrema lesion as a cause of intractable nausea, vomiting and hiccups in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017; 117(10-2): 20–23. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201711710220-23
11. Zhou C., Liao L., Sun R. et al. Area postrema syndrome as initial manifestation in neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a retrospective study. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2021; 177(4): 400–406. DOI: 10.1016/j.neuro.2020.07.019
12. Shosha E., Dubey D., Palace J. et al. Area postrema syndrome. Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology*. 2018; 91: e1642–e1651. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006392
13. Cohen D.T., Craven C., Bragin I. Ischemic stroke induced area postrema syndrome with intractable nausea, vomiting, and hiccups. *Cureus*. 2020; 12(6): e8630. DOI: 10.7759/cureus.8630
14. Vila-Bedmar S., Ostos-Moliz F., Camacho-Salas A. Pediatric multiple sclerosis presenting as area postrema syndrome. *Pediatr. Neurol.* 2017; 70: 83–84. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.102348
15. Koh Y.H., Ratnagopal P. Multiple sclerosis with intractable vomiting and atypical area postrema lesion. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020; 45: 102348. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102348
16. Zeiner P.S., Brandhofe A., Müller-Eschner M. et al. Area postrema syndrome as frequent feature of Bickerstaff brainstem encephalitis. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2018; 5(12): 1534–1542. DOI: 10.1002/acn3.666
17. Natsis K.S., Kalyvas A., Theochari E. et al. Area postrema syndrome in a patient with brainstem glioblastoma. *Acta Neurol. Belg.* 2021; 121(4): 1087–1088. DOI: 10.1007/s13760-021-01736-9
18. Abecassis I.J., Smith T., Chandler J.P. Brain tumors and the area postrema. *J. Clin. Neurosci.* 2013; 20(12): 1795–1797. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.01.028
19. Zhang W., Cui L., Dong M. et al. Area postrema syndrome: a rare feature of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *Front. Neurol.* 2020. 11: 730. DOI: 10.3389/fneur.2020.00730
20. Renaldo F., Chalard F., Valence S. et al. Area postrema syndrome as the initial presentation of Alexander disease. *Neurology*. 2021; 97(11): 548–549. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012462
21. Ghosh R., De K., Roy D. et al. A case of area postrema variant of neuromyelitis optica spectrum disorder following SARS-CoV-2 infection. *J. Neuroimmunol.* 2020; 350: 577439. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577439
22. Vögrig A., Janes F., Gigli G.L. et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 vaccination. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2021; 208: 106839. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106839
23. Fujikawa P., Shah F.A., Braford M. et al. Neuromyelitis optica in a healthy female after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 mRNA-1273 vaccine. *Cureus*. 2021; 13(9): e17961. DOI: 10.7759/cureus.17961
24. Andrews P.L.R., Cai W., Rudd J.A., Sanger G.J. COVID-19, nausea, and vomiting. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 36(3): 646–656. DOI: 10.1111/jgh.15261
25. Doobay M.F., Talman L.S., Obr T.D. et al. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 292(1): R373–R381. DOI: 10.1152/ajpregu.00292.2006
26. Macdonald N.K., Kaski D., Saman Y. et al. Central positional nystagmus: a systematic literature review. *Front. Neurol.* 2017; 8: 141. DOI: 10.3389/fneur.2017.00141
27. De Schutter E., Adham Z.O., Kattah J.C. Central positional vertigo: a clinical-imaging study. *Prog. Brain Res.* 2019; 249: 345–360. DOI: 10.1016/bs.pbr.2019.04.022
28. Zhou C., Sui Y., He Y. et al. Isolated central acute vestibular syndrome following nucleus prepositus hypoglossi infarction. *Acta Neurol. Belg.* 2020; 120: 959–961. DOI: 10.1007/s13760-019-01136-0
29. Urban P.P., Höltje J. Nucleus tractus spinalis nervi trigemini: Beteiligung bei trigeminallem Zoster. *Nervenarzt*. 2016; 87(6): 660–661. (In German). DOI: 10.1007/s00115-016-0075-3
30. Young N.P., Weinschenker B.G., Lucchinetti C.F. Acute disseminated encephalomyelitis: current understanding and controversies. *Semin. Neurol.* 2008; 28(1): 84–94. DOI: 10.1055/s-2007-1019130

## Информация об авторах

*Богданов Энвер Ибрагимович* — д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

*Казанцев Александр Юрьевич* — к.м.н., врач-невролог, ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-9800-9940>

*Ахунова Алсу Газинуровна* — врач-невролог ГАУЗ «Республиканская клиническая больница», Казань, Россия

