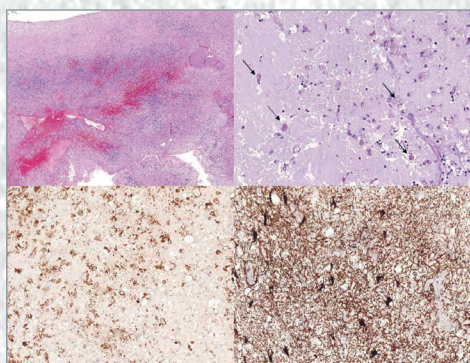


# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Том 17 № 1



## **Оригинальные статьи**

---

### ***Клиническая неврология***

- Ишемический инсульт у женщин
- Дисфагия у пациентов с болезнью Паркинсона
- Диффузионно-тензорные изображения при тригеминальной невралгии
- Инсульт как осложнение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

### ***Фундаментальная неврология***

- Диагностика болезни Паркинсона

## **Научный обзор**

---

- Нейропротекторные эффекты тиреоидных гормонов
- Нейровоспаление при черепно-мозговой травме

## **Технологии**

---

- МикроРНК при каротидном атеросклерозе

## **Клинический разбор**

---

- Токсоплазмоз головного мозга
- Постковидное поражение нервной системы



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: 01.03.2023

На 1-й стр. обложки: фрагмент рис. 5. к статье  
П.Г. Шнякина и соавт. (с. 79).

© ФГБНУ «Научный центр неврологии», 2023



# Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 17 № 1 2023

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

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

#### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Иллариошкин С.Н. — д.м.н., проф., академик 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)

Габибов А.Г. — д.х.н., проф., академик РАН  
(Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бельская Г.Н. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Боголепова И.Н. — д.м.н., проф., академик РАН  
(Москва, Россия)

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

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

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

Заяллова 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., академик 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., академик 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., академик 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: 01.03.2023

On the front cover: part of the Figure 5 from the article  
of P.G. Shnyakin (p. 79).

© RESEARCH CENTER OF NEUROLOGY, 2023



# Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

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

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Volume 17 No. 1 2023

[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. member 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)  
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)  
Likhтерman 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

Факторы, определяющие развитие основных подтипов ишемического инсульта у женщин среднего и пожилого возраста 5

Максимова М.Ю., Сазонова В.Ю.  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Изучение частоты дисфагии и прогностических факторов дисфагии, требующих внимания, у пациентов с болезнью Паркинсона 14

Tahereh Babajani Roshan, Catherine Behzad, Payam Saadat, Ali Bijani, Mehdi Dehghan, Alijan Ahmadi-Ahangar  
Babol University of Medical Sciences, Babol, Mazandaran, Iran

Оценка микроструктурных изменений тройничных нервов у пациентов с классической тригеминальной невралгией 20

Рожнова Е.Н., Дашьян В.Г., Токарев А.С., Евдокимова О.Л., Незанова М.В., Синкин М.В.  
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

Цереброваскулярные осложнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с онкогематологическими заболеваниями 27

Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Бакин Е.А., Владовская М.Д., Яковлева В.А., Моисеев И.С., Янишевский С.Н., Вознюк И.А., Кулагин А.Д.  
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

#### Фундаментальная неврология

Сравнительный анализ диагностической значимости иммуногистохимического исследования слюнной железы и ультразвукового исследования чёрной субстанции при болезни Паркинсона 36

Хачева К.К., Карабанов А.В., Боданов Р.Р., Воронков Д.Н., Соболев В.Б., Четветкин А.О., Данилова А.Д., Сипкин А.М., Иллариошкин С.Н.  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

#### Научный обзор

Молекулярные механизмы нейропротекторных эффектов тиреоидных гормонов и их метаболитов при острой ишемии головного мозга 43

Филимонов Д.А., Евтушенко С.К., Федорова А.А.  
Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Россия; ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Россия

Нейровоспаление как процесс вторичного повреждения при черепно-мозговой травме 55

Карчевская А.Е., Паюшина О.В., Шарова Е.В., Окнина Л.Б., Титов О.Ю.  
ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ФГАОУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

#### Технологии

Определение микроРНК при каротидном атеросклерозе: перспективы клинического применения 69

Танащян М.М., Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Мазур А.С., Шабалина А.А.  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

#### Клинический разбор

Анализ серии случаев токсоплазмоза головного мозга в практике стационара неврологического профиля 75

Шнякин П.Г., Ботов А.В., Руденко П.Г., Хоржевский В.А., Усатова И.С.  
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия; КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

Постковидное поражение нервной системы (собственный опыт) 82

Щепанкевич Л.А., Архипов И.Е., Полянская В.В., Веретельников И.А., Танеева Е.В., Рерих К.В.  
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия; ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия; ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия



**Table of Contents:****Original articles****Clinical neurology**

Factors that pre-determine the main subtypes of ischemic stroke in middle-aged and senior women 5

*Maksimova M.Yu., Sazonova V.Yu.*  
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Examining the frequency of dysphagia and the predictive factors of dysphagia that require attention in patients with Parkinson's disease 14

*Tahereh Babajani Roshan, Catherine Behzad, Puyam Saadat, Ali Bijani, Mehdi Dehghan, Alijan Ahmadi-Ahangar*  
Babol University of Medical Sciences, Babol, Mazandaran, Iran

Assessing trigeminal microstructure changes in patients with classical trigeminal neuralgia 20

*Rozhnova E.N., Dashyan V.G., Tokarev A.S., Evdokimova O.L., Neznanova M.V., Sinkin M.V.*  
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia; A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Cerebrovascular complications of hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies 27

*Polushin A.Yu., Skiba I.B., Bakin E.A., Vladovskaya M.D., Yakovleva V.A., Moiseev I.S., Yanishevsky S.N., Voznjouk I.A., Kulagin A.D.*  
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

**Fundamental neurology**

Salivary gland immunohistochemistry vs substantia nigra sonography: comparative analysis of diagnostic significance 36

*Khacheva K.K., Karabanov A.V., Bogdanov R.R., Voronkov D.N., Sobolev V.B., Chechetkin A.O., Danilova A.D., Sipkin A.M., Illarioshkin S.N.*  
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

**Reviews**

Molecular mechanisms of neuroprotective effects of thyroid hormones and their metabolites in acute brain ischemia 43

*Filimonov D.A., Evtushenko S.K., Fedorova A.A.*  
V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery, Donetsk, Russia; M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia

Neuroinflammation as secondary damage in head injury 55

*Karchevskaya A.E., Payushina O.V., Sharova E.V., Oknina L.B., Titov O.Yu.*  
Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow Russia

**Technologies**

MicroRNA detection in carotid atherosclerosis: prospects for clinical use 69

*Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I., Mazur A.S., Shabalina A.A.*  
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Clinical analysis**

A case series of cerebral toxoplasmosis in the practice of a neurological hospital 75

*Shnyakin P.G., Botov A.V., Rudenko P.G., Khorzhevsky V.A., Usatova I.S.*  
Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Post-Covid disorders of nervous system: personal experience 82

*Shechepankevich L.A., Arkhipov I.E., Polyanskaya V.V., Taneeva E.V., Veretelnikov I.A., Rerikh K.V.*  
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia; Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia



# Факторы, определяющие развитие основных подтипов ишемического инсульта у женщин среднего и пожилого возраста

М.Ю. Максимова, В.Ю. Сазонова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Большое значение в поддержании здоровья мозга и активного долголетия имеет концепция факторов риска развития инсульта. Идентификация соотносительного вклада каждого фактора в развитие основных подтипов ишемического инсульта (ИИ) у женщин среднего и пожилого возраста является основой выбора профилактической стратегии и конкретных вмешательств.

**Цель исследования** — изучить распространённость отдельных факторов и их сочетаний, с высокой долей вероятности приводящих к развитию различных подтипов ИИ у женщин в возрасте 45–74 лет.

**Материал и методы.** В исследование были включены 348 женщин в возрасте 45–74 лет, из которых 145 женщин проходили стационарное лечение во 2-м неврологическом отделении ФГБНУ НЦН с диагнозом «ИИ в бассейне артерий каротидной системы» (основная группа), 203 женщины наблюдались с диагнозом «хроническая ишемия мозга», проявляющаяся когнитивными нарушениями (группа сравнения). Для построения многофакторных прогностических моделей по оценке влияния факторов риска на развитие основных подтипов ИИ использовался метод логистической регрессии с пошаговым исключением переменных по алгоритму Вальда.

**Результаты.** При построении прогностической модели развития атеротромботического ИИ установлено, что сахарный диабет 2-го типа увеличивает риск ИИ более чем в 5 раз (отношение шансов (ОШ) = 5,961; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,102–32,257;  $p = 0,038$ ), атеросклероз внутренних сонных артерий — в 7 раз (ОШ = 7,187; 95% ДИ 1,827–28,273;  $p = 0,005$ ), транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе — в 61 раз (ОШ = 61,442; 95% ДИ 7,673–491,998;  $p < 0,001$ ), чрезмерное потребление алкоголя — в 49 раз (ОШ = 49,382; 95% ДИ 4,557–535,121;  $p = 0,001$ ), увеличение степени артериальной гипертензии повышает риск развития атеротромботического ИИ — в 4 раза (ОШ = 4,445; 95% ДИ 2,331–8,476;  $p < 0,001$ ). При построении прогностической модели развития кардиогенного эмболического ИИ показано, что постинфарктный кардиосклероз повышает риск ИИ в 118 раз (ОШ = 118,025; 95% ДИ 5,210–2673,796;  $p = 0,003$ ), фибрилляция предсердий — в 108 раз (ОШ = 108,493; 95% ДИ 24,312–484,159;  $p < 0,001$ ), ТИА в анамнезе — более чем в 71 раз (ОШ = 71,558; 95% ДИ 7,945–644,535;  $p < 0,001$ ), увеличение степени артериальной гипертензии — более чем в 3 раза (ОШ = 3,957; 95% ДИ 2,069–7,566;  $p < 0,001$ ). При построении прогностической модели лакунарного ИИ выявлено, что наличие сахарного диабета 2-го типа увеличивает риск ИИ в 8 раз (ОШ = 8,324; 95% ДИ 1,923–36,041;  $p = 0,005$ ), ИИ в анамнезе — более чем в 8 раз (ОШ = 8,99; 95% ДИ 1,772–45,598;  $p = 0,008$ ), увеличение степени артериальной гипертензии — в 7 раз (ОШ = 7,139; 95% ДИ 3,491–14,599;  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Выявлены факторы риска, с высокой степенью вероятности приводящие к развитию основных подтипов ИИ у женщин среднего и пожилого возраста.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; факторы риска; прогностические модели

**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: ncnmaximova@mail.ru. Максимова М.Ю.

**Для цитирования:** Максимова М.Ю., Сазонова В.Ю. Факторы, определяющие развитие основных подтипов ишемического инсульта у женщин среднего и пожилого возраста. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023; 17(1): 5–13.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.1>

Поступила 16.12.2022 / Принята в печать 16.01.2023 / Опубликовано 25.03.2023

## Factors that pre-determine the main subtypes of ischemic stroke in middle-aged and senior women

Marina Yu. Maksimova, Valeriya Yu. Sazonova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** Brain health and active longevity are affected by a number of stroke risk factors. We should identify their relative impact on the main subtypes of ischemic stroke (IS) in middle-aged and senior women to consider prevention and management strategies.

**Objective.** To assess prevalence of isolated and combined factors that may contribute with a high probability to development of the various IS subtypes in women aged 45–74 years.



**Materials and methods.** The study included 348 female patients aged 45–74 years including 145 inpatients with carotid IS (main group) from Neurology Department 2, the Research Center of Neurology, and 203 women with cognitive disorders due to the chronic cerebral ischemia (controls). To assess the impact of various risk factors on the main IS subtypes, we generated multivariate predictive models using logistic regression and the Wald test.

**Results.** Predictive modeling of atherothrombotic IS demonstrated that type 2 diabetes mellitus increases IS risk by over 5 times (odds ratio [OR] = 5.961; 95% confidence interval [CI] 1.102–32.257;  $p = 0.038$ ); internal carotid artery stenosis, by 7 times (OR = 7.187; 95% CI 1.827–28.273;  $p = 0.005$ ); history of transient ischemic attacks (TIA), by 61 times (OR = 61.442; 95% CI 7.673–491.998;  $p < 0.001$ ); excessive alcohol intake, by 49 times (OR = 49.382; 95% CI 4.557–535.121;  $p = 0.001$ ); and HTN severity, by 4 times (OR = 4.445; 95% CI 2.331–8.476;  $p < 0.001$ ). Predictive modeling of cardioembolic IS demonstrated that post-infarction atherosclerosis increases IS risk by over 118 times (OR = 118.025; 95% CI 5.210–2673.796;  $p = 0.003$ ), atrial fibrillation, by 108 times (OR = 108.493; 95% CI 24.312–484.159;  $p < 0.001$ ), history of TIA, by over 71 times (OR = 71.558; 95% CI 7.945–644.535;  $p < 0.001$ ); and HTN severity, by over 3 times (OR = 3.957; 95% CI 2.069–7.566;  $p < 0.001$ ). Predictive modeling of lacunar IS demonstrated that type 2 diabetes mellitus increases IS risk by 8 times (OR = 8.324; 95% CI 1.923–36.041;  $p = 0.005$ ), history of IS, by over 8 times (OR = 8.99; 95% CI 1.772–45.598;  $p = 0.008$ ); and HTN severity, by 7 times (OR = 7.139; 95% CI 3.491–14.599;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** We identified a number of risk factors that may contribute to the development of the main IS subtypes in middle-aged and senior women.

**Keywords:** ischemic stroke; risk stroke; predictive modeling; predictive models

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

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

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

**For citation:** Maximova M.Yu., Sazonova V.Yu. Factors that pre-determine the main subtypes of ischemic stroke in middle-aged and senior women. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(1): 5–13. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.1>

Received 16.12.2022 / Accepted 16.01.2023 / Published 25.03.2023

## Введение

Ишемический инсульт (ИИ) — одна из важнейших проблем здравоохранения большинства стран мира [1]. Во многих случаях развитие ИИ обусловлено сочетанием нескольких факторов риска [2].

Факторы риска развития ИИ идентичны для обоих полов. Наиболее важные прогностические факторы — артериальная гипертония (АГ), сахарный диабет и инсулинорезистентность, метаболический синдром, патология сердца (ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий (ФП) и сердечная недостаточность), инсульт и транзиторные ишемические атаки (ТИА) в анамнезе, курение, чрезмерное потребление алкоголя, ожирение [1, 3]. Однако относительный вклад этих факторов в развитие ИИ у мужчин и женщин различен [4–7]. В дополнение к факторам риска, оказывающим влияние на индивидуальное здоровье, в исследовании NOMAS и других популяционных исследованиях изучались показатели суммарного сердечно-сосудистого риска. В дополнение к Фрамингемской шкале сердечно-сосудистого риска на основе комбинации факторов риска были созданы и другие модели, предсказывающие вероятность развития инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [8].

Сложный характер взаимосвязей факторов риска развития ИИ ставит задачу идентификации совокупности наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на развитие ИИ в различных гендерных и возрастных группах с последующим анализом относительного вклада каждого отдельного фактора в развитие подтипов ИИ.

**Цель** исследования — изучить распространённость отдельных факторов риска и их сочетаний, с высокой долей вероятности приводящих к развитию различных подтипов ИИ у женщин среднего и пожилого возраста.

## Материал и методы

В исследование включены 348 женщин в возрасте 45–74 лет, из которых 145 женщин проходили стационарное лечение во 2-м неврологическом отделении ФГБНУ НЦН с диагнозом ИИ в бассейне артерий каротидной системы (основная группа) и 203 женщины наблюдались с диагнозом «хроническая ишемия мозга» (ХИМ), проявляющаяся когнитивными нарушениями (группа сравнения).

**Критерии включения:**

- женщины среднего и пожилого возраста;
- острый период ИИ с развитием инфарктов в бассейне артерий каротидной системы — для основной группы;
- ХИМ, проявляющаяся когнитивными нарушениями лёгкой и умеренной степени (оценка по Монреальской шкале когнитивных функций от 20 до 26 баллов) — для группы сравнения;
- подписанное информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

**Критерии исключения:**

- ТИА или инфаркт в бассейне артерий вертебробазилярной системы;
- геморрагический инсульт;
- декомпенсированная соматическая патология.

Магнитно-резонансную томографию головного мозга и магнитно-резонансную ангиографию артерий головного мозга в режиме 3D-TOF проводили на аппаратах «Magnetom Symphony 1,5 T» («Siemens»). Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий выполняли на аппарате «Philips iU22», трансторакальную эхокардиографию — на приборе «Philips iE 33». Для регистрации электрокардиограммы использовали аппарат «Cardiovit AT-2 plus» («Schiller AG»).

Таблица 1. Подтипы ИИ по критериям TOAST у обследованных женщин в возрасте 45–74 лет

Table 1. TOAST IS subtypes in women aged 45–74 years

| Подтип ИИ<br>IS subtype  | n  | %    |
|--|----|------|
| Атеротромботический ИИ<br>Large-artery atherothrombotic stroke   | 32 | 22,1 |
| Кардиогенный эмболический ИИ<br>Cardioembolic stroke   | 54 | 37,2 |
| Лакунарный ИИ<br>Lacunar stroke  | 35 | 24,1 |
| ИИ, обусловленный другой установленной причиной<br>Stroke of another determined etiology   | 9  | 6,2  |
| ИИ, обусловленный неустановленной причиной или 2 и более причинами<br>Stroke of undetermined etiology or stroke with at least two causes | 15 | 10,3 |

Стандартные лабораторные исследования включали исследование общего анализа крови на гематологическом анализаторе «Nihon MEK 7222K» («Nihon Kohdem Corporation»), биохимических показателей на анализаторе «Konelab PRIME 30i» («Thermo Fischer Scientific»), показателей системы гемостаза на коагулометре «ASL 9000» («Instrumentation Laboratory»).

Пациенты распределялись по патогенетическим подтипам ИИ согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (табл. 1).

Из факторов риска развития ИИ анализировались артериальная гипертензия (АГ) и её степень, ФП, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, ТИА в анамнезе, предшествующий ИИ в анамнезе, атеросклероз внутренних сонных артерий, курение, сахарный диабет 2-го типа (СД2), нарушения липидного обмена, курение, чрезмерное потребление алкоголя, избыточная масса тела.

Для выявления ФП всем пациентам производилась запись ЭКГ (при необходимости холтеровский мониторинг ЭКГ), а также учитывались указания на ФП в анамнезе.

Сведения о курении и чрезмерном потреблении алкоголя получали при опросе пациентов или близких родственников. Курящими признавали пациентов, выкуривающих в течение 1 года 1 сигарету в день. Чрезмерным потреблением алкоголя считали систематический его приём более 21 удельных доз (1 доза соответствует 30 мл крепких спиртных напитков) алкоголя в неделю или в дозе более 70 г чистого этанола в день.

О начальной форме ожирения (избыточная масса) свидетельствовал индекс массы тела 26–29 кг/м<sup>2</sup>, о клинической форме ожирения — индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>.

Все вышеописанные показатели сопоставлялись между группой сравнения и группами пациентов с ИИ в общей популяции, а также в подгруппах с основными патогенетическими подтипами ИИ.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы «IBM SPSS Statistics 22». Описательные статистики представлены в виде среднего, стандартного от-

клонения, медианы и 25-го и 75-го перцентилей в выборке для количественных переменных, а также частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных. Для порядковых переменных приведены медиана, квартили, процентное распределение показателя по категориям. Проверка распределения на нормальность проведена с использованием графического метода. Для сравнения количественных данных в несвязанных между собой выборках и порядковых переменных между группами использовался U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения номинальных переменных в несвязанных совокупностях применяли критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Все сравнения проведены на уровне значимости ( $p$ ) 0,050. Для построения многофакторной модели с целью определения комбинации значимых факторов риска, по которым можно прогнозировать вероятность развития ИИ, использован метод логистической регрессии с пошаговым исключением переменных по алгоритму Вальда с критерием шагового отбора 0,05–0,10 и фиксированном пороге классификации, равном 0,50. Для оценки качества модели и определения чувствительности и специфичности построены ROC-кривые, где в качестве проверяемой переменной использована вероятность предсказанных событий, а в качестве переменной состояния — группы исследования. Для определения оптимального порога классификации рассчитывался индекс Йодена.