**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

*Enver I. Bogdanov* — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of neurology and rehabilitation, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

*Alexander Yu. Kazantsev* — Cand. Sci. (Med.), neurologist, assistant, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9800-9940>

*Alsu G. Akhunova* — neurologist, Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

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

# Николай Викторович ВЕРЕЩАГИН

*К 100-летию со дня рождения*

*Nikolay Viktorovich  
VERESHCHAGIN*

*To the 100<sup>th</sup> anniversary of the birth*



22 декабря исполняется 100 лет со дня рождения выдающегося советского и российского невролога, организатора медицинской науки, одного из классиков отечественной ангионеврологии, директора НИИ неврологии АМН СССР/РАМН с 1985 по 2003 г., академика РАМН, лауреата двух Государственных премий СССР, премии Правительства РФ, обладателя множества орденов и медалей за боевые и трудовые заслуги Николая Викторовича Верещагина.

Н.В. Верещагин родился в Москве в 1922 г., где и окончил школу с золотой медалью. Это событие совпало с началом Великой Отечественной войны, и Николай Викторович 18-летним парнем сразу же ушёл на фронт. Всю войну служил в пулемётной роте в звании старшины в составе войск Центрального и 1-го Белорусского фронтов. К концу войны из 100 солдат, служивших в подразделении, осталось в живых всего несколько человек. Участие в боевых действиях началось для него под Москвой, потом были Курская дуга, освобождение Варшавы, Германия... День Победы он встретил на Эльбе. После окончания военных действий ещё почти год Николай Викторович служил в Вооружённых силах на территории Тюрингии и Пруссии.

Вернувшись в Москву, Н.В. Верещагин — совсем молодой фронтовик, но уже зрелый для абитуриента человек — поступил на лечебный факультет 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова, который окончил с отличием в 1952 г. В выборе специальности невролога решающее влияние на него оказало общение с одним из корифеев московской неврологической школы — профессором Е.К. Сеппом. После окончания института в 1952–1955 гг. он обучался в ординатуре в клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. Далее судьба сделала крутой вираж: в 1956–1959 гг. Н.В. Верещагин работал врачом в посольстве СССР в Египте. Каким бесценным оказался этот опыт, сколько жизненной мудрости, знания людей и чувства ответственности он принёс Николаю Викторовичу, знают все его ученики, соратники и близкие люди, с которыми он щедро делился удивительными историями, яркими афоризмами и поучительными примерами из его «врачебно-дипломатической» карьеры.

В 1959 г. Николай Викторович поступил в аспирантуру НИИ неврологии АМН СССР, которую успешно окончил в 1962 г., защитив кандидатскую диссертацию на тему «Поражение экстракраниальных артерий и нарушение мозгового кровообращения (клинико-анатомическое исследование)». Его научным руководителем был Евгений Владимирович Шмидт, к которому Николай Викторович всегда относился с огромным уважением и считал своим учителем. После защиты кандидатской диссертации Н.В. Верещагин остался в Институте в должности младшего научного сотрудника.

С 1966 г. — новый поворот на его жизненном пути: он направлен на ответственную работу инструктором отдела науки и учебных заведений ЦК КПСС, где трудился до 1975 г. Параллельно с этим (уникальный случай!), выкраивая вечерами время для работы в клинике и лаборатории патологической анатомии Института неврологии, Николай Викторович продолжал заниматься клинико-морфологическими исследованиями магистральных артерий головы, оставаясь активным учёным и не прерывая связи со своей alma mater. Итогом этих трудов стала защита в 1974 г. докторской диссертации «Патология магистральных артерий головы и нарушения мозгового кровообращения».

В 1975 г. Е.В. Шмидт пригласил Н.В. Верещагина вернуться на постоянной основе в Институт неврологии АМН СССР в качестве своего заместителя по научной работе. Николай Викторович принял это предложение и в течение 10 лет был верным соратником Е.В. Шмидта, а после его смерти он в качестве директора на протяжении 18 лет, в сложнейших условиях смены исторических эпох и экономических реалий, сумел приумножить потенциал Института как ведущего научного неврологического учреждения нашей страны.

За представленными краткими биографическими сведениями важно увидеть и оценить главное — абсолютно новаторский вклад Николая Викторовича Верещагина в разработку проблем сосудистых заболеваний мозга. Именно им раскрыта роль патологии позвоночных артерий в развитии нарушений мозгового кровообращения. До этого времени всё внимание исследователей было привлечено к поражению церебральных сосудов на интракраниальном уровне,

а сегодня, благодаря пионерским работам Николая Викторовича и его коллег, окклюзии и деформации экстракраниальных отделов позвоночных артерий признаны причинами развития вертебрально-базиллярной недостаточности. Николаем Викторовичем описан ряд новых клинических синдромов при поражении позвоночных и подключичных артерий, проведены широкие клинико-анатомические сопоставления, изучены ключевые патогенетические механизмы и усовершенствованы методы диагностики данной патологии, им внесён большой вклад в развитие и широкое распространение в нашей стране хирургических подходов, обеспечивающих эффективную реконструкцию артерий вертебрально-базиллярной системы.

Результаты этих исследований изложены в классических книгах: «Сосудистые заболевания нервной системы» (фундаментальное коллективное руководство под ред. Е.В. Шмидта, 1975), «Сосудистые заболевания головного и спинного мозга» (совместно с Е.В. Шмидтом и Д.К. Луневым, монография вышла в 1976 г. в знаменитой серии «Библиотека практического врача»), «Патология вертебрально-базиллярной системы и нарушения мозгового кровообращения» (1980). В 1971 г. Н.В. Верещагин (совместно с Е.В. Шмидтом, Л.К. Брагиной и А.Н. Колтовер) стал лауреатом Государственной премии СССР «за цикл работ, посвящённых изучению роли поражений сонных и позвоночных артерий в патогенезе нарушений мозгового кровообращения».

В 1970-х гг. произошла настоящая революция в методах обследования пациентов с патологией головного мозга — началась эпоха компьютерной нейровизуализации. Первый в стране компьютерный томограф («ЕМІ», Великобритания) был установлен в 1977 г. в Институте неврологии АМН СССР, и 21 июня 1977 г. было проведено первое в стране КТ-обследование больного. Всё становление и развитие этой технологии в нашей стране неразрывно связано с именем Николая Викторовича Верещагина. На первом этапе сложность работы заключалась в том, что углы «срезов мозга», принятые в патологической анатомии и КТ, не совпадали. Тогда Николай Викторович нашёл нестандартное решение (он никогда не боялся смелых шагов в науке): на 2 года сотрудница лаборатории патологической анатомии Г.Я. Левина была переведена во вновь созданную лабораторию КТ для осуществления детальных КТ-морфологических сопоставлений у пациентов с различными заболеваниями ЦНС. Такая уникальная методология клинико-морфотомографического анализа с «пошаговой» сравнительной оценкой различных уровней мозга, разработанная под руководством Н.В. Верещагина, стала принципиально новым словом в науке и позволила получить приоритетные данные о динамике развития инфарктов и кровоизлияний в мозг, особенностях прорыва крови в желудочковую систему, уточнить клинику и определить показания к хирургическим вмешательствам при острой обструктивной гидроцефалии. Были значительно расширены представления о демиелинизирующих, воспалительных и дегенеративных заболеваниях нервной системы.

В 1986 г. вышла книга Н.В. Верещагина в соавторстве с Л.К. Брагиной, С.Б. Вавиловым и Г.Я. Левиной «Компьютерная томография мозга» — первая отечественная монография по данной проблеме. Николай Викторович принял активнейшее участие в работе по созданию отечественного томографа, проводимой сотрудниками НИИ Министерства

электротехнической промышленности СССР. Был создан опытный образец, затем организованы и проведены медицинские испытания прототипа и, наконец, запущено промышленное производство отечественных рентгеновских компьютерных томографов (СРТ 1000/1000М) на одном из предприятий в Харькове. Такие томографы успешно работали во многих учреждениях страны, в том числе в НИИ неврологии АМН СССР, вплоть до начала 1990-х гг. В 1984 г. Н.В. Верещагин (совместно со С.Б. Вавиловым и группой инженеров) стал лауреатом Государственной премии СССР «за создание базовой конструкции ряда рентгеновских томографов и разработку единой системы их математического обеспечения».

Николай Викторович всегда стремился к системному, концептуальному подходу к решению любой проблемы ангионеврологии с обязательным учётом взаимосвязи метаболизма, кровообращения и функции мозга. Н.В. Верещагин и его школой разработана концепция структурно-функциональных уровней сосудистой системы и патологии мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии, значительно расширены представления о патогенетической гетерогенности ишемических нарушений мозгового кровообращения. Под руководством и при активном участии Н.В. Верещагина на рубеже 1970–1980-х гг. были внедрены в практику ангионеврологии радиоизотопные методы исследования мозгового кровотока, разработано учение о гемодинамическом резерве мозга — понятию, без которого в наши дни невозможно представить себе оценку характера поражения сосудистой системы мозга, в том числе с точки зрения показаний к хирургическому лечению. При нём в Институте начались исследования в области кардионеврологии, были созданы специализированное отделение острого инсульта с палатами интенсивной терапии и Научный центр по изучению инсульта Минздрава России, ставшие моделью для отечественного здравоохранения, разрабатывались вопросы научных основ профилактики цереброваскулярной патологии, осуществлялся постоянный информационный мониторинг развития ангионеврологии в мире. Достижения в этих областях отражены в монографиях «Мозговое кровообращение: современные методы исследования в клинической неврологии» (совместно с В.В. Борисенко и А.Г. Власенко, 1993), «Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии» (совместно с В.С. Моргуновым и Т.С. Гулевской, 1997), «Инсульт: принципы диагностики, лечения и профилактики» (совместно с М.А. Пирадовым и З.А. Суслиной, 2002), «Сосудистые заболевания головного мозга» (совместно с З.А. Суслиной и Ю.Я. Варакиным, 2006).