## Результаты

В табл. 2 представлена распространённость факторов риска среди женщин с ИИ, его основными патогенетическими подтипами и ХИМ. Женщины с ИИ были старше, чем женщины с ХИМ. У женщин с ИИ в сравнении с группой ХИМ были выше индекс массы тела, уровень глюкозы крови, уровень триглицеридов и ниже — уровень липопротеидов высокой плотности. Среди факторов риска у женщин с ИИ чаще, чем у женщин группы сравнения, отмечались АГ, в частности, 2-я и 3-я степени АГ, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, постоянная и пароксизмальная формы ФП, СД2, атеросклероз внутренних сонных артерий, ИИ и ТИА в анамнезе. У женщин с ХИМ чаще встречались АГ 1-й степени и курение.

При построении прогностической модели риска развития ИИ у женщин среднего и пожилого возраста выявлено, что риск развития ИИ особенно высок при сочетании ФП, СД2, ИИ и ТИА в анамнезе и высокой степени АГ. Наличие ФП увеличивает риск развития ИИ более чем в 8 раз, СД2 — в 5 раз, ИИ в анамнезе — более чем в 6 раз, ТИА в анамнезе — более чем в 24 раза, увеличение степени АГ на 1 единицу — в 4 раза (табл. 3). При проверке регрессионной модели площадь под ROC-кривой составила 0,938 [0,913–0,963],  $p < 0,001$  (рис. 1). Чувствительность и специфичность построенной модели при пороге отсекаемости по предсказанной вероятности развития события 65,2% — 80,0 и 93,5% (индекс Йодена = 0,735).

При построении прогностической модели развития атеротромботического ИИ у женщин среднего и пожилого возраста было установлено, что СД2 увеличивает риск развития ИИ более чем в 5 раз, атеросклероз внутренних сонных артерий — в 7 раз, ТИА в анамнезе — в 61 раз, чрезмерное потребление алкоголя — в 49 раз, увеличение степени АГ — в 4 раза (табл. 4). При проверке регрессионной модели площадь под ROC-кривой составила 0,961 [0,938–0,985];



Таблица 2. Факторы риска развития ИИ у женщин в возрасте 45–74 лет, *n* (%)Table 2. IS risk factors in women aged 45–74 years, *n* (%)

| Показатель<br>Parameter  | Группа пациентов<br>Patient group  |   |   |                                    |                                     |
|--|------------------------------------|---|---|------------------------------------|-------------------------------------|
|  | ИИ<br>IS                           | атеротромботический ИИ<br>atherothrombotic IS | кардиогенный<br>эмболический ИИ<br>cardioembolic IS | лакунарный ИИ<br>lacunar IS        | ХИМ<br>chronic cerebral<br>ischemia |
| <i>n</i>   | 145                                | 32  | 54  | 35                                 | 203                                 |
| Возраст, лет<br>Age, years   | 65<br>[59; 71]<br><i>p</i> < 0,001 | 63<br>[57; 70]<br><i>p</i> < 0,001            | 68<br>[60; 72]<br><i>p</i> < 0,001                  | 65<br>[60; 71]<br><i>p</i> < 0,001 | 52<br>[48; 56]                      |
| АГ<br>HTN  | 134<br>(92,4%)<br><i>p</i> < 0,001 | 29<br>(90,6%)<br><i>p</i> < 0,001             | 50<br>(92,6%)<br><i>p</i> < 0,001                   | 35<br>(100,0%)<br><i>p</i> < 0,001 | 78<br>(39%)                         |
| в том числе<br>including   |                                    |   |   |                                    |                                     |
| 1 степени<br>grade 1   | 14<br>(9,7%)<br><i>p</i> < 0,001   | 4<br>(12,5%)<br><i>p</i> = 0,133              | 3<br>(5,6%)<br><i>p</i> = 0,002                     | 2<br>(5,7%)<br><i>p</i> = 0,013    | 49<br>(24,5%)                       |
| 2 степени<br>grade 2   | 45<br>(31,0%)<br><i>p</i> < 0,001  | 9<br>(28,1%)<br><i>p</i> = 0,006              | 24<br>(44,4%)<br><i>p</i> < 0,001                   | 7<br>(20,0%)<br><i>p</i> = 0,080   | 19<br>(9,5%)                        |
| 3 степени<br>grade 3   | 75<br>(51,7%)<br><i>p</i> < 0,001  | 16<br>(50,0%)<br><i>p</i> < 0,001             | 23<br>(42,6%)<br><i>p</i> < 0,001                   | 26<br>(74,3%)<br><i>p</i> < 0,001  | 10<br>(5,0%)                        |
| ФП<br>Atrial fibrillation  | 53<br>(36,6%)<br><i>p</i> < 0,001  | 0<br>(0%)<br><i>p</i> = 0,379                 | 47<br>(87,0%)<br><i>p</i> = 0,001                   | 1<br>(2,9%)<br><i>p</i> = 0,698    | 12<br>(5,9%)                        |
| Постинфарктный кардиосклероз<br>Post-infarction cardiosclerosis                    | 13<br>(9,0%)<br><i>p</i> < 0,001   | 2<br>(6,3%)<br><i>p</i> = 0,091               | 6<br>(11,1%)<br><i>p</i> = 0,001                    | 1<br>(2,9%)<br><i>p</i> = 0,381    | 2<br>(1,0%)                         |
| Ишемическая болезнь сердца<br>Ischaemic heart disease                              | 44<br>(30,6%)<br><i>p</i> < 0,001  | 9<br>(29,0%)<br><i>p</i> = 0,010              | 16<br>(29,6%)<br><i>p</i> = 0,001                   | 11<br>(31,4%)<br><i>p</i> = 0,003  | 22<br>(10,8%)                       |
| ТИА в анамнезе<br>History of TIA   | 26<br>(7,9%)<br><i>p</i> < 0,001   | 10<br>(31,3%)<br><i>p</i> < 0,001             | 8<br>(14,8%)<br><i>p</i> < 0,001                    | 4<br>(11,4%)<br><i>p</i> = 0,018   | 4<br>(2,0%)                         |
| Ишемический инсульт в анамнезе<br>History of IS                                    | 30<br>(20,7%)<br><i>p</i> < 0,001  | 8<br>(25,0%)<br><i>p</i> < 0,001              | 11<br>(20,4%)<br><i>p</i> < 0,001                   | 9<br>(25,7%)<br><i>p</i> < 0,001   | 6<br>(3,0%)                         |
| Атеростеноз внутренних сонных<br>артерий<br>Internal carotid artery atherostenosis | 99<br>(68,3%)<br><i>p</i> < 0,001  | 28<br>(87,5%)<br><i>p</i> < 0,001             | 36<br>(66,7%)<br><i>p</i> < 0,001                   | 20<br>(57,1%)<br><i>p</i> = 0,001  | 57<br>(28,1%)                       |
| Курение<br>Smoking   | 19<br>(13,3%)<br><i>p</i> = 0,04   | 7<br>(22,6%)<br><i>p</i> = 0,675              | 4<br>(7,5%)<br><i>p</i> = 0,004                     | 4<br>(11,4%)<br><i>p</i> = 0,060   | 53<br>(26,1%)                       |
| СД2<br>Type 2 diabetes mellitus  | 52<br>(35,9%)<br><i>p</i> < 0,001  | 9<br>(28,1%)<br><i>p</i> < 0,001              | 16<br>(29,6%)<br><i>p</i> < 0,001                   | 18<br>(51,4%)<br><i>p</i> < 0,001  | 7<br>(3,4%)                         |
| Гиперхолестеринемия (> 5,0 ммоль/л)<br>Hypercholesterolemia (> 5,0 mmol/liter)     | 111<br>(78,2%)<br><i>p</i> = 0,006 | 25<br>(80,6%)<br><i>p</i> = 0,228             | 41<br>(77,4%)<br><i>p</i> = 0,025                   | 28<br>(80,0%)<br><i>p</i> = 0,158  | 173<br>(89,2%)                      |

Окончание табл. 2 | End of the Table 2

| Показатель<br>Parameter   | Группа пациентов<br>Patient group   |   |   |                                     |                                     |
|---|-------------------------------------|---|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
|   | ИИ<br>IS                            | атеротромботический ИИ<br>atherothrombotic IS | кардиогенный<br>эмболический ИИ<br>cardioembolic IS | лакунарный ИИ<br>lacunar IS         | ХИМ<br>chronic cerebral<br>ischemia |
| Дислипидемия<br>Dyslipidaemia   | 118<br>(83,1%)<br>$p = 0,593$       | 31<br>(96,9%)<br>$p = 0,090$                  | 42<br>(79,2%)<br>$p = 0,291$                        | 28<br>(80,0%)<br>$p = 0,431$        | 173<br>(85,2%)                      |
| Чрезмерное потребление алкоголя<br>Excessive alcohol drinking                   | 3<br>(2,1%)<br>$p = 0,663$          | 2<br>(6,5%)<br>$p = 0,132$                    | 0<br>(0%)<br>$p > 0,999$                            | 0<br>(0%)<br>$p > 0,999$            | 3<br>(1,5%)                         |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup><br>Body mass index, kg/m <sup>2</sup>      | 28,9<br>[26,5; 34,3]<br>$p = 0,014$ | 27,4<br>[25,7; 31,0]<br>$p = 0,573$           | 28,3<br>[27,3; 31,6]<br>$p = 0,115$                 | 31,2<br>[26,6; 40,2]<br>$p = 0,020$ | 27,3<br>[24,2; 32,2]                |
| Индекс массы тела<br>Body mass index  |                                     |   |   |                                     |                                     |
| > 30 кг/м <sup>2</sup>   kg/m <sup>2</sup>                                      | 24<br>(42,9%)<br>$p = 0,503$        | 3<br>(30,0%)<br>$p = 0,746$                   | 7<br>(36,8%)<br>$p = 0,925$                         | 10<br>(52,6%)<br>$p = 0,209$        | 77<br>(37,9%)                       |
| 25–30 кг/м <sup>2</sup>   kg/m <sup>2</sup>                                     | 50<br>(89,3%)<br>$p = 0,003$        | 9<br>(90,0%)<br>$p = 0,287$                   | 18<br>(94,7%)<br>$p = 0,019$                        | 17<br>(89,5%)<br>$p = 0,065$        | 141<br>(69,5%)                      |
| Глюкоза, ммоль/л<br>Glucose, mmol/L   | 5,7<br>[5,2; 7,0]<br>$p < 0,001$    | 5,6<br>[5,2; 6,1]<br>$p = 0,056$              | 5,6<br>[5,6; 6,0]<br>$p = 0,021$                    | 6,1<br>[5,3; 8,2]<br>$p < 0,001$    | 5,4<br>[5,0; 5,8]                   |
| Общий холестерин, ммоль/л<br>Total cholesterol, mmol/L                          | 6,2<br>[5,1; 7,2]<br>$p = 0,222$    | 6,1<br>[5,2; 7,1]<br>$p = 0,202$              | 5,9<br>[5,1; 6,9]<br>$p = 0,026$                    | 7,1<br>[5,2; 7,8]<br>$p = 0,242$    | 6,4<br>[5,6; 7,1]                   |
| Липопротеины низкой плотности,<br>ммоль/л<br>Low-density lipoproteins, mmol/L   | 2,64<br>[2,04; 3,35]<br>$p = 0,929$ | 2,66<br>[2,11; 3,43]<br>$p = 0,559$           | 2,37<br>[2,04; 3,05]<br>$p = 0,342$                 | 3,00<br>[1,87; 3,46]<br>$p = 0,530$ | 2,67<br>[2,08; 3,11]                |
| Триглицериды, ммоль/л<br>Triglycerides, mmol/L                                  | 1,44<br>[1,06; 2,14]<br>$p < 0,001$ | 1,54<br>[1,10; 2,38]<br>$p < 0,001$           | 1,32<br>[0,98; 1,71]<br>$p = 0,003$                 | 1,72<br>[1,20; 2,41]<br>$p < 0,001$ | 1,05<br>[0,75; 1,50]                |
| Липопротеины высокой плотности,<br>ммоль/л<br>High-density lipoproteins, mmol/L | 1,70<br>[1,41; 2,10]<br>$p < 0,001$ | 1,76<br>[1,36; 2,20]<br>$p < 0,006$           | 1,64<br>[1,41; 2,11]<br>$p < 0,001$                 | 1,89<br>[1,55; 2,10]<br>$p = 0,041$ | 2,06<br>[1,75; 2,39]                |

**Примечание.** Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]). Качественные данные представлены в виде частот и процентных долей.  
**Note.** Quantitative data are presented as the median and quartiles (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]). Qualitative data are presented as frequencies and percentages.

$p < 0,001$  (рис. 2). Чувствительность и специфичность построенной модели при пороге отсечения по предсказанной вероятности развития события 14,5% — 96,8 и 88,0% (индекс Йодена = 0,848).

При построении прогностической модели развития кардиогенного эмболического ИИ показано, что постинфарктный кардиосклероз повышает риск развития инсульта в 118 раз, ФП — в 108 раз, ТИА в анамнезе — более чем в 71 раз, увеличение степени АГ — более чем в 3 раза (табл. 5). При проверке регрессионной модели площадь под ROC-кривой составила 0,969 [0,936–1,000],  $p < 0,001$  (рис. 3). Чувствительность и специфичность построенной модели при пороге

отсечения по предсказанной вероятности развития события 48,7% — 94,3 и 97,4% (индекс Йодена = 0,917).

При построении прогностической модели лакунарного ИИ у женщин среднего и пожилого возраста показано, что наличие СД2 увеличивает риск развития ИИ в 8 раз, ИИ в анамнезе — более чем в 8 раз, увеличение степени АГ — в 7 раз (табл. 6). При проверке регрессионной модели площадь под ROC-кривой составила 0,965 [0,937–0,992],  $p < 0,001$  (рис. 4). Чувствительность и специфичность построенной модели при пороге отсечения по предсказанной вероятности развития события 33,4% — 88,6 и 94,0% (индекс Йодена = 0,826).



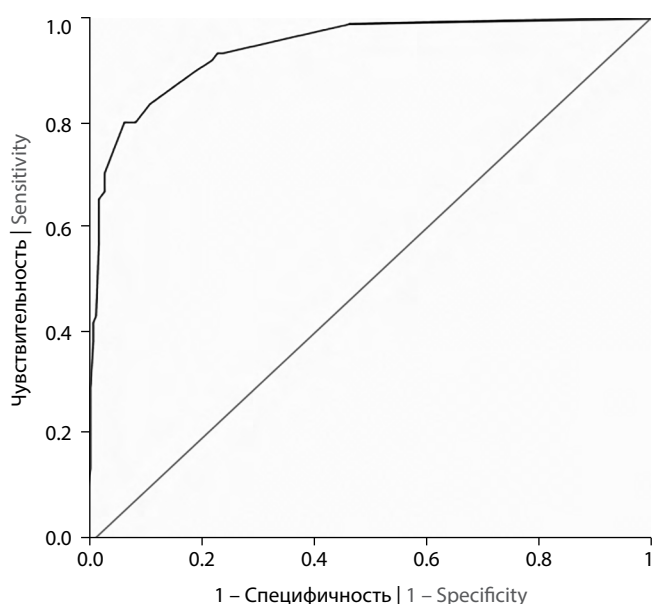


Рис. 1. ROC-кривая для прогнозируемой вероятности развития ИИ у женщин в возрасте 45–74 лет.

Fig. 1. ROC curve for predicted probability of IS development in women aged 45–74 years.

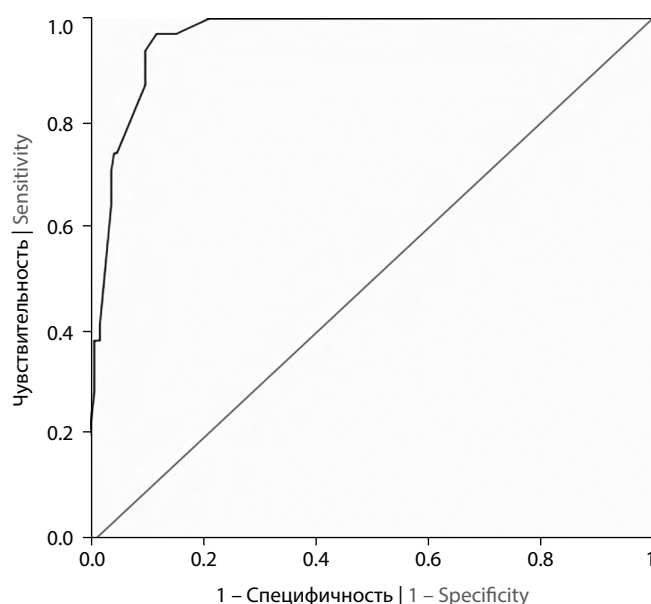


Рис. 2. ROC-кривая для прогнозируемой вероятности развития атеротромботического ИИ у женщин в возрасте 45–74 лет.

Fig. 2. ROC curve for predicted probability of large-artery atherothrombotic IS in women aged 45 to 74 years.

Таблица 3. Прогностическая модель риска развития ИИ у женщин в возрасте 45–74 лет

Table 3. Predictive model of IS risk in women aged 45–74 years

| Переменная<br>Variable           | ОШ [95% ДИ]<br>OR [95% CI] | <i>p</i> | Точность прогностической модели<br>Predictive model accuracy |
|----------------------------------|----------------------------|----------|--|
| ФП<br>Atrial fibrillation        | 8,97<br>[3,332–24,148]     | < 0,001  | 86,3   |
| СД2<br>Type 2 diabetes mellitus  | 5,074<br>[1,768–14,561]    | 0,003    |  |
| ИИ в анамнезе<br>History of IS   | 6,857<br>[1,825–25,762]    | 0,004    |  |
| ТИА в анамнезе<br>History of TIA | 24,818<br>[5,754–107,048]  | < 0,001  |  |
| АГ, степень<br>HTN grade         | 4,067<br>[2,89–5,723]      | < 0,001  |  |
|                                  |                            |          |  |

Таблица 4. Прогностическая модель развития атеротромботического ИИ у женщин в возрасте 45–74 лет

Table 4. Predictive model of atherothrombotic IS risk in women aged 45–74 years

| Переменная<br>Variable  | ОШ [95% ДИ]<br>OR [95% CI] | <i>p</i> | Точность прогностической модели<br>Predictive accuracy |
|---|----------------------------|----------|--|
| СД2<br>Type 2 diabetes mellitus   | 5,961<br>[1,102–32,257]    | 0,038    | 91,8   |
| Атеростеноз внутренних сонных артерий<br>Internal carotid artery atherostenosis | 7,187<br>[1,827–28,273]    | 0,005    |  |
| ТИА в анамнезе<br>History of TIA  | 61,442<br>[7,673–491,998]  | < 0,001  |  |
| Чрезмерное потребление алкоголя<br>Excessive alcohol drinking                   | 49,382<br>[4,557–535,121]  | 0,001    |  |
| АГ, степень<br>HTN grade  | 4,445<br>[2,331–8,476]     | < 0,001  |  |
|   |                            |          |  |

Таблица 5. Прогностическая модель развития кардиоэмболического ИИ у женщин в возрасте 45–74 лет

Table 5. ROC curve for predicted probability of cardioembolic IS development in women aged 45–74 years

| Переменная<br>Variable   | ОШ [95% ДИ]<br>Odds ratio [95% CI] | <i>p</i> | Точность прогностической модели<br>Predictive accuracy |
|--|------------------------------------|----------|--|
| Постинфарктный кардиосклероз<br>Post-infarction cardioclerosis | 118,025<br>[5,210–2673,796]        | 0,003    | 96,3   |
| ФП<br>Atrial fibrillation                                      | 108,493<br>[24,312–484,159]        | < 0,001  |  |
| ТИА в анамнезе<br>History of TIA                               | 71,558<br>[7,945–644,535]          | < 0,001  |  |
| АГ, степень<br>HTN grade                                       | 3,957<br>[2,069–7,566]             | < 0,001  |  |

Таблица 6. Прогностическая модель развития лакунарного ИИ у женщин в возрасте 45–74 лет

Table 6. Predictive model of lacunar IS development in women aged 45–74 years

| Переменная<br>Variable          | Отношение шансов [95% ДИ]<br>OR [95% CI] | <i>p</i> | Точность прогностической модели<br>Predictive accuracy |
|---------------------------------|--|----------|--|
| СД2<br>Type 2 diabetes mellitus | 8,324<br>[1,923–36,041]                  | 0,005    | 93,4   |
| ИИ в анамнезе<br>History of IS  | 8,99<br>[1,772–45,598]                   | 0,008    |  |
| АГ, степень<br>HTN grade        | 7,139<br>[3,491–14,599]                  | < 0,001  |  |

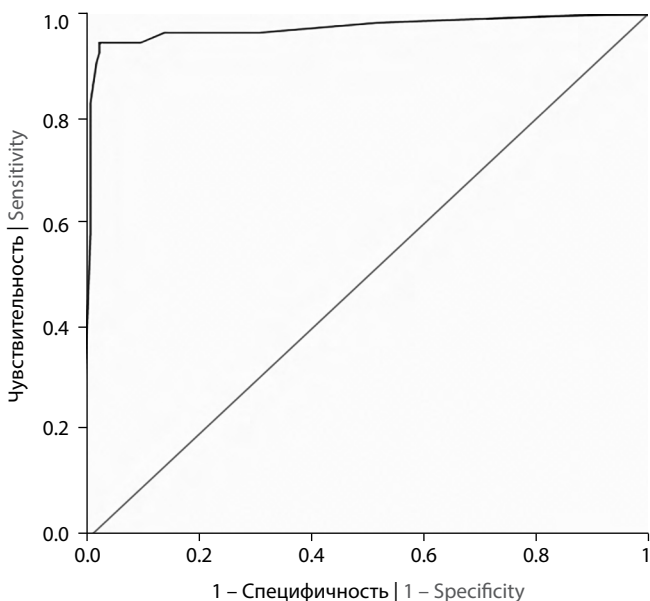


Рис. 3. ROC-кривая для прогнозируемой вероятности развития кардиоэмболического ИИ у женщин в возрасте 45–74 лет.

Fig. 3. ROC curve for predicted probability of cardioembolic IS development in women aged 45–74 years.

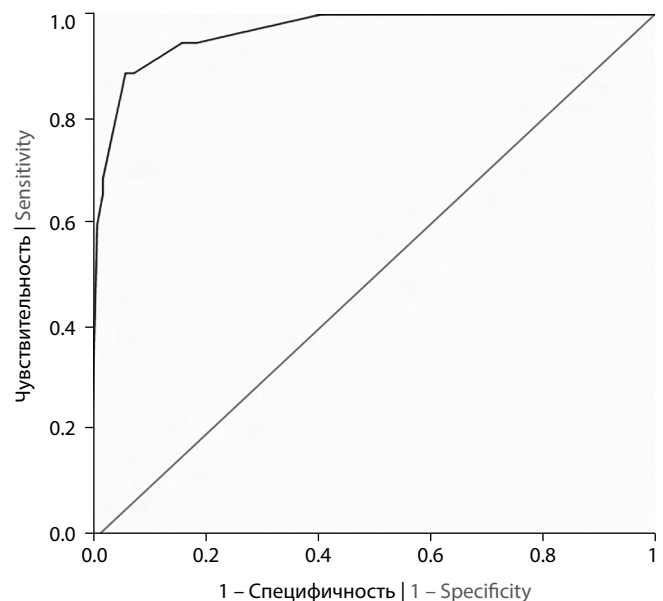


Рис. 4. ROC-кривая для прогнозируемой вероятности развития лакунарного ИИ у женщин в возрасте 45–74 лет.

Fig. 4. ROC curve for predicted probability of lacunar embolic IS development in women aged 45–74 years.

## Обсуждение

Большое значение в поддержании здоровья мозга и активного долголетия имеет концепция факторов риска развития ИИ как основы одного из направлений профилактики нарушений мозгового кровообращения и деменции, суть которого состоит в устранении или снижении влияния ряда факторов [9]. В оптимальном варианте эта концепция заключается в определении групп высокого риска развития ИИ с целью не только коррекции этих факторов, но и своевременного лечения предвестников тяжёлых нарушений мозгового кровообращения.

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности среди женщин во всём мире, однако традиционно рассматриваются как болезни мужчин молодого и среднего возраста. Существует точка зрения, что женщины, в силу своих гормональных особенностей, защищены от сердечно-сосудистых заболеваний и что эта проблема для них менее актуальна, чем для мужчин [10–13].

Обращение с женщинами как с группой меньшинств привело к отсутствию клинической осведомлённости о риске ИИ у женщин и снижению доли женщин, получающих адекватную помощь. Такие инициативы, как глобальная программа Американской кардиологической ассоциации «Go Red for Women», предпринимают усилия по проведению специальных исследований с участием женщин, а так-

же повышению осведомлённости женщин и врачей о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний [14].

Полученные нами данные согласуются с исследованиями последних лет об основополагающей роли ФП, СД2, ТИА и ИИ в анамнезе и высокой степени АГ в развитии ИИ у женщин [15, 16].

Выявлены различия значимости факторов риска между группами женщин с основными подтипами ИИ. Показано, что наличие СД2, атеросклероза внутренних сонных артерий, чрезмерного потребления алкоголя и увеличение степени АГ ассоциируется с высоким риском развития атеротромботического ИИ. Риск развития кардиогенного эмболического ИИ значителен у женщин с постинфарктным кардиосклерозом, ФП, ТИА в анамнезе и АГ высокой степени. СД2, ИИ в анамнезе и увеличение степени АГ являются важнейшими факторами, связанными с развитием лакунарного ИИ.

## Заключение

Выявление и оценка вклада отдельных факторов риска в развитие основных подтипов ИИ у женщин в возрасте 45–74 лет позволяет понять, на какие модифицируемые факторы риска необходимо обращать пристальное внимание при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

## Список источников / References

1. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения / Под ред. М.А. Пирадова, М.М. Танашян, М.Ю. Максимовой. М.; 2018. 360 с. Stroke: modern technologies for diagnosis and treatment / Eds. M.A. Piradov, M.M. Tanashyan, M.Yu. Maksimova. Moscow; 2018. 360 p.
2. Гнедовская Е.В., Кравченко М.А., Прокопович М.Е. и др. Распространённость факторов риска цереброваскулярных заболеваний в возрасте 40–59 лет (клинико-эпидемиологическое исследование). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016; 10(4): 11–19.
3. Gnedovskaya E.V., Kravchenko M.A., Prokopovich M.E. et al. Prevalence of the risk factors of cerebrovascular disorders in the capital city residents aged 40–59: a clinical and epidemiological study. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2016; 10(4): 11–19. doi: 10.17816/psaic13
4. Сулина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.; 2016. 536 с.
5. Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. Cerebral circulation disorders: diagnosis, treatment, prevention, Moscow; 2016. 536 p.
6. Samai A.A., Martin-Schild S. Sex differences in predictors of ischemic stroke: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2015; 11: 427–436. doi: 10.2147/VHRM.S65886
7. Максимова М.Ю., Айрапетова А.С. Влияет ли пол на клинические характеристики ишемического инсульта у пациентов в возрасте 45–74 лет. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021; 15(1): 32–42.
8. Maksimova M.Yu., Airapetova A.S. Does gender influence the clinical characteristics of ischaemic stroke in patients aged 45–74 years? *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(1): 21–42. (In Russ.) doi: 10.25692/ACEN.2021.1.4
9. Rexrode K.M., Madsen T.E., Yu A.Y.X. et al. The impact of sex and gender on stroke. *Circ. Res*. 2022; 130(4): 512–528. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319915
10. Bushnell C.D., Chaturvedi S., Gage K.R. et al. Sex differences in stroke: challenges and opportunities. *Cereb. Blood Flow Metab*. 2018; 38(12): 2179–2191. doi: 10.1177/0271678X18793324
11. Sacco R.L., Khatri M., Rundek T. et al. Improving global vascular risk prediction with behavioral and anthropometric factors. The multiethnic NOMAS (Northern Manhattan Cohort Study). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 54(24): 2303–2311. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.047
12. Chen C.L.H., Rundek T. Vascular brain health. *Stroke*. 2021; 52(11): 3700–3705. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.033450
13. Bushnell C.D., Kapral M.K. Advances in stroke: stroke in women. *Stroke*. 2022; 53(2): 605–607. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036975
14. Leppert M.H., Burke J.F., Lisabeth L.D. et al. Systematic review of sex differences in ischemic strokes among young adults: are young women disproportionately at risk? *Stroke*. 2022; 53(2): 319–327. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037117
15. Carcel C., Harris K., Peters S.A.E. et al. Representation of women in stroke clinical trials: a review of 281 trials involving more than 500,000 participants. *Neurology*. 2021; 97(18): e1768–e1774. doi: 10.1212/WNL.00000000000012767
16. Jin X., Chandramouli C., Alocco B. et al. Women's participation in cardiovascular clinical trials from 2010 to 2017. *Circulation*. 2020; 141(7): 540–548. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043594
17. Gulati M. Improving the cardiovascular health of women in the nation: moving beyond the bikini boundaries. *Circulation*. 2017; 135(6): 495–498. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025303
18. Kumar A., McCullough L. Cerebrovascular disease in women. *Ther. Adv. Neurol. Disord*. 2021; 14: 1756286420985237. doi: 10.1177/1756286420985237
19. Ivey S.L., Hanley H.R., Taylor C. et al. Early identification and treatment of women's cardiovascular risk factors prevents cardiovascular disease, saves lives, and protects future generations: Policy recommendations and take action plan utilizing policy levers. *Clin. Cardiol*. 2022; 45(11): 1100–1106. doi: 10.1002/clc.23921

### Информация об авторах

*Максимова Марина Юрьевна* — д.м.н., профессор, руководитель 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,  
<https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

*Сазонова Валерия Юрьевна* — врач-невролог научно-консультативного отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,  
<https://orcid.org/0000-0002-8813-530X>

**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

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

*Valeriya Yu. Sazonova* — neurologist, Scientific advisory department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia,  
<https://orcid.org/0000-0002-8813-530X>

**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.





# Examining the frequency of dysphagia and the predictive factors of dysphagia that require attention in patients with Parkinson's disease

Tahereh Babajani Roshan, Catherine Behzad, Payam Saadat, Ali Bijani, Mehdi Dehghan, Alijan Ahmadi-Ahangar

Babol University of Medical Sciences, Babol, Mazandaran, Iran

## Abstract

**Introduction.** Due to the prevalence of dysphagia in patients with Parkinson's disease (PD) and its complications such as aspiration pneumonia, which is the main cause of death in these patients, PD-related disability can be prevented by early diagnosis and treatment of dysphagia.

**Objective.** The present study was aimed at investigating the frequency of dysphagia in PD patients.

**Materials and methods.** This cross-sectional study included 150 PD patients visiting a Neurology Clinic. The severity of PD was determined based on the Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) and modified Hoehn and Yahr (HYS) Scale. The Munich Dysphagia Test-Parkinson's disease (MDT-PD) questionnaire was used to assess dysphagia. Comparisons were made using generalized Fisher exact, Chi-square, ANOVA, and Kruskal–Wallis tests. Predictive factors were analyzed using logistic regression. Statistical analyses were performed at significance level of 0.05.

**Results.** Out of all 150 patients referred to the Clinic, the prevalence of dysphagia requiring attention was 25.3% ( $n = 38$ ). The patients of the three groups according to the MDT-PD (no noticeable dysphagia, noticeable oropharyngeal, and dysphagia with aspiration risk) had a significant difference only in terms of the PD duration ( $p < 0.001$ ). In the predicting of dysphagia, the longer PD duration ( $p = 0.011$ ) and homemaker occupation ( $p = 0.033$ ) were protective factors, while female gender was a risk factor ( $p = 0.011$ ).

**Conclusion.** The prevalence of dysphagia requiring attention in the studied patients was 25.3%. It decreased with the longer duration of the disease, and its prevalence was lower in homemaker patients, while the odds of dysphagia was 5.8 times higher in women than in men.

**Keywords:** Parkinson disease; dysphagia; risk factors; swallowing

**Ethics approval.** The study was conducted after obtaining informed consent from the patients.

**Acknowledgement.** The authors would like to thank the Deputy for Research and Technology of Babol University of Medical Sciences and Rouhani Hospital Clinical Research Development Unit for their support.

**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:** Rohani Hospital, Ganjafrooz Street, Babol University of Medical Sciences, Babol, Mazandaran, Iran. E-mail: sepanta1968@yahoo.com. Saadat P.

**For citation:** Roshan T.B., Behzad C., Saadat P., Bijani A., Dehghan M., Ahmadi-Ahangar A. Examining the frequency of dysphagia and the predictive factors of dysphagia that require attention in patients with Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(1): 14–19. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.2>

Received 01.08.2022 / Accepted 14.11.2022 / Published 25.03.2023

## Изучение частоты дисфагии и прогностических факторов дисфагии, требующих внимания, у пациентов с болезнью Паркинсона

Тахерех Бабаджани Рошан, Катрин Бехзад, Паям Саадат, Али Биджани, Мехди Дехган, Алиджан Ахмади-Ахангар

Бабольский университет медицинских наук, Баболь, Мазендеран, Иран

## Аннотация

**Введение.** Распространённой проблемой при болезни Паркинсона (БП) являются дисфагия и её осложнения, такие как аспирационная пневмония, которая представляет собой частую причину смерти при БП. В связи с этим ранняя диагностика и лечение дисфагии может способствовать предотвращению инвалидизации пациентов.

**Целью** настоящего исследования является изучение частоты дисфагии у пациентов с БП.

**Материалы и методы.** В поперечное исследование были включены 150 пациентов с БП, наблюдающиеся в неврологической клинике. Тяжесть БП определяли на основании Унифицированной шкалы оценки БП (UPDRS) и модифицированной шкалы Хен–Яра (HYS). Для оценки дисфагии использовали Мюнхенский тест для оценки дисфагии у пациентов с БП (MDT-PD). Сравнение проводили с помощью обобщённого точного теста Фишера, теста  $\chi^2$ , ANOVA и теста Краскелла–Уоллиса. Прогностические факторы анализировали с помощью логистической регрессии. Статистический анализ осуществляли с использованием уровня значимости 0,05.

**Результаты.** Из 150 пациентов, наблюдавшихся в клинике, дисфагия установлена у 38 (25,3%). Пациенты, относящиеся к трем группам в соответствии с результатами оценки по MDT-PD (отсутствие заметной дисфагии, заметная орофарингеальная дисфагия и дисфагия с риском аспирации), значимо различались только по длительности БП ( $p < 0,001$ ). При оценке прогностических факторов большая продолжительность БП ( $p = 0,011$ ) и трудовая занятость в виде ведения домашнего хозяйства ( $p = 0,033$ ) оказались протективными факторами, в то время как женский пол являлся фактором риска ( $p = 0,011$ ).

**Заключение.** Распространённость дисфагии, требующей внимания, у исследованных пациентов составила 25,3%. Вероятность ее наличия снижалась с увеличением длительности заболевания. Кроме того, распространённость развития дисфагии оказалась в 5,8 раза выше у женщин, чем у мужчин.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; дисфагия; факторы риска; глотание

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность заместителю руководителя по исследованиям и технологиям Бабольского университета медицинских наук и Отдел развития клинических исследований больницы Рухани за их поддержку.

**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:** Rouhani Hospital, Ganjafrooz Street, Babol University of Medical Sciences, Babol, Mazandaran, Iran.  
E-mail: sepanta1968@yahoo.com. Saadat P.

**Для цитирования:** Roshan T.B., Behzad C., Saadat P., Bijani A., Dehghan M., Ahmadi-Ahangar A. Изучение частоты дисфагии и прогностических факторов дисфагии, требующих внимания, у пациентов с болезнью Паркинсона *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023; 17(1): 14–19. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.2>

Поступила 01.08.2022 / Принята в печать 14.11.2022 / Опубликована 25.03.2023

## Introduction

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder associated with the loss of dopaminergic neurons in the *pars compacta* of the *substantia nigra* [1]. PD is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease [2].

Various studies describe PD as a disease that affects the whole body and suggest that its source is the intestines before affecting the brainstem, often leading to gastrointestinal disorders in the early stage of the disease [3]. PD as a neurological disorder that can affect the efficiency of the swallowing function with increased muscle tone, involuntary movements, and lack of coordination between movements resulting in dysphagia [4]. Although little is known about the pathophysiology of dysphagia in patients with PD, it seems that dopaminergic and non-dopaminergic mechanisms are involved in the development of dysphagia in these patients [3].

More than 80% of patients with PD develop dysphagia during their life. In developed countries, the prevalence of dysphagia in patients over 60 years is 0.3 to 1% and 3% in patients over 80 years [5, 6]. Dysphagia in PD is associated with significant clinical complications such as malnutrition, drug consuming problems, dehydration, and aspiration pneumonia that is the main cause of death in patients with PD. One of the reasons mentioned for unrecognized dysphagia in these patients is the lack of attention to swallowing function during neurological examination [3].

Various methods can detect dysphagia in patients with PD, for example, fiberoptic endoscopy, videofluoroscopy, and high-resolution manometry [3]. But the first step is a proper questionnaire. One of the standard questionnaires for PD is the Munich Dysphagia Test- Parkinson's disease (MDT-PD) with a sensitivity of 82.4% and a specificity of 61.9% [7]. MDT-PD identifies even

mild oropharyngeal dysphagia with and without risk of aspiration in patients with PD [3]. Studies showed that early treatment of dysphagia can provide safer feeding for patients with PD in the long-term perspective [4]. However, the effect of dopaminergic drugs, especially levodopa, on swallowing function and their role in the treatment of dysphagia is controversial [8–10]. Some studies showed significant improvement in dysphagia after using dopaminergic drugs in some patients with PD [7–22].

Concerning the prevalence of dysphagia in patients with PD, which was reported to be as high as 80%, as well as its complications such as aspiration pneumonia that is the most important cause of death in these patients, early diagnosis and treatment of dysphagia are important [3]. Therefore, the current study was aimed to evaluate the frequency of dysphagia in patients with PD using the MDT-PD.

## Materials and methods

### Population of patients

This cross-sectional analytic study included 150 patients with a clinically confirmed diagnosis of Idiopathic PD based on classic symptoms of the disease (tremor, bradykinesia, rigidity and postural instability). The patients were referred to Rouhani Teaching Hospital in Babol from March 2018 to February 2020 [1].

The exclusion criteria were neuroleptic-induced Parkinson's syndromes and a history of other diseases that affected swallowing function such as stroke or gastrointestinal diseases leading to dysphagia. Also, patients with severe mental disorders or dementia were excluded. This study was approved by the Ethics Committee of Babol University of Medical Sciences under the code of MUBABOL.REC.1399.205. All individuals signed written informed consent.

In order to determine the severity of PD, the scoring systems of the Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) [23] and the modified Hoehn and Yahr Scale (HYS) [24] were used.

UPDRS includes the following parts:

- 1) mind, behavior and mood (4 questions);
- 2) activities of daily living (13 questions);
- 3) motor examination (14 questions);
- 4) complications of therapy (11 questions).