Николай Викторович обладал стратегическим мышлением, что в полной мере проявлялось в его административной и организаторской деятельности. Приведём один характерный пример. Вовремя оценив наметившийся на рубеже столетий возрастной разрыв между сотрудниками научных подразделений Института, он инициировал энергичную и планомерную подготовку достойной научной смены. И если во многих академических центрах утвердить тему докторской диссертации было очень сложно, то в НИИ неврологии РАМН выполнение такой работы не только не тормозилось, но даже всячески поощрялось. Многие из нынешних руководителей структурных подразделений Научного центра неврологии, входящие в число ведущих специалистов нашей страны, получили «благословение» на выполнение докторских диссертаций непосредственно от Николая Викторовича.



Президент РФ В.В. Путин награждает Н.В. Верещагина орденом «За заслуги перед Отечеством IV степени» (2002 год).

Н.В. Верещагину было свойственно острое чувство нового, он до последних дней жизни живо интересовался всеми передовыми технологиями и инновациями, приходящими в клиническую и фундаментальную неврологию. Так, уже в преклонном возрасте он проявил неподдельный интерес к молекулярной генетике, переживавшей в те годы период бурного расцвета. Он «поверил» не только в эту новую для себя науку, но и в её энтузиастов из числа молодых сотрудников Института, предоставив им реальный шанс проявить себя. В результате в Институте буквально «с нуля» была создана ДНК-лаборатория (и это в тяжелейшие 1990-е годы!), что ознаменовало качественно более высокий уровень в изучении молекулярных основ заболеваний нервной системы и позволило Институту стать на долгие годы признанным лидером в данной области. Таких примеров удивительной прозорливости Николая Викторовича можно было бы привести великое множество.

Значителен груз общественной работы, которую выполнял Николай Викторович. В разные годы он был председателем Межведомственного научного совета по неврологии РАМН и Минздрава России, председателем Всесоюзного общества неврологов, главным консультантом по неврологии Медицинского центра Управления делами Президента РФ, экспертом ВОЗ, членом Совета по инсульту Американской кардиологической ассоциации, членом номинального комитета Всемирной федерации неврологии, членом редакций большого числа научных журналов. Родина высоко оценила заслуги Николая Викторовича Верещагина: он был награждён орденами Красной Звезды, Отечественной войны I степени, Трудового Красного Знамени, «За заслуги перед Отечеством» IV степени и медалями. В 2000 г. Н.В. Верещагин был удостоен высшей общественной награды России — золотого почётного знака «Общественное признание», а в 2002 г. награждён орденом Преподобного Сергия Радонежского Русской православной церкви.

Николай Викторович был достаточно импульсивным человеком — мог внезапно вспылить, повысить голос. Однако с годами он становился спокойнее и мудрее, говорил веско и внушительно, с характерными длинными паузами и неожиданными искрами остроумных шуток (а чувство юмора у него было прекрасным!), всегда очень внимательно выслушивал собеседника, независимо от того, кто перед ним — академик или ординатор. Это был человек высочайшей культуры и глубоких, всесторонних знаний в самых разных областях человеческой деятельности — настоящий наставник в профессии и в жизни. От него исходило какое-то особое чувство внутреннего достоинства и даже превосходства, которое он никогда специально не подчёркивал, но в любой момент мог все выразительно «высказать» одним своим взглядом. Строгий и чрезвычайно требовательный, он любил цитировать высказывание кого-то из «великих»: «Да, я люблю, чтобы мне угождали. Но угодить мне можно только одним — хорошо сделанным делом». В этом была его философия.

Все, кто имел счастье близко знать Николая Викторовича, отмечали, что он был одним из немногих людей, общение с которыми оказывает совершенно неизгладимое впечатление, а преподанные уроки жизни остаются с тобой навсегда.

*Коллектив Научного центра неврологии*