HYS consists of 8 stages according to motor severity of PD. It includes scores from zero (no signs of disease) to five (wheelchair bound or bedridden unless aided) [25]. In both scales, a higher score indicates more disability. Definite diagnosis of PD and its varying stages was made by one neurologist.

MDT-PD was used to determine dysphagia in patients with PD. The Persian version of MDT-PD was found to be reliable (Cronbach's alpha: 0.897) and valid based on the viewpoint of five neurologists. The MDT-PD questionnaire consists of 26 questions presented in 4 sections:

- 1) difficulty swallowing food and liquids;
- 2) difficulty swallowing independent from food intake;
- 3) further swallowing-specific and accompanying burden;
- 4) swallowing-specific health questions.

This questionnaire is available online at [www.mdt-parkinson.de](http://www.mdt-parkinson.de). By completing it, patients can be classified into the following three groups: no noticeable dysphagia, noticeable oropharyngeal dysphagia, and dysphagia with aspiration risk. Data such as PD duration and demographic information including age, sex, body mass index (BMI), occupation (employed, unemployed, homemaker), educational level (illiterate, middle school, diploma, upper diploma), marital status (married, unmarried), residency (urban, rural) and smoking (yes/no) were collected from the patients.

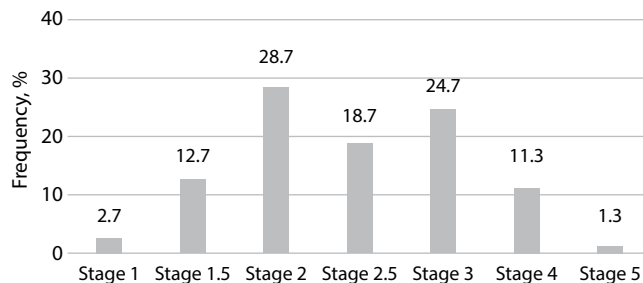
### Statistical analysis

The categorical variables were described by frequency (percentage), whereas continuous variables were described by the mean ( $\pm$  SD). The generalized Fisher exact test and Chi-square test (for categorical variables) and ANOVA and Kruskal–Wallis tests (for continuous variables) were used to compare characteristics between the patients with no noticeable dysphagia, noticeable oropharyngeal, and dysphagia with aspiration risk.

By merging two groups of patients with noticeable oropharyngeal dysphagia and dysphagia with aspiration risk, as dysphagia requiring attention, predictive factors were analyzed using logistic regression. The regression model was fitted using the backward stepwise; odds ratio (OR) and confidence interval (CI) were reported. Statistical analyses were carried out with SPSS v. 22.0. The level of statistical significance was set at  $\alpha = 0.05$  for all analyses.

### Results

Patients with no noticeable dysphagia, noticeable dysphagia and dysphagia with aspiration risk were compared in terms of research variables. The results are presented in Table 1. Among 150 patients with PD, 84 (56%) were male and 66 (44%) were female with the mean  $\pm$  Standard Deviation (SD) age of  $70.07 \pm 9.38$  years. Based on the results of MDT-PD (Table 2), 112 patients (74.67%) had no noticeable dysphagia, 14 patients



Distribution of PD severity based on HYS stage.

(9.33%) had noticeable dysphagia and 24 patients (16.00%) had dysphagia with aspiration risk. In total, this study reported that 38 patients (25.33%) had dysphagia requiring attention. The Figure represents the frequency of PD severity based on HYS.

The results from Table 1 show that the patients under investigation in the three groups no noticeable dysphagia, oropharyngeal dysphagia and dysphagia with aspiration risk had a significant difference only in terms of Parkinson's disease duration ( $p < 0.001$ ).

After merging two groups (noticeable oropharyngeal dysphagia and dysphagia with aspiration risk) as dysphagia requiring attention (Table 2), in order to find predictive factors for dysphagia, the multivariate logistic regression with backward method was used. The results (the final step) are presented in the Table 3.

As shown, the longer PD duration ( $p = 0.011$ ) and homemaker occupation ( $p = 0.033$ ) are protective factors for dysphagia. In other words, with the longer PD duration, the possibility of dysphagia requiring attention decreases (OR = 0.987) and the possibility of dysphagia for homemaker patients is lower (OR = 0.202).

Female gender has been a risk factor for the occurrence of dysphagia that needs attention ( $p = 0.011$ ); the chance of dysphagia requiring attention for women is estimated to be 5.863 folds higher than in male.

### Discussion

The study showed that the frequency of dysphagia requiring attention in patients with PD was 25.33%. A few studies were found using the MDT-PD to determine dysphagia in patients with PD. Based on a meta-analysis study, the prevalence of dysphagia according to PD patients' self-reports varied from 16% to 55%, and when dysphagia was diagnosed by objective assessments, its prevalence was 72% to 87%. The above study stated that oropharyngeal dysphagia develops in at least one third of patients with PD, which depends on the severity of the disease and the assessment technique [26]. E. Michou and colleagues found that the prevalence of swallowing disorders in patients with PD by using Swallowing disturbance questionnaire (SDQ) was 50% [27]. Therefore, the low prevalence of dysphagia in the present study could be attributed to the fact that the information obtained in the MDT-PD was based on the patients' reports.

It was concluded that the patients under investigation in three groups of no noticeable dysphagia, oropharyngeal dysphagia and dysphagia with aspiration risk had a significant difference only in terms of the duration of their disease. According to X. Ding and colleagues' study, there was no significant difference in PD

**Table 1.** Comparison of descriptive indices of research variables in patients with no noticeable dysphagia, significant oropharyngeal dysphagia and dysphagia with aspiration risk

| Variables                                | Total             | no noticeable dysphagia | Dysphagia noticeable oropharyngeal dysphagia | dysphagia with aspiration risk | Statistics | p-value |       |
|--|-------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------|---------|-------|
| Demographic variables and smoking status |                   |                         |  |                                |            |         |       |
| Age                                      | 70.07 ± 9.38      | 70.48 ± 9.16            | 72.07 ± 9.81                                 | 67.00 ± 9.88                   | 1.726a     | 0.182   |       |
| BMI                                      | 25.97 ± 4.55      | 25.60 ± 4.71            | 27.52 ± 4.62                                 | 26.79 ± 3.49                   | 1.985b     | 0.159   |       |
| Gender                                   | male              | 84 (56.00)              | 64 (76.19)                                   | 7 (8.33)                       | 13 (15.48) | 0.297c  | 0.862 |
|  | female            | 66 (32.00)              | 48 (72.73)                                   | 7 (10.60)                      | 11 (16.67) |         |       |
| Education                                | illiterate        | 78 (52.00)              | 57 (73.08)                                   | 11 (14.10)                     | 10 (12.82) | 8.487d  | 0.075 |
|  | middle school     | 48 (32.00)              | 35 (72.92)                                   | 1 (2.08)                       | 12 (25.00) |         |       |
|  | diploma and upper | 23 (15.33)              | 19 (82.60)                                   | 2 (8.70)                       | 2 (8.70)   |         |       |
|  | unkown            | 1 (0.67)                | –  | –                              | –          |         |       |
| Occupation                               | unemployed        | 42 (28.00)              | 30 (71.42)                                   | 6 (14.29)                      | 6 (14.29)  | 2.846d  | 0.584 |
|  | homemaker         | 54 (36.00)              | 43 (79.63)                                   | 4 (7.41)                       | 7 (12.96)  |         |       |
|  | employed          | 54 (36.00)              | 39 (72.22)                                   | 4 (7.41)                       | 11 (20.37) |         |       |
| Marriage status                          | single            | 32 (21.33)              | 21 (65.62)                                   | 3 (9.38)                       | 8 (25.00)  | 2.505d  | 0.286 |
|  | married           | 118 (78.67)             | 91 (77.12)                                   | 11 (9.32)                      | 16 (13.56) |         |       |
| Residency                                | rural             | 77 (51.33)              | 61 (79.22)                                   | 5 (6.49)                       | 11 (14.29) | 2.097c  | 0.350 |
|  | urban             | 73 (48.67)              | 51 (69.86)                                   | 9 (12.33)                      | 13 (17.81) |         |       |
| Smoking                                  | no                | 143 (95.33)             | 109 (76.22)                                  | 13 (9.09)                      | 21 (14.69) | 4.498d  | 0.105 |
|  | yes               | 7 (4.67)                | 3 (42.86)                                    | 1 (14.28)                      | 3 (42.86)  |         |       |
| Disease related and clinical variables   |                   |                         |  |                                |            |         |       |
| PD duration (months)                     | 69.39 ± 56.85     | 76.82 ± 59.81           | 32.43 ± 37.57                                | 56.25 ± 39.94                  | 12.600b    | < 0.001 |       |
| Severity based on UPDRS                  | 52.43 ± 25.72     | 50.59 ± 24.83           | 63.79 ± 34.88                                | 54.38 ± 22.86                  | 1.486b     | 0.223   |       |
| Severity based on HYS                    | stage 1           | 4 (2.67)                | 3 (75.00)                                    | 1 (25.00)                      | –          | 10.417d | 0.579 |
|  | stage 1.5         | 19 (12.67)              | 14 (73.68)                                   | 2 (10.53)                      | 3 (15.79)  |         |       |
|  | stage 2           | 43 (28.67)              | 35 (81.40)                                   | 4 (9.30)                       | 4 (9.30)   |         |       |
|  | stage 2.5         | 28 (18.67)              | 22 (78.57)                                   | 1 (3.57)                       | 5 (17.86)  |         |       |
|  | stage 3           | 37 (24.67)              | 25 (67.57)                                   | 3 (8.11)                       | 9 (24.32)  |         |       |
|  | stage 4           | 17 (11.33)              | 12 (70.59)                                   | 2 (11.77)                      | 3 (17.65)  |         |       |
|  | stage 5           | 2 (1.33)                | 1 (50.00)                                    | 1 (50.00)                      | –          |         |       |
| Tremor                                   | no                | 13 (8.67)               | 10 (76.92)                                   | –                              | 3 (23.08)  | 1.784d  | 0.410 |
|  | yes               | 137 (91.33)             | 102 (74.45)                                  | 14 (10.22)                     | 21 (15.33) |         |       |
| Bradykinesia                             | no                | 14 (9.33)               | 11 (78.57)                                   | 1 (7.14)                       | 2 (14.29)  | 0.139d  | 0.933 |
|  | yes               | 136 (90.67)             | 101 (74.26)                                  | 13 (9.56)                      | 22 (16.18) |         |       |
| Rigidity                                 | no                | 19 (12.67)              | 14 (73.68)                                   | 3 (15.79)                      | 2 (10.53)  | 1.382d  | 0.501 |
|  | yes               | 131 (87.33)             | 98 (74.81)                                   | 11 (8.40)                      | 22 (16.79) |         |       |
| Postural instability                     | no                | 67 (44.67)              | 54 (80.59)                                   | 6 (8.96)                       | 7 (10.45)  | 2.922c  | 0.232 |
|  | yes               | 83 (55.33)              | 58 (69.88)                                   | 8 (9.64)                       | 17 (20.48) |         |       |

**Note.** For quantitative variables; mean (± SD) and qualitative variables; frequency (%). <sup>a</sup>ANOVA test; <sup>b</sup>Kruskal–Wallis test; <sup>c</sup>Chi-square test; <sup>d</sup>Generalized Fisher exact test.



**Table 2. The frequency of dysphagia requiring attention in PD patients**

| Group                         | Frequency, %                                 |
|-------------------------------|--|
| No noticeable dysphagia       | 112 (74.67)                                  |
| Dysphagia requiring attention | noticeable oropharyngeal dysphagia 14 (9.33) |
| Total = 38 (25.33)            | dysphagia with aspiration risk 24 (16.00)    |

**Table 3. Final step of the multivariate logistic regression analysis (backward selection) to investigate the factors that predict dysphagia requiring attention (noticeable oropharyngeal dysphagia and dysphagia with aspiration risk)**

| Variables   | Odds ratio (CI 95%)    | p-value              |       |
|-------------|------------------------|----------------------|-------|
| Gender      | male (reference)       |                      |       |
|             | female                 | 5.863 (1.496–22.972) | 0.011 |
| Occupation  | unemployed (reference) |                      |       |
|             | homemaker              | 0.202 (0.047–0.879)  | 0.033 |
|             | employed               | 1.025 (0.381–2.760)  | 0.960 |
| Smoking     | no (reference)         |                      |       |
|             | yes                    | 4.408 (0.861–22.556) | 0.075 |
| PD duration | 0.987 (0.977–0.997)    | 0.011                |       |

duration in patients with or without dysphagia [28], whereas E. Cereda and colleagues showed that PD duration and dementia were associated with swallowing disorders in PD patients [29].

In the study of K. Lam and colleagues, BMI in patients with PD who had dysphagia was significantly lower than patients without dysphagia [12], while in our study the difference of BMI was not significant.

A. Galib and colleagues demonstrated that the disease severity and PD duration were not predictors of dysphagia in these patients. According to their study, although patients with dysphagia had a shorter time from diagnosis, but this association was not statistically significant [30].

According to the results of the regression model fitted in this study, the longer PD duration was a protective factor for dysphagia. In order to justify this relationship, it could be said that patients with longer PD duration might have benefit in terms of dose adjustment rather than patients who had recently been diagnosed. Evidence showed that levodopa has a good effect on the swallowing function as well as motor symptoms in limbs [31].

T. Warnecke and colleagues found that increasing the daily dose of levodopa could be effective for 50% of patients with oropharyngeal dysphagia and motor fluctuations. According to the same study, dopaminergic stimulation of the central nervous system is highly associated with the earlier onset of the swallowing reflex, which is very effective in clearing the pharynx [32].

One of the major strengths of our study is that we included PD patients with all HYS stages. Based on the current study, stage 2 and 3 of PD were most frequent, 28.7% and 24.7% respectively. Interestingly, PD severity based on HYS was not associated with dysphagia. X. Ding and colleagues found that patients at more severe stages were 3.26 times more likely to develop dysphagia [28]. In the present study, a few patients were at stages

of 4 and 5, which might explain the lack of association between disease severity and dysphagia.

In this study, among the demographic variables, the effect of gender and housework were significant in predicting dysphagia. But according to X. Ding and colleagues' study, there was no significant difference between gender in patients with or without dysphagia [28], whereas Cereda and colleagues showed that age and gender were associated with swallowing disorders in PD patients [29].

Also, the homemaker occupation was effective as a protective factor. As a result, it could be said that householders are less likely to have oropharyngeal dysphagia or dysphagia with aspiration risk. Of course, to prove this claim more detailed studies are required.

The limitations of this study included inability of patients with higher stages to arrive at hospital and not considering the effects of patient's lifestyle, dental hygiene and the on-off status of PD. Further large-scale studies are needed to evaluate the prevalence of dysphagia in patients with PD considering these limitations.

## Conclusion

This study reported that the prevalence of dysphagia in patients with PD was relatively low being about 25%. The mean PD duration in patients with no noticeable dysphagia was longer than in patients with dysphagia requiring attention. The longer PD duration and homemaker occupation were protective factors and female gender was a risk factor of dysphagia.

Findings of this study can help neurologists to detect swallowing disorders in patients with PD at the mild stage, so that it can be treated earlier. In this way, the progression of dysphagia and its complications can be prevented and the quality of life can be improved.

## References

1. Çamcı G., Oğuz S. Association between Parkinson's disease and *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Neurol.* 2016; 12(2): 147–150. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.2.147
2. Pringsheim T., Jette N., Frolkis A., Steeves T.D. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2014; 29(13): 1583–1590. DOI: 10.1002/mds.25945
3. Suttrup I., Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia.* 2016; 31(1): 24–32. DOI: 10.1007/s00455-015-9671-9
4. Luchesi K.F., De Toledo I.P., Mourao L.F. Dysphagia in Parkinson's disease: prevalence, impact and management challenges. *J. Otolaryngol. ENT Res.* 2017; 6(5): 00176. DOI: 10.15406/joentr.2017.06.00176
5. López-Liria R., Parra-Egeda J., Vega-Ramirez F.A. et al. Treatment of dysphagia in Parkinson's disease: a systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(11): 4104. DOI: 10.3390/ijerph17114104
6. Benito-Leon J. Epidemiology of Parkinson's disease in Spain and its contextualisation in the world. *Rev. Neurol.* 2018; 66(4): 125–134.
7. Simons J.A., Fietzek U.M., Waldmann A. et al. Development and validation of a new screening questionnaire for dysphagia in early stages of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20(9): 992–998. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.06.008
8. Sutton J.P. Dysphagia in Parkinson's disease is responsive to levodopa. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19(3): 282–284. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.11.007
9. Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006; 5(3): 235–245. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8
10. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008; 79(4): 368–376. DOI: 10.1136/jnnp.2007.131045
11. Warnecke T., Hamacher C., Oelenberg S., Dzewias R. Off and on state assessment of swallowing function in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20(9): 1033–1034. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.06.016
12. Lam K., Lam F.K., Lau K.K. et al. Simple clinical tests may predict severe oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22(5): 640–644. DOI: 10.1002/mds.21362
13. Manor Y., Giladi N., Cohen A. et al. Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22(13): 1917–1921. DOI: 10.1002/mds.21625
14. Prosiegel M. Neurogene dysphagien. *Nervenarzt.* 2007; 78(10): 1209–1217. DOI: 10.1055/s-0038-1629949
15. Heijnen B.J., Speyer R., Baijens L.W., Bogaardt H.C. Neuromuscular electrical stimulation versus traditional therapy in patients with Parkinson's disease and oropharyngeal dysphagia: effects on quality of life. *Dysphagia.* 2012; 27(3): 336–345. DOI: 10.1007/s00455-011-9371-z
16. Manor Y., Mootanah R., Freud D. et al. Video-assisted swallowing therapy for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19(2): 207–211. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.10.004
17. Athukorala R.P., Jones R.D., Sella O., Huckabee M.L. Skill training for swallowing rehabilitation in patients with Parkinson's disease. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2014; 95(7): 1374–1382. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.03.001
18. Luchesi K.F., Kitamura S., Mourão L.F. Dysphagia progression and swallowing management in Parkinson's disease: an observational study. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2015; 81(1): 24–30. DOI: 10.1016/j.bjorl.2014.09.006
19. Langmore S.E. Evaluation of oropharyngeal dysphagia: which diagnostic tool is superior? *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003; 11(6): 485–489. DOI: 10.1097/00020840-200312000-00014
20. Suttrup I., Oelenberg S., Hamacher C. et al. Endoscopic L-dopa-test for parkinsonian dysphagia (a pilot study). *Dysphagia.* 2011; 26: 482. DOI: 10.1007/s00455-007-9100-9
21. Lim A., Leow L., Huckabee M.L. et al. A pilot study of respiration and swallowing integration in Parkinson's disease: "on" and "off" levodopa. *Dysphagia.* 2008; 23(1): 76–81. DOI: 10.1007/s00455-007-9100-9
22. Hirano M., Isono C., Sakamoto H. et al. Rotigotine transdermal patch improves swallowing in dysphagic patients with Parkinson's disease. *Dysphagia.* 2015; 30(4): 452–456. DOI: 10.1007/s00455-015-9622-5
23. Goetz C.G., Tilley B.C., Shaftman S.R. et al. Movement disorder society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord.* 2008; 23(15): 2129–2170. DOI: 10.1002/mds.22340
24. Goetz C.G., Poewe W., Rascol O. et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations for the Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2004; 19(9): 1020–1028. DOI: 10.1002/mds.20213
25. Zamani P. Prevalence of dysphagia in patients admitted to Ahvaz teaching hospitals in the first six months of 2010. *J. Med. Life.* 2012; 11(3): 261–268.
26. Kalf J.G., de Swart B.J., Bloem B.R., Munneke M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; 18(4): 311–315. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.006
27. Michou E., Hamdy S., Harris M. et al. Characterization of corticobulbar pharyngeal neurophysiology in dysphagic patients with Parkinson's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12(12): 2037–2045. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.03.020
28. Ding X., Gao J., Xie C. et al. Prevalence and clinical correlation of dysphagia in Parkinson disease: a study on Chinese patients. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2018; 72(1): 82–86. DOI: 10.1038/ejcn.2017.100
29. Cereda E., Cilia R., Klersy C. et al. Swallowing disturbances in Parkinson's disease: a multivariate analysis of contributing factors. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20(12): 1382–1387. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.09.031
30. Ali G., Wallace K.L., Schwartz R. et al. Mechanisms of oral-pharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Gastroenterology.* 1996; 110(2): 383–392. DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8566584
31. Logemann J. Evaluation and treatment of swallowing disorders. 2<sup>nd</sup> ed. Austin, Tex; 1998. P. 456–970.
32. Buhmann C., Flügel T., Bihler M. et al. Is the Munich dysphagia Test—Parkinson's disease (MDT-PD) a valid screening tool for patients at risk for aspiration? *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019; 61: 138–143. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.10.031
33. Tiple D., Fabbrini G., Colosimo C. et al. Camptocormia in Parkinson disease: an epidemiological and clinical study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009; 80(2): 145–148. DOI: 10.1136/jnnp.2008.150011

## Information about the authors

*Tahereh Babajani Roshan* — medical student, Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, Mazandaran, Iran  
*Catherine Behzad* — Assistant Professor, Gastroenterology and hepatology department of internal medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Mazandaran, Iran

*Payam Saadat* — associated professor, Mobility Impairment Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Mazandaran, Iran

*Ali Bijani* — assistant professor, Epidemiology, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Mazandaran, Iran

*Mehdi Dehghan* — Master of Science of Speech and Language Pathology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Mazandaran, Iran

*Alijan Ahmadi-Ahangar* — Professor, Neurology, Mobility Impairment Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Mazandaran, Iran

**Author contribution.** *Payam Saadat* — concept and design. *Ali Bijani* — analysis and interpretation of the results. *Payam Saadat, Tahereh Babajani Roshan, Catherine Behzad, Ali Bijani and Alijan Ahmadi-Ahangar* — data collection, writing of the draft. All authors read and approved the final manuscript.



# Оценка микроструктурных изменений тройничных нервов у пациентов с классической тригеминальной невралгией

Е.Н. Рожнова<sup>1</sup>, В.Г. Дашьян<sup>1,2</sup>, А.С. Токарев<sup>1</sup>, О.Л. Евдокимова<sup>1</sup>, М.В. Незнанова<sup>1</sup>, М.В. Синкин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия;

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

## Аннотация

**Введение.** Первостепенную роль нейроваскулярного конфликта (НВК) в развитии тригеминальной невралгии (ТН) всё чаще подвергают сомнению. Диффузионно-тензорное изображение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с определением показателя фракционной анизотропии (ФА) можно использовать для оценки микроструктурных изменений.

**Цель работы** — изучить информативность МРТ головного мозга с оценкой диффузионно-тензорных изображений с измерением показателя ФА в установлении латерализации ТН.

**Материал и методы.** Обследован 51 пациент с классической ТН. Пациенты разделены на группы: без нейрохирургических вмешательств, после радиочастотной абляции, контрольная группа пациентов без лицевой боли. Всем пациентам выполнена МРТ головного мозга для диагностики НВК в режиме FIESTA (Fast Imaging Employing Steady State Acquisition) на аппарате 3 Т. В каждой группе пациентов определена разница в толщине корешков тройничных нервов между здоровой и симптомной сторонами. Полученный результат сопоставлен с данными контрольной группы. Протокол МРТ был дополнен диффузионно-тензорными изображениями, для оценки микроструктурных изменений в корешке нерва в обеих исследуемых группах рассчитана разница между показателем ФА на здоровой и симптомной сторонах корешков ( $\Delta$ ФА). Результаты сопоставлены с данными контрольной группы.

**Результаты.** При диффузионно-тензорных изображениях корешков тройничных нервов  $\Delta$ ФА, превышающая 0,075 [0,029; 0,146], статистически значима для выявления микроструктурных нарушений вследствие НВК на стороне клинических проявлений у пациентов без оперативных вмешательств в анамнезе ( $p = 0,030$ ). У пациентов с радиочастотной абляцией ганглиона узла в анамнезе выявлено статистически значимое ( $p = 0,026$ ) истончение корешка тройничного нерва на симптомной стороне (разница в толщине корешков свыше 0,45 см [0,40; 0,60]) в сравнении с контрольной группой.

**Заключение.**  $\Delta$ ФА можно применять как количественный биомаркер демиелинизации при клинически выраженной ТН. Радиочастотная абляция ганглиона узла приводит к гипотрофии всего корешка тройничного нерва.

**Ключевые слова:** диффузионно-тензорные изображения; фракционная анизотропия; тригеминальная невралгия; невралгия тройничного нерва; нейроваскулярный конфликт; магнитно-резонансная томография; демиелинизация

**Этическое утверждение.** Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена локальным этическим комитетом ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ (протокол № 7-21 от 24.08.2021).

**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:** 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3. НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ.  
E-mail: elizabett-eliz@yandex.ru. Рожнова Е.Н.

**Для цитирования:** Рожнова Е.Н., Дашьян В.Г., Токарев А.С., Евдокимова О.Л., Незнанова М.В. Синкин М.В. Оценка микроструктурных изменений тройничных нервов у пациентов с классической тригеминальной невралгией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023; 17(1): 20–26.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.3>

Поступила 01.08.2022 / Принята в печать 07.12.2022 / Опубликовано 25.03.2023

## Assessing trigeminal microstructure changes in patients with classical trigeminal neuralgia

Elizaveta N. Rozhnova<sup>1</sup>, Vladimir G. Dashyan<sup>1,2</sup>, Aleksey S. Tokarev<sup>1</sup>, Olga L. Evdokimova<sup>1</sup>, Mariya V. Neznanova<sup>1</sup>, Mikhail V. Sinkin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia;

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

## Abstract

**Introduction.** The crucial role of neuro-vascular conflict (NVC) in trigeminal neuralgia (TN) is getting increasingly challenged. Microstructural changes can be assessed using fractional anisotropy (FA) in diffusion tensor images (DTI).

**Objective.** To evaluate usefulness of FA in brain MRI with DTI for TN lateralization assessment.

**Materials and methods.** The study included 51 patients with classical TN divided into two groups: neurosurgical intervention free, post radiofrequency ablation (RFA), and a control group (patients without facial pain). All the patients were tested for NVC with FIESTA (Fast Imaging Employing Steady State Acquisition) brain MRI at 3T. Difference in thickness of trigeminal roots on the intact and symptomatic sides was assessed for each group. The findings were compared to those in the control group. The MRI protocol was supplemented with DTI. The FA difference in thickness of the intact and symptomatic roots ( $\Delta FA$ ) was calculated for each study group to assess microstructural root changes. The results were compared to those in the control group.

**Results.** In trigeminal root DTIs,  $\Delta FA$  over 0.075 [0.029; 0.146] is statistically significant to establish NVC-associated microstructural changes on the symptomatic side in patients without any past surgeries ( $p = 0,030$ ). In patients with a history of trigeminal ganglion RFA, statistically significant ( $p = 0,026$ ) thinned symptomatic trigeminal root (difference in thickness of trigeminal roots over 0.45 cm [0.4; 0.6]) was found as compared to that of the control patients.

**Conclusion.**  $\Delta FA$  may be used as a quantitative demyelination biomarker in clinical TN. Trigeminal ganglion RFA leads to hypotrophy throughout the trigeminal nerve root.

**Keywords:** diffusion tensor images; fractional anisotropy; trigeminal neuralgia; neuro-vascular conflict; magnetic resonance imaging; demyelination

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (protocol No. 7-21, August 24, 2021).

**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:** 129090, Russia, Moscow, B. Sukharevskaya sq., 3. N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. E-mail: elizabeth-eliz@yandex.ru. Rozhnova E.N.

**For citation:** Rozhnova E.N., Dashyan V.G., Tokarev A.S., Evdokimova O.L., Neznanova M.V., Sinkin M.V. Assessing trigeminal microstructure changes in patients with classical trigeminal neuralgia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(1): 20–26. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.3>

Received 01.08.2022 / Accepted 07.12.2022 / Published 25.03.2023

## Введение

Взгляды на этиологию и патогенез невралгии тройничного нерва (ТН) менялись по мере совершенствования методов диагностики и лечения. Применение микроваскулярной декомпрессии корешка показало высокую эффективность, однако отмечаются рецидивы заболевания. Кроме этого, появляется всё больше данных, оспаривающих сосудистую компрессию как причину невралгии ТН. Вопрос совершенствования методов диагностики и установления причины возникновения болезни по-прежнему актуален.

Для оценки микроструктурных изменений белого вещества головного мозга используют специальную последовательность МРТ в диффузионно-тензорном режиме с трактографией. Она позволяет количественно оценивать различные показатели диффузионности, например, фракционной анизотропии (ФА), радиальной и аксиальной диффузии и др. В представленной работе мы проанализировали информативность ФА при тригеминальной невралгии (ТГН). Этот параметр был выбран в качестве интегрального, а особенно программного обеспечения томографа не позволял воспроизводимо оценивать векторы диффузий.

**Цель работы** — изучить информативность МРТ головного мозга с включением оценки диффузионно-тензорных изображений с измерением показателя ФА в установлении латерализации ТГН.

## Материал и методы

В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ обследован 51 пациент (28 женщин и 23 мужчины) с классической ТГН. Возраст пациентов варьировал от 43 до 88 лет, медиана 67 [52; 71] лет. Всем пациентам произведён подробный неврологический осмотр и сбор анамнеза. Диагноз установ-

лен на основании критериев Международной классификации головной боли-3 (2018 г.). Интенсивность боли по 10-балльной визуально-аналоговой шкале оценена пациентами как 6–10 баллов. Пациенты с ТГН были разделены на 2 группы. У 41 пациента (1-я группа) ранее не было хирургических вмешательств по поводу ТГН, у 10 пациентов (2-я группа) ранее была проведена радиочастотная абляция. Структурной внутрочерепной патологии и хронических болевых синдромов, отличных от основного диагноза, у пациентов исследуемых групп не выявлено.

Контрольную группу составили 20 пациентов без лицевой боли такого же возраста, как и в исследуемых группах. Данные пациенты выполняли плановую магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского по поводу несистемного головокружения, с их письменного согласия в протокол сканирования была добавлена последовательность диффузионно-тензорных изображений (ДТИ) и FIESTA-C (Fast Imaging Employing Steady State Acquisition). По результатам сканирования у пациентов структурной патологии головного мозга не выявлено.

Всем пациентам выполнена МРТ головного мозга на аппарате «GE Signa HDxt 3.0 Тл» («GE Healthcare») с применением протокола, рекомендованного Европейской академией неврологии [1].

Протокол сканирования включал следующие режимы:

- изображения высокого разрешения, взвешенные по времени T1 и T2 (ВИ), в режиме 3D CUBE, толщина среза 1 мм, матрица 288 × 288 точек, квадратное поле обзора размером 26 см;
- режим FIESTA-C, толщина среза 0,4 мм (интерполированная), матрица 384 × 384 точек, квадратное поле обзора размером 26 см;



- бесконтрастная времяпролетная ангиография в режиме 3D TOF (time-of-flight), толщина среза 1 мм (интерполированная), матрица  $288 \times 384$  точек, квадратное поле обзора размером 26 см.

Выявленные на МРТ в режиме FIESTA-C условия для НВК классифицировали по M. Sindou [2]:

- степень компрессии I — сосуд контактирует с нервом;
- степень компрессии II — сосуд дислоцирует нерв;
- степень компрессии III — сосуд вызывает видимую атрофию нерва в месте контакта.

По результатам последовательности FIESTA-C у каждого пациента с обеих сторон была измерена толщина корешков ТН. Измерение проведено в средней трети корешка ТН в аксиальной проекции (в области ROI), в 3 проекциях оценены прямолинейность хода цистернальной порции и выраженность воздействия прилегающих сосудистых структур. Разница толщины корешков ( $\Delta$ ТН) получена вычитанием из значения на здоровой стороне значения толщины корешка симптомной стороны. При выраженной сосудистой компрессии ожидаемо истончение корешка, что будет проявляться положительным значением при подсчёте разницы между толщиной здорового и симптомного корешков.

Для оценки микроструктурных изменений протокол был дополнен режимом ДТИ со следующими параметрами: блок срезов в режиме ДТИ в аксиальной плоскости, позиционирован параллельно ТН, толщина среза 2,6 мм, матрица  $384 \times 384$  точек, квадратное поле обзора размером 26 см, количество направлений фазово-кодирующего градиента 35. Получены карты ФА — показателя, отражающего степень направленности диффузии и представляющего отношение компонентов поперечной диффузии к продольной диффузии: при абсолютно направленной (анизотропной) диффузии равен 1, при абсолютно ненаправленной (изотропной) диффузии равен 0. Путём выбора области интереса (region of interest, ROI), размещённой на цистернальной порции ТН, произведён количественный подсчёт показателя ФА. Для стандартизации исследования, независимо от локализации нейроваскулярного конфликта (НВК), мишенью для ROI была выбрана наиболее широкая часть средней трети корешка ТН. Выбор мишени также связан с предстоящей пациентам радиохирургической операцией, при проведении которой местом облучения служит та же область. При Sindou III степени ROI располагали до или после места пенетрации нерва в зависимости от того, что было ближе к средней трети корешка. Для повышения точности измерений проводилась предварительная корегистрация данных ДТИ с анатомическими изображениями высокого разрешения. С этой целью использовалось программное обеспечение производителя МР-томографа (станция клинических приложений, «GE Healthcare»). Разницу ФА ( $\Delta$ ФА) получили при вычитании из значения ФА здоровой стороны значения ФА на симптомной стороне. Ожидаемыми были положительные значения, что обусловлено снижением ФА на симптомной стороне на фоне микроструктурных изменений, вызванных НВК. В контрольной группе ввиду отсутствия симптомной и бессимптомной сторон по отношению к корешку ТН, показатель  $\Delta$ ФА оценивали путём вычитания из большего значения меньшего.

Статистический анализ проводился с использованием программы «IBM SPSS Statistics v. 26» («IBM Corporation»).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Колмогорова–Смирнова, показатели асимметрии и эксцесса. Сформулирована нулевая гипотеза: микроструктурные изменения на симптомном корешке ТН отсутствуют (т.е.  $\Delta$ ФА может быть отрицательной),  $p < 0,05$ . С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, использовали непараметрические методы. Данных с нормальным распределением в нашем исследовании не представлено. Для поиска статистических отличий применён критерий Краскела–Уоллиса с апостериорным критерием DSCF (Dwass–Steel–Critchlow–Fligner pairwise comparisons) — парные сравнения, для оценки взаимосвязей — коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для объективной оценки диагностической значимости метода ДТИ проводили ROC-анализ.

## Результаты

Выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале у пациентов с ТГН 1-й группы составила  $Me = 8,6$  [8; 10], у 2-й группы —  $Me = 9,2$  [9; 10]. Распределение по степени выраженности НВК среди пациентов исследуемых групп представлено на рис. 1. У пациентов контрольной группы признаков НВК не было.

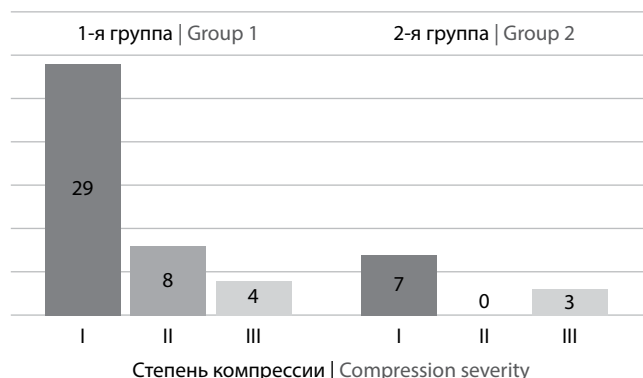


Рис. 1. Распределение выраженности НВК по классификации M. Sindou у пациентов исследуемых групп.

Fig. 1. Sindou's NVC classes in the study groups.

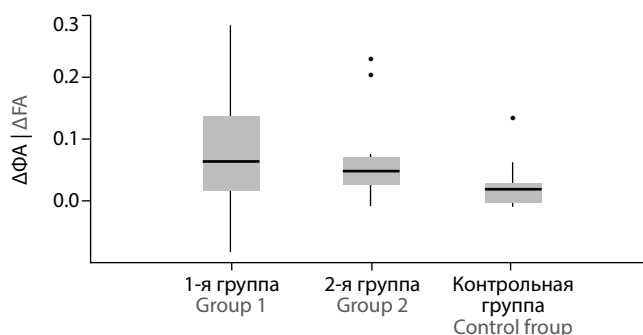
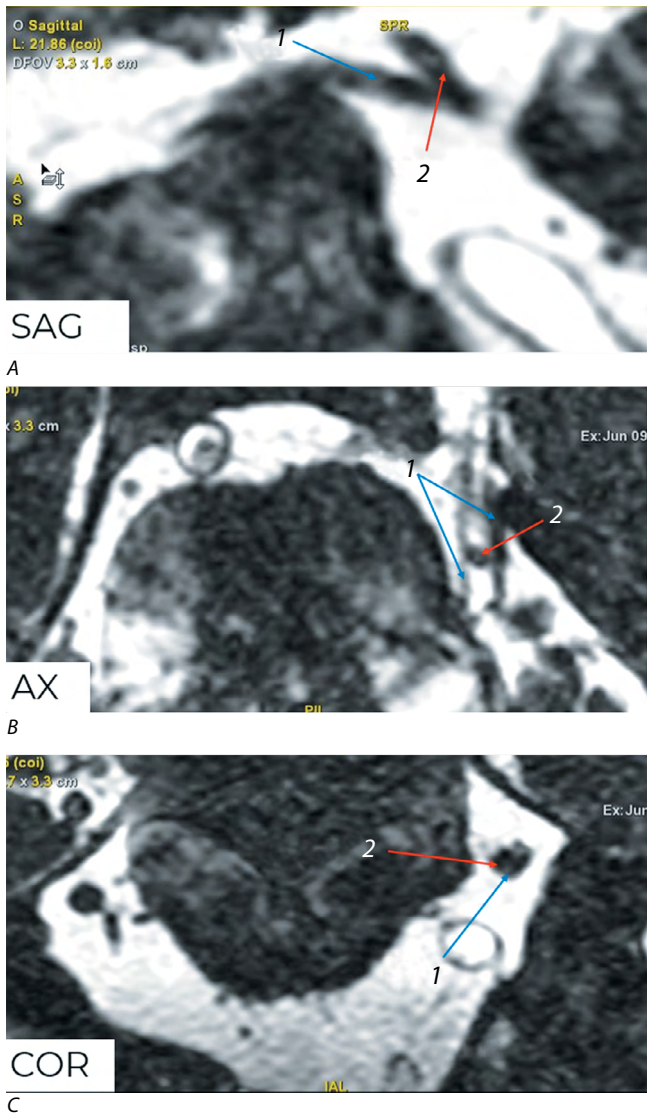


Рис. 2. Результаты проверки  $\Delta$ ФА в контрольной и исследуемой группах. В 1-й группе  $\Delta$ ФА = 0,075 [0,029; 0,146] ( $p = 0,030$ ); во 2-й — 0,057 [0,0392; 0,0815] ( $p = 0,056$ ); в контрольной — 0,0305 [0,0093; 0,0408].

Fig. 2.  $\Delta$ FA in the control and study groups: 0.075 [0.029; 0.146] ( $p = 0.030$ ) in Group 1; 0.057 [0.0392; 0.0815] ( $p = 0.056$ ) in Group 2; and 0.0305 [0.0093; 0.0408] in the control group.



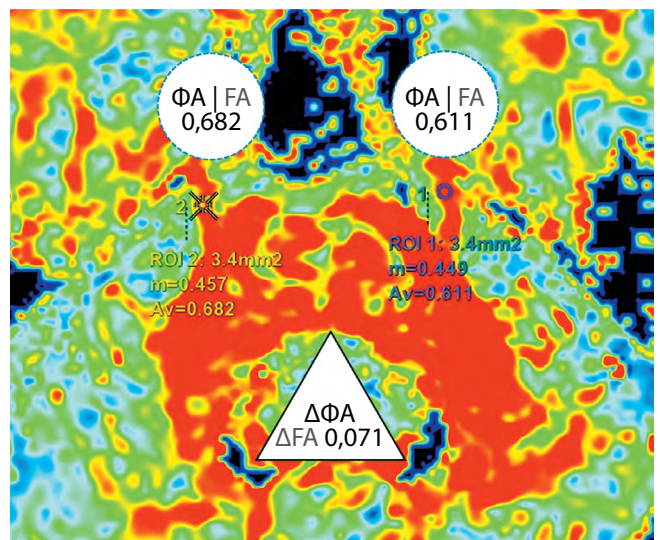
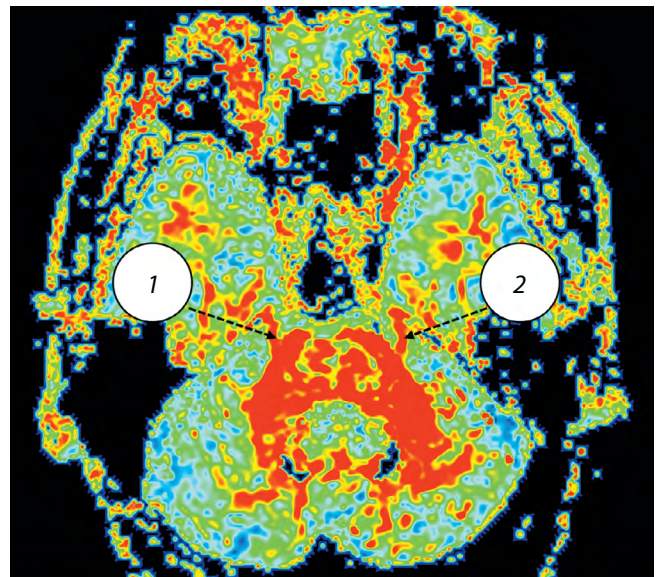
**Рис. 3. МРТ головного мозга, режим FIESTA.**  
A — сагиттальная плоскость изображения; B — аксиальная; C — коронарная. Прободение корешка левого ТН (1) верхней мозжечковой артерией (2), III степень по M. Sindou.

**Fig. 3. Brain MRI, FIESTA sequence.**  
A — sagittal plane; B — transverse plane; C — frontal plane. The left trigeminal nerve root (1) perforated by the superior cerebellar artery (2), Sindou's compression severity III.

После определения показателя ФА,  $\Delta$ ФА в исследуемых и контрольной группах был проведён статистический анализ (рис. 2).

Статистически значимое снижение  $\Delta$ ФА получено между пациентами 1-й и контрольной групп ( $p = 0,030$ ). Между 2-й и контрольной группами статистически значимых различий между значениями  $\Delta$ ФА не выявлено ( $p = 0,054$ ). Между 1-й и 2-й группами статистически значимой разницы не установлено.

Снижение ФА на симптомной стороне диагностировано у 80,5% пациентов 1-й группы (рис. 3, 4) и у 100% пациентов 2-й группы. У остальных 19,5% пациентов 1-й группы показатель ФА повышен на стороне клинических проявлений.



**Рис. 4. МРТ головного мозга в аксиальной проекции, режим ДТИ с определением показателей ФА.**

1 — тензорное изображение корешка правого ТН, 2 — левого. В проекции тензорных изображений корешков обоих ТН выделена область одинаковой округлой площади для измерения показателя ФА. На рисунке — снижение ФА с левой стороны, что соответствует изменениям в режиме FIESTA (рис. 3) и клиническим проявлениям.

**Fig. 4. Brain MRI, axial view, DTI sequence with FA assessment.**  
1 — tensor image of the root of the right trigeminal nerve, 2 — tensor image of the root of the left trigeminal nerve. Round areas of the same size are highlighted in the roots of both trigeminal nerves in the tensor images to assess FA values. The figure shows decreased FA in the left area, which correlates with changed FIESTA images (Fig. 3) and clinical manifestations.

ний, что не соответствует наличию структурных изменений в данном корешке нерва.

Чувствительность и специфичность  $\Delta$ ФА у пациентов 1-й группы, определённые с помощью ROC-анализа, представлены на рис. 5, описание результатов — в таблице. Точка, которая характеризуется максимальной чувствительностью и специфичностью, соответствует значению 0,513. Таким



Площадь под кривой (AUC). Переменные результата проверки: ΔФА  
Area under the curve (AUC). Outcome variables: ΔFA

| Область<br>Range | Стандартная ошибка*<br>Standard error* | Асимптотическая значимость**<br>Asymptotic significance** | Асимптотический 95% доверительный интервал<br>Asymptotic 95% confidence interval |                                |
|------------------|--|---|--|--------------------------------|
|                  |  |   | нижняя граница<br>lower limit  | верхняя граница<br>upper limit |
| 0,852            | 0,078                                  | 0,002   | 0,699  | 1,000                          |

Примечание. \*В соответствии с непараметрическим предположением. \*\*Нулевая гипотеза: действительная площадь = 0.5.  
Note. \*Non-parametric test. \*\*Null hypothesis: Actual area = 0.5.

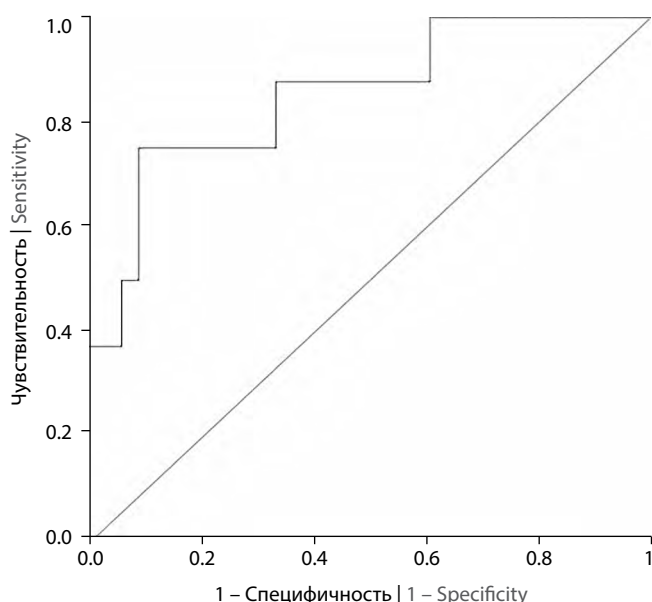


Рис. 5. ROC-кривые, отражающие чувствительность и специфичность ΔФА.

Fig. 5. ΔFA sensitivity and specificity ROC curves.

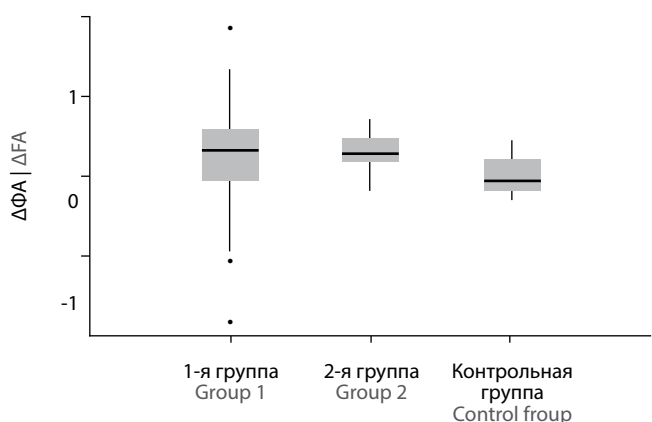


Рис. 6. Разброс диапазона разницы в толщине корешков ТН по группам: в 1-й группе — 0,5 см [0,2; 0,7] ( $p = 0,059$ ), во 2-й группе — 0,45 см [0,40; 0,60] ( $p = 0,026$ ), в контрольной группе — 0,2 см [0,1; 0,4].

Fig. 6. Difference in thickness of trigeminal roots in the groups: 0.5 cm [0.2; 0.7] ( $p = 0.059$ ) in group 1, 0.45 cm [0.40; 0.60] ( $p = 0.026$ ) in group 2, and 0.2 cm [0.1; 0.4] in the control group.

образом, чувствительность метода ДТИ с подсчётом ΔФА составляет 87%, специфичность — 72%. При меньшем значении ΔФА вероятность обнаружения микроструктурных изменений снижается, при увеличении ΔФА — возрастает.

Выявлены статистически значимые различия между ΔТК ТН во 2-й и контрольной группах ( $p = 0,026$ ; рис. 6). При сравнении ΔТК ТН у пациентов 1-й и контрольной групп статистически значимых различий не обнаружено.

### Обсуждение

В связи с превалирующим представлением о НВК как причине ТГН основным методом инструментальной диагностики НВК служит МРТ головного мозга в режиме FIESTA-C, дополненная бесконтрастной времяпролетной ангиографией в режиме 3D-TOF. Для оценки микроструктурных радикулярных изменений мы дополнили протокол режимом ДТИ.

Макроструктурные изменения проявляются уменьшением толщины нерва на трёхмерных реконструкциях, а также нарушением конфигурации и прямолинейности хода. Эту информацию позволяет получить стандартный протокол МРТ головного мозга для диагностики НВК. Микроструктурные изменения оценивают путём измерения показателей ФА, радиальной и аксиальной диффузии и других показателей.

В структурах центральной нервной системы направленность диффузии (анизотропия) зависит от фибриллярной структуры и присутствия миелиновой оболочки. В неизменённых тканях диффузия молекул жидкости направлена вдоль волокон и практически отсутствует в радиальном направлении. Показатель ФА в таком случае будет стремиться к единице. Увеличение радиальной диффузии (в поперечном направлении) происходит при патологических процессах, в результате которых нарушается целостность миелиновой оболочки аксонов (например, при демиелинизации) и изменяется их фибриллярная структура (например, при глиозных изменениях). В таких случаях направленность (диффузия в продольном направлении) снижается, а показатель ФА стремится к нулю [3, 4].

Показатель ФА количественно отражает процессы демиелинизации, в связи с чем может служить биомаркером клинической выраженности ТГН [5]. Однако данные о ФА при ТГН остаются противоречивыми. Большинство авторов при оценке ДТИ на дооперационном этапе выявили снижение ФА на стороне клинических проявлений [6, 7].

В исследовании С. Herweh и соавт. у 4 из 6 пациентов с ТГН после изучения данных нейровизуализации диагностирован НВК, у 3 пациентов выявлено снижение ФА на стороне клинических проявлений, и разница составила 32–40%. У других 3 пациентов снижение ФА на стороне боли — 5–9% [6]. Существенным ограничением таких исследований является немногочисленное количество пациентов.

Имеются данные и об отсутствии изменений ФА [8]. Эти результаты получены на основании обследований 13 пациентов с ТГН и 14 здоровых пациентов контрольной группы [8]. В отдельных работах для уменьшения погрешности исследования оценку показателей производят сразу два независимых специалиста, на имеющие информации о симптомной стороне [2, 9]. Согласно рекомендациям Европейской академии неврологии, рентгенолог не должен быть осведомлён о стороне поражения [1].

Мы впервые провели исследование информативности ΔФА на большой выборке пациентов, которое выявило статистически значимое снижение ФА на симптомной стороне при ТГН у неоперированных пациентов (1-я группа). Полученные данные указывают на наличие микроструктурных изменений корешка ТН на симптомной стороне, которые могут быть следствием локальной демиелинизации, вызванной НВК. Следовательно, количественным маркером демиелинизации при клинически выраженной ТГН можно считать ΔФА между здоровой и симптомной сторонами, тогда как в большинстве предшествующих публикаций описывают абсолютные значения ФА или вовсе не указывают информацию о способах диагностики снижения данного параметра на симптомной стороне. Источники корешков ТН на симптомной стороне у пациентов 2-й группы показывает статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой, что позволяет сделать вывод о влиянии проведённых радиочастотных деструкций гассерова узла на атрофические изменения корешка.

Дискуссия о том, является ли НВК причиной симптомов ТГН, по-прежнему продолжается. В 1934 г. W.E. Dandy первым предположил, что НВК может быть причиной заболевания, хотя он же позже отметил, что НВК может встречаться и в отсутствие клинических проявлений [2]. В 1989 г. С.В. Adams была поставлена под сомнение роль компрессии микрососудами корешка ТН [11]. J.P. Miller и соавт. описали результаты обследований 30 пациентов с односторонней симптоматикой ТГН и 15 пациентов без лицевой боли [12]. Прицельно исследованы 30 корешков ТН на стороне, ипсилатеральной клиническим проявлениям, и 30 корешков — на противоположной, а также ещё 30 корешков у 15 пациентов без лицевой боли. Частота встречаемости артериального воздействия на ТН у пациентов без симптоматики составила 17%, у пациентов с проявлениями болезни на контралатеральной и ипсилатеральной сторонах — 43 и 57% соответственно. В исследовании А. Lee и соавт. выявлено, что у 17% пациентов в популяции на МРТ головного мозга обнаруживаются признаки НВК. Ссылаясь на распространённость заболевания, авторы публикации утверждают, что свыше 99% пациентов с признаками НВК не страдают ТГН [13].

При выполнении исследования МРТ в режиме ДТИ мы столкнулись с рядом ограничений. Для получения качественных изображений необходимо, чтобы срез проходил через середину нерва, а не по касательной к нему. Это воз-

можно обеспечить лишь за счёт идеальной укладки пациента, которая на практике не всегда реализуема с первого раза. Результатом является увеличение времени нахождения пациента в томографе. Поперечный размер тензорных изображений корешка ТН в срезе должен «перекрывать» АУС, в противном случае в область интереса попадает и ликвор, что искажает значение ФА.

Следующий спорный момент — это выбор ROI. Многие авторы описывают мишенью для локализации ROI проксимальную часть цистернальной порции — место наиболее выраженного НВК, а в случае отсутствия явной визуализации НВК при клинической картине ТГН зона установки ROI diskutabelna. Например, для пациентов, которым предстоит радиохирургическое лечение, уместно локализовать ROI для измерения ФА в месте предполагаемого облучения корешка ТН, чтобы в дальнейшем отследить микроструктурные изменения в данной области.

Наиболее сложной является локализация ROI при III степени выраженности НВК по Sindou. В месте непосредственного прохождения ТН артерией расположены сразу несколько типов тканей, и установка ROI в этой области может привести к искажению данных о направленности диффузии в участке ТН. В каждой из анализированных групп нашего исследования было относительно небольшое количество пациентов с II и III степенями по Sindou, что не позволило провести достоверную статистическую обработку результатов. Методика определения локализации ROI для пациентов с симптоматической ТГН является целью одного из будущих исследований.

Перспективным направлением в диагностике ТГН является оценка ДТИ у пациентов с симптоматической ТГН при рассеянном склерозе, постгерпетической ТГН, деструкциями в системе ТН на различных уровнях. Таким образом возможно оценить влияние более грубых структурных поражений ТН на разных уровнях на различные показатели диффузии, в том числе ФА, и атрофические изменения. Дальнейшего изучения требует определение оптимальной локализации ROI при различной этиологии ТГН, в том числе идиопатической. Получение подобной информации позволит уточнить алгоритм измерения ФА и получить более точные данные.

## Заключение

При диффузионно-тензорных изображениях корешков ТН ΔФА, превышающая 0,075 [0,029; 0,146], достоверна ( $p = 0,030$ ) для выявления микроструктурных нарушений вследствие НВК на стороне клинических проявлений у пациентов без оперативных вмешательств в анамнезе. Разность показателя ФА между здоровой и симптомной сторонами можно применять как количественный маркер демиелинизации при клинически выраженной ТГН.

Диагностически значимой можно считать атрофию корешка ТН после радиочастотной абляции гассерова узла при превышении разницы в толщине корешков ТН 0,45 см [0,40; 0,60] ( $p = 0,026$ ).

Локализация ROI для подсчёта ФА в средней трети корешка ТН при различной этиологии ТГН является перспективной для более точной оценки ФА и позволяет расширить возможности применения метода МРТ в режиме ДТИ.



## Список источников / References

1. Bendtsen L., Zakrzewska J.M., Abbott J. et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur. J. Neurol.* 2019; 26(6): 831–869. doi: 10.1111/ene.13950
2. Sindou M., Howedy T., Acevedo G. Anatomical observations during microvascular decompression for idiopathic trigeminal neuralgia. Prospective study in a series of 579 patients. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2002; 144(1): 1–13. doi: 10.1007/s701-002-8269-4
3. Mukherjee P., Chung S.W., Berman J.I. et al. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: technical considerations. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29(5): 843–852. doi: 10.3174/ajnr.A1052
4. Tournier J.D., Mori S., Leemans A. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn. Reson. Med.* 2011; 65(6): 1532–1556. doi: 10.1002/mrm.22924
5. Lutz J., Thon N., Stahl R. et al. Microstructural alterations in trigeminal neuralgia determined by diffusion tensor imaging are independent of symptom duration, severity, and type of neurovascular conflict. *J. Neurosurg.* 2016; 124(3): 823–830. doi: 10.3171/2015.2.JNS142587
6. Herweh C., Kress B., Rasche D. et al. Loss of anisotropy in trigeminal neuralgia revealed by diffusion tensor imaging. *Neurology*. 2007; 68(10): 776–778. doi: 10.1212/01.wnl.0000256340.16766.1d
7. Liu Y., Li J., Butzkueven H. et al. Microstructural abnormalities in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia revealed by multiple diffusion metrics. *Eur. J. Radiol.* 2013; 82(5): 783–786. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.11.027
8. Fujiwara S., Sasaki M., Wada T. et al. High-resolution diffusion tensor imaging for the detection of diffusion abnormalities in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia caused by neurovascular compression. *J. Neuroimaging*. 2011; 21(2): e102–108. doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00508.x
9. Leal P.R.L., Roch J., Hermier M. et al. Diffusion tensor imaging abnormalities of the trigeminal nerve root in patients with classical trigeminal neuralgia: a pre- and postoperative comparative study 4 years after microvascular decompression. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2019; 161(7): 1415–1425. doi: 10.1007/s00701-019-03913-5
10. Dandy W.E. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Am. J. Surg.* 1934; 24(2): 447–455. doi: 10.1016/S0002-9610(34)90403-7
11. Adams C.B. Microvascular compression: an alternative view and hypothesis. *J. Neurosurg.* 1989; 70(1): 1–12. doi: 10.3171/jns.1989.70.1.0001
12. Miller J.P., Acar F., Hamilton B.E., Burchiel K.J. Radiographic evaluation of trigeminal neurovascular compression in patients with and without trigeminal neuralgia. *J. Neurosurg.* 2009; 110(4): 627–632. doi: 10.3171/2008.6.17620
13. Lee A., McCartney S., Burbidge C. et al. Trigeminal neuralgia occurs and recurs in the absence of neurovascular compression. *J. Neurosurg.* 2014; 120(5): 1048–1054. doi: 10.3171/2014.1.JNS131410

## Информация об авторах

*Рожнова Елизавета Николаевна* — врач-невролог ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия, <https://www.orcid.org/0000-0003-0521-4836>

*Дашьян Владимир Григорьевич* — д.м.н., врач-нейрохирург, в.н.с. ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия; профессор ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, <https://www.orcid.org/0000-0002-5847-9435>

*Токарев Алексей Сергеевич* — к.м.н., врач-нейрохирург ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия, <https://www.orcid.org/0000-0002-8415-5602>

*Евдокимова Ольга Либерьевна* — врач-радиолог, зав. отд. Центра радиохирургии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия, <https://www.orcid.org/0000-0001-8099-9544>

*Незнанова Мария Викторовна* — врач-рентгенолог ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия, <https://www.orcid.org/0000-0002-0635-6783>

*Синкин Михаил Владимирович* — д.м.н., врач-невролог, с.н.с. ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия; руководитель лаб. инвазивных нейроинтерфейсов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, <https://www.orcid.org/0000-0001-5026-0060>

**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

*Elizaveta N. Rozhnova* — neurologist, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://www.orcid.org/0000-0003-0521-4836>

*Vladimir G. Dashyan* — D. Sci. (Med.), senior researcher, neurosurgeon, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, <https://www.orcid.org/0000-0002-5847-9435>

*Aleksey S. Tokarev* — Cand. Sci. (Med.), neurosurgeon, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://www.orcid.org/0000-0002-8415-5602>

*Olga L. Evdokimova* — radiologist, Head, Radiosurgery center, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://www.orcid.org/0000-0001-8099-9544>

*Mariya V. Neznanova* — radiologist, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://www.orcid.org/0000-0002-0635-6783>

*Mikhail V. Sinkin* — D. Sci. (Med.), senior researcher, neurologist, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia; Head, Laboratory of invasive neurointerfaces, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, <https://www.orcid.org/0000-0001-5026-0060>

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

# Цереброваскулярные осложнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

А.Ю. Полушин<sup>1</sup>, Я.Б. Скиба<sup>1</sup>, Е.А. Бакин<sup>1</sup>, М.Д. Владовская<sup>1</sup>, В.А. Яковлева<sup>1</sup>,  
И.С. Моисеев<sup>1</sup>, С.Н. Янишевский<sup>1,2,3</sup>, И.А. Вознюк<sup>1,2</sup>, А.Д. Кулагин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

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

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

## Аннотация

**Введение.** Использование современных трансплантационных и биологических методов терапии сопряжено с большим спектром нежелательных явлений и осложнений. Частота и разнообразие неврологических осложнений во многом зависят от степени и длительности миело-, иммуносупрессии, характеристик донора и реципиента. Наиболее частыми осложнениями с поражением нервной системы являются нейротоксические реакции, инфекционные, аутоиммунные, лимфопролиферативные заболевания, дисметаболические состояния, а также цереброваскулярные осложнения, потенциально влияющие на исход трансплантации.

**Цель** исследования — оценить влияние цереброваскулярных событий (ЦВС) в посттрансплантационном периоде на исход трансплантации у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

**Материалы и методы.** Проанализировано 899 трансплантаций в Институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 2016 по 2018 г. Анализировали параметры трансплантации, характеристики донора и реципиента. Проведены сравнение признаков между группами, псевдорандомизация (метод Propensity Score Matching), анализ выживаемости с помощью метода Каплана–Мейера и логрангового теста.

**Результаты.** На посттрансплантационном этапе ЦВС отмечались у 23 (2,6%) пациентов: у 13 (1,4%) диагностирован ишемический инсульт, у 11 (1,2%) — геморрагический инсульт или внутричерепное кровоизлияние (у 1 пациента произошла геморрагическая трансформация ишемического инсульта). ЦВС развивались на  $99,5 \pm 39,2$  день после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В группе пациентов с ЦВС в сравнении с группой пациентов без таковых было больше пациентов с незлокачественными заболеваниями (21,7% против 7,9%;  $p = 0,017$ ). Пациенты с ЦВС имели значимо более низкий индекс Карновского ( $75,6 \pm 21,3$  против  $85,2 \pm 14,9$ ;  $p = 0,008$ ). Обращают на себя внимание также тенденции за пределами статистической значимости: пациентам с ЦВС чаще выполнялась трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (82,6% против 64,0%;  $p = 0,077$ ), доноры по HLA-системе чаще были частично (а не полностью) совместимыми с реципиентами (39,1% против 21,1%;  $p = 0,33$ ). Пациенты с ЦВС также чаще имели в анамнезе тромбозы венозной системы (13,3% против 4,2%;  $p = 0,077$ ). Развитие инсульта после ТГСК влияло на длительность жизни пациентов, снижая её практически втрое ( $331,8 \pm 81,6$  против  $897,9 \pm 25,4$  после ТГСК;  $p = 0,0001$ ). При развитии ЦВС в первые 180 дней после ТГСК выживаемость пациентов была значимо ниже в сравнении с группой пациентов без ЦВС. При развитии ЦВС в первые 30 дней и в первые 100 дней после ТГСК факт сосудистой катастрофы значимо не влиял на выживаемость пациентов.

**Заключение.** Ишемический инсульт относится к отдалённым последствиям ТГСК (за пределами 100 дней после ТГСК), геморрагический инсульт — к ранним осложнениям (до 100 дней после ТГСК). ЦВС влияют на выживаемость пациентов онкогематологического профиля, в особенности при возникновении в срок от 60 до 180 дней после ТГСК. Наличие у пациентов патологии венозной системы в анамнезе и низкого индекса Карновского на входе в трансплантацию, сам вид трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, в особенности с частично совместимыми донорами, могут рассматриваться в качестве факторов риска негативного исхода терапии в случае возникновения ЦВС в посттрансплантационном периоде.

**Ключевые слова:** инсульт; ишемический инсульт; геморрагический инсульт; осложнения лечения гематологических заболеваний; лейкоз; аллогенная трансплантация; продолжительные неврологические осложнения

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол обследования пациентов № 207 одобрен Этическим комитетом ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова 28.05.2018.

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. E-mail: alexpolushin@yandex.ru. Полушин А.Ю.

**Для цитирования:** Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Бакин Е.А., Владовская М.Д., Яковлева В.А., Моисеев И.С., Янишевский С.Н., Вознюк И.А., Кулагин А.Д. Цереброваскулярные осложнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023; 17(1): 27–35.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.4>

Поступила 24.10.2022 / Принята в печать 21.12.2022 / Опубликовано 25.03.2023

# Cerebrovascular complications of hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies

Alexey Yu. Polushin<sup>1</sup>, Iaroslav B. Skiba<sup>1</sup>, Evgeny A. Bakin<sup>1</sup>, Maria D. Vladovskaya<sup>1</sup>, Viktoria A. Yakovleva<sup>1</sup>, Ivan S. Moiseev<sup>1</sup>, Stanislav N. Yanishevsky<sup>1,2,3</sup>, Igor A. Voznjouk<sup>1,2</sup>, Alexander D. Kulagin<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

## Abstract

**Introduction.** Modern transplantation and biological therapy methods are associated with a wide range of adverse events and complications. Incidence and variety of neurological complications mostly depend on myelo- and immunosuppression severity and duration as well as on donor's and recipient's characteristics. The most frequent complications involving the nervous system include neurotoxic reactions, infections, autoimmune and lymphoproliferative diseases, and dysmetabolic conditions as well as cerebrovascular complications that potentially affect transplantation outcomes.

**Objective.** To evaluate the impact of post-transplantation cerebrovascular events (CVEs) on transplantation outcomes in patients with hematologic malignancies.

**Materials and methods.** We analyzed 899 transplantations performed at the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology, and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, from 2016 to 2018. We assessed transplantation parameters and donor's and recipient's characteristics by intergroup comparison, pseudo-randomization (propensity score matching), Kaplan–Meier survival analysis, and log-rank tests.

**Results.** Post-transplantatively, CVEs developed in 2.6% ( $n = 23$ ) of cases: 13 (1.4%) ischemic strokes and 11 (1.2%) hemorrhagic strokes or intracranial hemorrhages were diagnosed. CVEs developed on days  $99.5 \pm 39.2$  post hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). There were more patients with non-malignant conditions in the CVE group as compared to the non-CVE group (21.7% vs 7.9%;  $p = 0.017$ ). Patients with CVE had a significantly lower Karnofsky index ( $75.6 \pm 21.3$  vs  $85.2 \pm 14.9$ ;  $p = 0.008$ ). Statistically, we also note some non-significant trends: patients with CVE more often underwent allogeneic HSCT (82.6% vs 64.0%;  $p = 0.077$ ) while donors were more often partially (rather than totally) HLA compatible for recipients (39.1% vs 21.1%;  $p = 0.33$ ). Patients with CVE more often had a history of venous thromboses (13.3% vs 4.2%;  $p = 0.077$ ). Post-HSCT stroke decreased post-transplantation longevity by approximately 3 times ( $331.8 \pm 81.6$  vs  $897.9 \pm 25.4$  post HSCT;  $p = 0.0001$ ). In the CVE group, survival during first 180 days post HSCT (landmarks post-HSCT Day+60 and Day+180) was significantly lower as compared to that in the CVE-free group. If CVE developed during first 30 days and 100 days post HSCT, vascular catastrophe did not affect post-HSCT survival significantly.

**Conclusion.** Whereas ischemic stroke is a long-term HSCT complication (beyond D+100 post transplantation), hemorrhagic stroke is a short-term complication (D0–D+100 post HSCT). CVEs affect survival in patients with hematologic malignancies, especially those developed between D+60 and D+180 post HSCT. History of venous abnormalities, low Karnofsky index at HSCT initiation, and the type of allogeneic HSCT, especially from half-matched donors, can be considered as negative outcome risk factors in post-HSCT CVE.

**Keywords:** stroke; ischemic stroke; hemorrhagic stroke; hematological management complications; leukemia; allogeneic transplantation; long-term neurological complications

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients. The protocol of examination of patients No. 207 was approved by the Ethics Committee of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University on May 28, 2018.

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

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

**For correspondence:** 197022, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: alexpolushin@yandex.ru. Polushin A. Yu.

**For citation:** Polushin A. Yu., Skiba I. B., Bakin E. A., Vladovskaya M. D., Yakovleva V. A., Moiseev I. S., Yanishevsky S. N., Voznjouk I. A., Kulagin A. D. Cerebrovascular complications of hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(1): 27–35. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.4>

Received 24.10.2022 / Accepted 21.12.2022 / Published 25.03.2023

## Введение

Наиболее прогрессивными методами радикальной терапии злокачественных и незлокачественных гематологических заболеваний являются трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и терапия с применением check-point ингибиторов контрольных иммунных точек («таргетная» терапия). Однако высокотехнологичные методы терапии сопряжены с большим спектром нежелательных явлений и осложнений. Наи-

большая частота осложнений, связанных с поражением нервной системы, встречается при аллогенных ТГСК (алло-ТГСК). Частота и разнообразие неврологических осложнений во многом зависят от степени и длительности миелосупрессии, иммуносупрессии и наличия реакции отторжения трансплантата (реакция «трансплантат против хозяина», РТПХ), влияющих на процесс восстановления иммунитета реципиентов, а также от конституциональных и анамнестических характеристик донора и реципиента [1–7].

Эпидемиология неврологических осложнений в онкогематологии изучена недостаточно, при этом частота осложнений аллогенной ТГСК, по данным литературы [8–11], сильно варьирует: 3–69%. Наиболее частыми осложнениями с поражением нервной системы являются нейротоксические реакции на специфическую терапию и инфекционные заболевания, а также посттрансплантационные лимфопрлиферативные заболевания, дефицитарные, аутоиммунные, дисметаболические состояния и др. [12, 13].

К редким (2–8%), но сложно корректируемым нежелательным явлениям ТГСК относятся цереброваскулярные события (ЦВС) [1, 8, 14–20]. По данным V.R. Bhatt и соавт., инсульты и транзиторные ишемические атаки диагностируются у 24% пациентов с неврологическими осложнениями после неродственных ТГСК [21]. По данным J.-M. Kang и соавт., в педиатрической группе сосудистые осложнения после алло-ТГСК выявляются преимущественно в раннем посттрансплантационном периоде (до 100 дней), в большей степени в течение 2-го месяца [22]. В группе больных старше 18 лет ишемический инсульт (ИИ), как правило, ассоциирован с поздним посттрансплантационным периодом, в основном за пределами года от ТГСК [19, 20]. Частота возникновения инсульта в течение последующих 5 лет после алло-ТГСК отмечена в 1,8% случаев [23], при этом смертность у онкологических больных при инсульте выше, чем в общей популяции (69,4%) [24].

**Цель исследования** — оценить влияние ЦВС в посттрансплантационном периоде на исход трансплантации у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

## Материалы и методы

В рамках одноцентрового ретроспективного когортного исследования проанализировано 899 трансплантаций аутологичных и аллогенных ГСК в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 2016 по 2018 г. В исследование не включались пациенты с ЦВС в анамнезе. Ретроспективно анализировались параметры трансплантации, характеристики донора и реципиента; наличие сопутствующей патологии (например, венозные тромбозы/воспалительные заболевания вен; сердечно-сосудистая патология и т.п.). При этом были доступны данные последнего визита пациентов и их статус на момент контакта (жив/умер).

Сравнение признаков между группами проводилось с помощью теста Фишера (для категориальных параметров) и теста Манна–Уитни–Вилкоксона (для количественных параметров). Полученные *p*-значения сравнивались

с пороговым уровнем 0,05. Перед проведением оценки выживаемости для обеспечения баланса клинически значимых признаков между сравниваемыми группами была выполнена псевдорандомизация с помощью метода Propensity Score Matching (соотношение групп 1 : 15). При проведении псевдорандомизации в качестве ковариат использовались следующие параметры: тип трансплантации, характер заболевания (злокачественное/незлокачественное), режим кондиционирования, совместимость трансплантата. Анализ выживаемости осуществлялся с помощью метода Каплана–Майера и логрангового теста (Мантеля–Кокса). С целью анализа влияния сроков развития ЦВС на выживаемость пациентов проводился ландмарк-анализ. В качестве точек ландмаркинга были выбраны следующие сроки 30, 60, 100 и 180 дней после ТГСК. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ R (версия 4.1.2).

## Результаты

Среди пациентов, которым была выполнена ТГСК (*n* = 899), ЦВС отмечались у 23 (2,6%) пациентов: у 13 (1,4%; 7 — у лиц младше 18 лет) диагностирован ИИ, у 11 (1,2%; 8 — у лиц младше 18 лет) — геморрагический инсульт (ГИ) или внутримозговое кровоизлияние (ВЧК). В 1 случае выявлен ИИ с последующей трансформацией в ВЧК.

ЦВС развивались через  $99,5 \pm 39,2$  дня после ТГСК, при этом ИИ развивались в медиане  $136,9 \pm 67,8$  дня, а ГИ —  $48,2 \pm 13,9$  дня (*p* = 0,88; табл. 1).

В группе пациентов с ЦВС в сравнении с группой пациентов без таковых было больше пациентов с незлокачественными заболеваниями (21,7% против 7,9%; *p* = 0,017), чаще выполнялась алло-ТГСК (82,6% против 64,0%; *p* = 0,06), доноры чаще были частично совместимыми (39,1% против 21,1%; *p* = 0,06). Пациенты с ЦВС также чаще имели в анамнезе «поражения венозной системы» (13,3% против 4,2%; *p* = 0,046) и значимо более низкий индекс Карновского ( $75,6 \pm 21,3$  против  $85,2 \pm 14,9$ ; *p* = 0,008; табл. 2).

В табл. 3 представлены результаты ландмарк-анализа по избранным точкам. Развитие инсульта после ТГСК влияло на выживаемость пациентов после трансплантации, снижая её более чем в 2 раза ( $331,8 \pm 81,6$  против  $897,9 \pm 25,4$ ; *p* = 0,0001). При развитии ЦВС в первые 180 дней после ТГСК выживаемость пациентов была значимо ниже в сравнении с группой пациентов без ЦВС. При развитии ЦВС в первые 30 дней и в первые 100 дней после ТГСК факт сосудистой катастрофы значимо не влиял на выживаемость пациентов.

**Таблица 1. Сроки развития ЦВС после ТГСК в группе онкогематологических пациентов**

Table 1. Post-HSCT CVE development term in patients with hematologic malignancies

| Тип инсульта<br>Stroke type                            | Время выявления ЦВС<br>после ТГСК, дни, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]<br>Post-HSCT CVE diagnosis time,<br>days, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] | 95% ДИ для Ме, дни<br>95% CI for Me, days |                                | Значимость различий,<br><i>p</i> (тест Манна–Уитни)<br>Difference significance,<br><i>p</i> (Mann-Whitney U test) |
|--|---|---|--------------------------------|---|
|  |   | нижняя граница<br>lower limit             | верхняя граница<br>upper limit |   |
| ИИ   IS ( <i>n</i> = 13)                               | 136,9 [81,5; 200,1]   | 4,0                                       | 269,8                          | 0,88  |
| ГИ   HS ( <i>n</i> = 11)                               | 48,2 [32,5; 70,2]   | 20,8                                      | 75,5                           |   |
| Всего пациентов с ЦВС   Total<br>CVEs ( <i>n</i> = 23) | 99,5 [56,0; 162,2]  | 22,6                                      | 176,5                          | —   |

Таблица 2. Характеристика групп

Table 2. Group characteristics

| Параметр<br>Parameter   |  | Группа с ЦВС<br>CVE group<br>(n = 23), % | Группа<br>без ЦВС<br>CVE-free group<br>(n = 876), % | Значимость различий,<br>p (тест Манна-Уитни)<br>Difference significance,<br>p (Mann-Whitney U test) |
|---|--|--|---|---|
| Пол<br>Sex  | мужчины   male   | 14 (60,9)                                | 502 (57,3)  | 0,83  |
|   | женщины   female   | 9 (39,1)                                 | 374 (42,7)  |   |
| Злокачественность заболевания<br>Malignancy   | злокачественное   malignant  | 18 (78,3)                                | 807 (92,1)  | 0,034   |
|   | незлокачественное<br>non-malignant   | 5 (21,7)                                 | 69 (7,9)  |   |
| Заболевания<br>Conditions   | апластическая анемия<br>aplastic anemia  | 1 (4,3)                                  | 36 (4,1)  | 0,09  |
|   | аутоиммунные<br>autoimmune   | –  | 5 (0,6)   |   |
|   | врождённые/наследственные<br>congenital/inherent                                       | 4 (17,4)                                 | 28 (3,2)  |   |
|   | лимфома   lymphoma   | 2 (8,7)                                  | 129 (14,7)  |   |
|   | миелодиспластический<br>синдром и неоплазии<br>myelodysplastic syndrome and neoplasias | 4 (17,4)                                 | 108 (12,2)  |   |
|   | лейкозы   leukemias  | 10 (43,5)                                | 358 (40,9)  |   |
|   | плазмноклеточные дискразии<br>plasma cell dyscrasias                                   | 1 (4,3)                                  | 77 (8,8)  |   |
|   | солидные   solid tumors  | 1 (4,3)                                  | 135 (15,4)  |   |
| Наличие лейкоза<br>Hematologic malignancies   | лейкоз   leukemia  | 10 (43,5)                                | 358 (40,9)  | 0,83  |
|   | иные злокачественные заболевания крови<br>others                                       | 13 (56,5)                                | 518 (59,1)  |   |
| Режим кондиционирования<br>Conditioning mode  | миелоаблативный<br>myeloablative   | 17 (73,9)                                | 607 (69,3)  | 0,82  |
|   | немиелоаблативный<br>non-myeloablative   | 6 (26,1)                                 | 254 (29,0)  |   |
| Тип ТГСК<br>HSCT type   | аутологичная<br>autologous   | 4 (17,4)                                 | 315 (36,0)  | 0,077   |
|   | аллогенная   allogenic   | 19 (82,6)                                | 561 (64,0)  |   |
| Совместимость с донором<br>(вне зависимости от родства)<br>Donor compatibility<br>(regardless relationship) | полная   total match   | 10 (43,5)                                | 360 (41,1)  | 0,33  |
|   | частичная   half-match   | 9 (39,1)                                 | 202 (21,1)  |   |
| Сердечно-сосудистая патология<br>на момент ТГСК<br>Cardiovascular condition at HSCT                         | да   yes   | 1 (4,3)                                  | 70 (8,0)  | 1,0   |
|   | нет   no   | 22 (95,7)                                | 806 (92,0)  |   |
| Возраст на момент ТГСК, лет ( $M \pm SD$ )<br>Age at HSCT, years ( $M \pm SD$ )                             |  | 27,09 $\pm$ 7,05                         | 25,65 $\pm$ 6,93                                    | 0,66  |
| Масса тела, кг ( $M \pm SD$ )   Weight, kg ( $M \pm SD$ )   |  | 52,93 $\pm$ 28,6                         | 58,18 $\pm$ 28,6                                    | 0,46  |
| Рост, см ( $M \pm SD$ )   Height, cm ( $M \pm SD$ )   |  | 134,13 $\pm$ 60,4                        | 144,67 $\pm$ 52,2                                   | 0,354   |
| Патология венозной системы   Venous disease   |  | 3 (13,3)                                 | 37 (4,2)  | 0,077   |
| Наличие полинейропатии   Polyneuropathy   |  | 2 (8,7)                                  | 94 (10,7)   | 1,0   |
| Сердечный выброс, % ( $M \pm SD$ )   Cardiac output, % ( $M \pm SD$ )                                       |  | 66,44 $\pm$ 6,7                          | 66,89 $\pm$ 7,7                                     | 0,98  |
| Клеточность трансплантата, 10 <sup>6</sup> /кг   Transplant cellularity, 10 <sup>6</sup> /kg                |  | 5,38 $\pm$ 3,0                           | 4,58 $\pm$ 2,5                                      | 0,25  |
| Индекс Карновского перед ТГСК ( $M \pm SD$ )<br>Pre-HSCT Karnofsky index ( $M \pm SD$ )                     |  | 75,65 $\pm$ 21,3                         | 85,18 $\pm$ 14,9                                    | 0,008   |



Таблица 3. Выживаемость пациентов после псевдорандомизации групп

Table 3. Patient survival post pseudo-randomization

| Срок после ТГСК, дни<br>Post-HSCT time, days | Наличие ЦВС<br>Presence of CVE | Количество<br>пациентов<br>Number of<br>patients | Количество<br>исходов<br>Number of<br>outcomes | Среднее время выживания<br>Mean survival |   |                                   | <i>p</i> (тест Мантеля–Кокса)<br><i>p</i> (Mantel–Cox test) |
|--|--------------------------------|--|--|--|---|-----------------------------------|---|
|  |                                |  |  | <i>M</i> ± <i>SD</i>                     | 95% ДИ   95% CI<br>нижняя<br>граница<br>lower limit | верхняя<br>граница<br>upper limit |   |
| 30   | Нет   No                       | 333  | 68   | 910,0 ± 23,9                             | 863,1   | 957,0                             | 0,055   |
|  | Есть   Yes                     | 4  | 2  | 348,2 ± 157,5                            | 39,5  | 657,0                             |   |
|  | Все   Total                    | 337  | 70   | 906,1 ± 24,0                             | 859,1   | 953,1                             |   |
| 60   | Нет   No                       | 312  | 49   | 933,7 ± 22,0                             | 890,5   | 976,8                             | 0,002   |
|  | Есть   Yes                     | 5  | 2  | 319,4 ± 116,7                            | 90,6  | 548,1                             |   |
|  | Все   Total                    | 317  | 52   | 926,4 ± 22,2                             | 882,9   | 970,0                             |   |
| 100  | Нет   No                       | 298  | 40   | 920,1 ± 20,8                             | 879,3   | 960,9                             | 0,144   |
|  | Есть   Yes                     | 6  | 2  | 433,7 ± 92,1                             | 253,1   | 614,2                             |   |
|  | Все   Total                    | 304  | 42   | 916,1 ± 20,8                             | 875,3   | 957,0                             |   |
| 180  | Нет   No                       | 273  | 21   | 901,1 ± 16,9                             | 867,9   | 934,2                             | 0,0001  |
|  | Есть   Yes                     | 8  | 3  | 401,9 ± 99,6                             | 206,6   | 597,1                             |   |
|  | Все   Total                    | 281  | 24   | 892,7 ± 17,4                             | 858,6   | 926,8                             |   |
| Всего   Total                                | Нет   No                       | 345  | 82   | 897,9 ± 25,4                             | 848,1   | 947,7                             | 0,0001  |
|  | Есть   Yes                     | 23   | 15   | 331,9 ± 81,7                             | 171,8   | 491,9                             |   |
|  | Все   Total                    | 368  | 97   | 868,4 ± 25,5                             | 818,5   | 918,4                             |   |

## Обсуждение

Высокотехнологичные методы лечения и современные противоопухолевые средства оказали значительное влияние на эффективность лечения онкологических и злокачественных гематологических заболеваний, однако большинство из них имеет клинически выраженные побочные эффекты [25].

Развитие ЦВС после применения высокодозной химиотерапии вызывает особый интерес с учётом пребывания пациента в агранулоцитозе до этапа приживления трансплантата. В классическом представлении патофизиологии ЦВС зона некроза генерирует обильное количество воспалительных медиаторов, ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов, которые усиливают хемотаксис циркулирующих иммунных клеток и делают их более эффективными участниками стимулирования/поддержания воспаления [26, 27]. В острейшем периоде (5–7 дней после дебюта) происходит значительное снижение количества иммунных клеток, а оставшиеся клетки продуцируют противовоспалительные и нейротрофические факторы [28]. Однако на этапе цитопении после применения высокодозной химиотерапии с целью миелоабляции классическая схема репарации ткани и противовоспалительные механизмы по понятным причинам затруднены, что может влиять на клинический исход. Так, осложнения, возникающие до восстановления гемопоэза, в том числе ЦВС, влияют на выживаемость онкогематологических пациентов, увеличивая смертность вдвое и более [22, 29].

Анализ регистра пациентов в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова за 2016–2018 гг. показал, что среди 899 пациентов, подвергшихся ТГСК по поводу онкогематологических заболеваний, доля пациентов с ЦВС, возникшими после ТГСК, составила 2,6% ( $n = 23$ ). В 1,4% ( $n = 13$ ) случаев был диагностирован ИИ, в 1,2% ( $n = 11$ ) — ГИ или ВЧК (у 1 пациента выявлен ИИ с последующей трансформацией в ВЧК).

ИИ и ГИ развивались в среднем на  $99,56 \pm 39,24$  день после ТГСК. По данным М. Dowling и соавт., ЦВС по ИИ относится к поздним осложнениям трансплантации, и наиболее вероятные сроки его возникновения — со 101-го дня до 2 лет после трансфузии трансплантата [20]. Среди вероятных факторов риска могут быть эндотелиопатия, дислипидемия, кардиотоксичность. Однако, по данным тех же авторов, ГИ (при выявлении их в 2 раза реже) встречаются на том же этапе посттрансплантационного ведения пациентов. Тем не менее геморрагические осложнения наиболее ожидаемы на этапе агранулоцитоза и тромбоцитопении, которые возникают до восстановления гемопоэза (0–30-й дни после ТГСК). В нашем исследовании получены ожидаемые результаты: для ИИ сроки выявления в среднем составили  $136,9 \pm 67,8$  дня после ТГСК, для ГИ —  $48,2 \pm 13,9$  (табл. 1), однако результаты статистически недостоверны.

Развитие инсульта сразу после ТГСК влияло на выживаемость пациентов после ТГСК, снижая её более чем в 2 раза

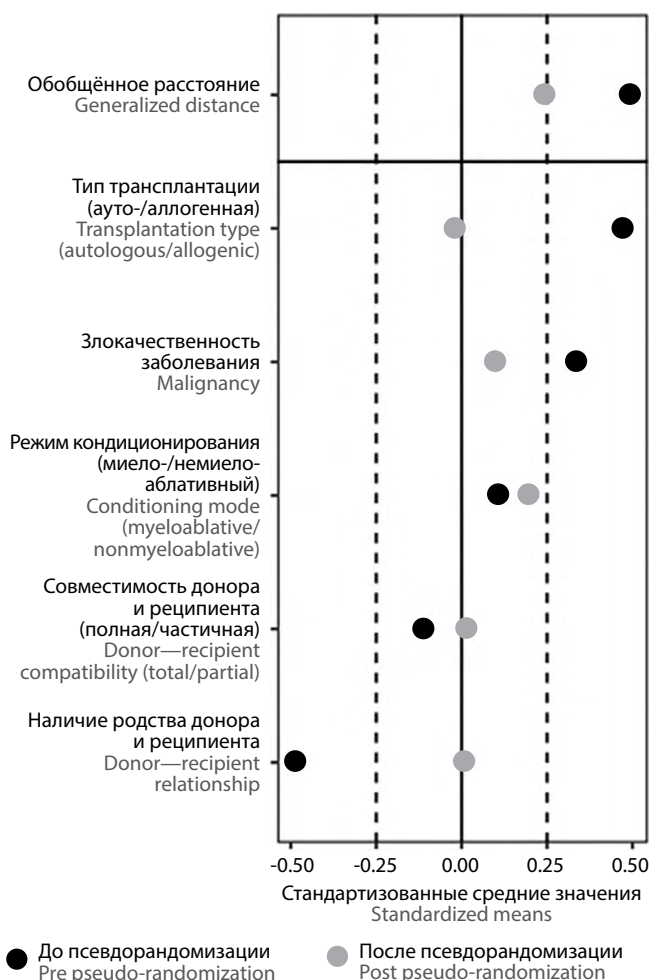


Рис. 1. Баланс ковариат при проведении псевдорандомизации пациентов с ЦВС после ТГСК.

Fig. 1. Covariate balance at pseudo-randomization of CVE patients post HSCT.

( $p = 0,0001$ ). Для проведения оценки выживаемости с целью обеспечения баланса клинически значимых признаков между сравниваемыми группами и анализа влияния сроков выявления ЦВС на выживаемость была выполнена псевдорандомизация с балансом ковариат (рис. 1) и последующим ландмарк-анализом (рис. 2).

В рамках ландмарк-анализа выбрана точка 30 дней после ТГСК — наиболее ожидаемый срок восстановления гемопоза из трансфузированного аллогенного трансплантата. В нашем анализе у 4 пациентов с инсультом на этом сроке в последующем зафиксированы 2 летальных случая (в срок  $348,2 \pm 157,5$  дня после ТГСК), но развитие ЦВС в первые 30 дней значимо не влияло на выживаемость пациентов ( $p = 0,055$ ).

При развитии ЦВС в первые 60 дней после ТГСК (медиана даты выписки из трансплантационного отделения и перевод в стационар дневного пребывания) выживаемость пациентов была значимо ниже в сравнении с группой пациентов без ЦВС: из 5 пациентов с ЦВС после ТГСК неблагоприятный исход зафиксирован у 3 (срок исхода:  $319,4 \pm 116,7$  дня; 95% ДИ  $90,6-548,1$ ;  $p = 0,002$ ).

Существует вероятное объяснение — длительная гиподинамия, нарастание клеточности, наличие патологии венозной системы в анамнезе, а также РТПХ. Однако подтверждение данной гипотезы требует дальнейших исследований.

При развитии ЦВС в первые 100 дней факт сосудистой катастрофы значимо не влиял на выживаемость пациентов.

При развитии ЦВС в период 180 дней после ТГСК выживаемость пациентов была ниже в сравнении с группой пациентов без ЦВС: из 8 случаев неблагоприятный исход зафиксирован у 3 пациентов (срок исхода:  $401,9 \pm 99,6$  дня; 95% ДИ  $206,6-597,1$ ;  $p = 0,0001$ ); в группе без ЦВС — из 273 неблагоприятный исход зафиксирован в 21 случае (срок исхода:  $901,1 \pm 16,9$  дня; 95% ДИ  $867,9-934,2$ ). Наиболее вероятно связь неблагоприятного исхода с РТПХ, однако подтверждение данной гипотезы также требует дальнейших исследований.

Из 23 случаев ЦВС после ТГСК неблагоприятный исход зафиксирован у 15 пациентов за пределами 100 дней от ТГСК ( $331,9 \pm 81,7$  дня; 95% ДИ  $171,8-491,9$ ;  $p = 0,0001$ ), что подтверждает факт приверженности его к группе отдаленных последствий ТГСК.

В группе пациентов с ЦВС в сравнении с группой пациентов без таковых было больше пациентов с незлокачественными заболеваниями (21,7% против 7,9%;  $p = 0,034$ ), что, вероятно, может объясняться выборкой пациентов на фоне профильности стационара.

В группе пациентов с ЦВС чаще выполнялась алло-ТГСК (82,6% против 64,0%;  $p = 0,077$ ), доноры чаще были частично совместимыми (39,1% против 21,1%;  $p = 0,33$ ), однако результаты статистически незначимы. С учётом расширения показаний для выполнения ТГСК у лиц старшего возраста, а также дефицита полностью совместимых трансплантатов донора с HLA-системой реципиента в последние годы выполняется всё больше гаплоидентичных ТГСК (ТГСК от частично совместимого донора), что может предполагать рост обсуждаемых осложнений в перспективе.

Пациенты с ЦВС чаще имели в анамнезе венозные тромбозы различной локализации (13,3% против 4,2% в группе без ЦВС;  $p = 0,077$ ). В 1 случае тромбоз венозных синусов был осложнением катетер-ассоциированного тромбоза яремной вены. Наличие у пациентов тромбоза яремной вены, вен нижних конечностей и т.п., вероятно, необходимо рассматривать перед ТГСК в качестве фактора риска ЦВС после неё.

Вероятность неблагоприятного исхода у пациентов с ЦВС после ТГСК повышалась при более низком индексе Карновского ( $75,65 \pm 21,28$  с ЦВС против  $85,18 \pm 14,97$  без ЦВС;  $p = 0,008$ ; табл. 2), что в достаточной степени логично, исходя из критериев потенциальной успешности ТГСК [30].

Ограничения нашего исследования обусловлены его дизайном (одноцентровое ретроспективное, что может отражать специфику работы конкретного лечебного учреждения и особенности локальных стандартов оказания помощи), относительно небольшой выборкой пациентов

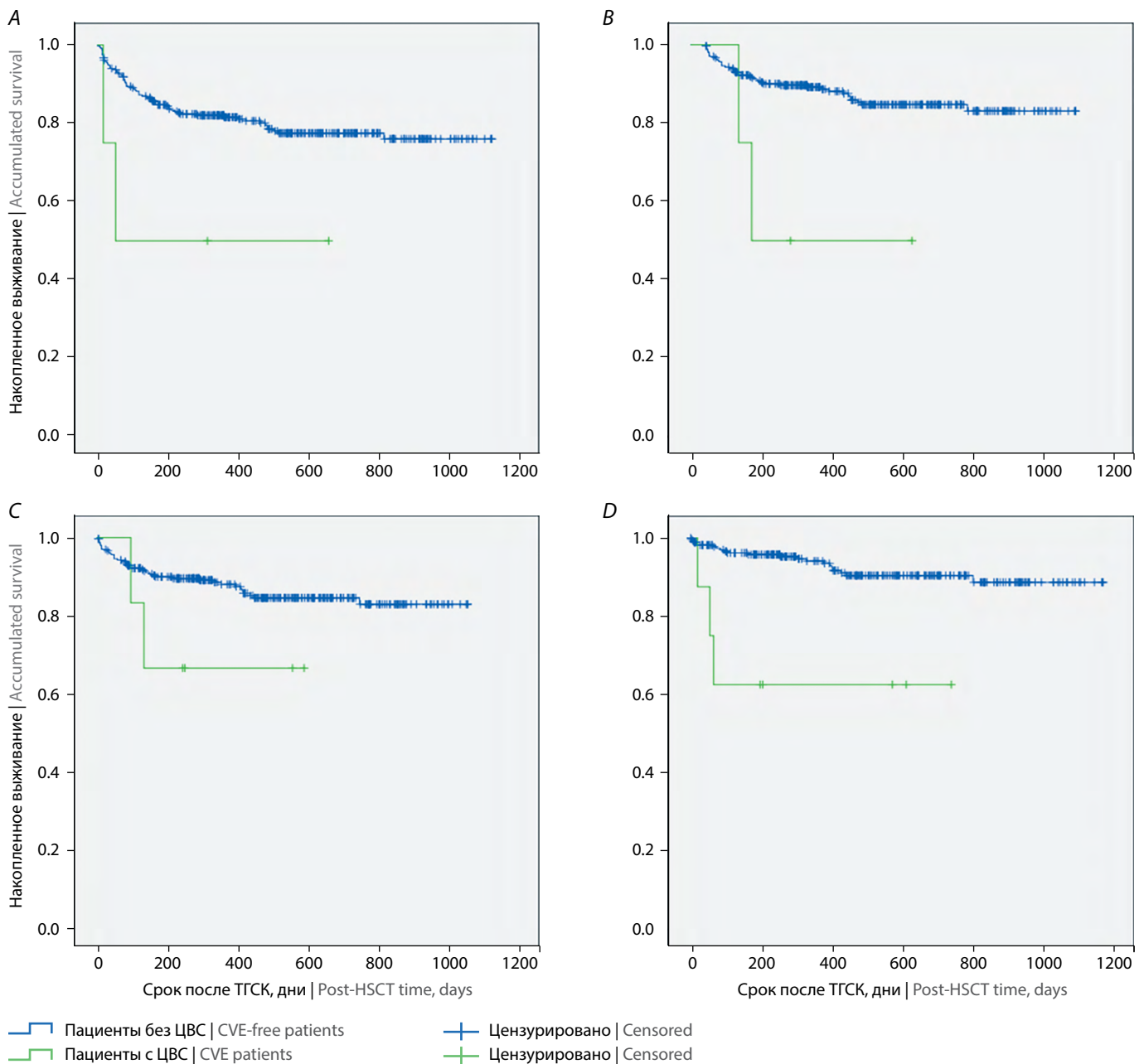


Рис. 2. Выживаемость пациентов после проведения псевдорандомизации групп через 30 (А), 60 (В), 100 (С) и 180 (D) дней после ТГСК.

Fig. 2. Patient survival post group pseudo-randomization at 30 (A), 60 (B), 100 (C), and 180 (D) days post HSCT. Time scale from the landmark analysis point (0) as the vertical axis.

с ЦВС после ТГСК, отсутствием анализа ряда гематологических факторов (например, РТПХ), которые могли выступать как значимые конкурирующие риски наступления летального исхода, а также факторов, ассоциированных с применением псевдорандомизации (исключение части информации о выборке из анализа по причине удаления наблюдений и тот факт, что «ближайшее» значение индекса соответствия некоторых наблюдений из группы контроля может сильно отличаться от значений индекса соответствующих наблюдений основной группы).

## Выводы

ЦВС являются продолжительными осложнениями ТГСК и влияют на выживаемость пациентов онкогематологического профиля, снижая её более чем в 2 раза. ИИ относится к отдалённым последствиям ТГСК (за пределами 100 дней после ТГСК), ГИ — к ранним осложнениям (до 100 дней после ТГСК). Наличие у пациентов патологии венозной системы в анамнезе до ТГСК, вероятно, необходимо рассматривать перед трансплантацией в качестве фактора риска ЦВС после неё.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / References

1. Graus F., Saiz A., Sierra J. et al. Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia: a comparative study. *Neurology*. 1996; 46(4): 1004–1009. DOI: 10.1212/wnl.46.4.1004
2. Chen C.Y., Tai C.H., Cheng A. et al. Intracranial hemorrhage in adult patients with hematological malignancies. *BMC Med*. 2012; 33(10): 97–106. doi: 10.1002/mds.27485
3. Lin T.A., Gau J.P., Liu Y.C. et al. Cerebrovascular disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk, and clinical outcome. *Int. J. Hematol*. 2019; 109(5): 584–592. doi: 10.1007/s12185-019-02624-y
4. Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Янишевский С.Н. и др. Оценка риска развития ишемического инсульта у реципиентов трансплантации кроветворных клеток костного мозга в зависимости от интенсивности режима кондиционирования, происхождения и источника трансплантата. В сб.: XXII Давиденковские чтения. Материалы Конгресса с международным участием. Под ред. С.В. Лобзина. СПб.; 2020: 373–374. Skiba Ya.B., Polushin A.Yu., Yanishevsky S.N. et al. Assessment of the risk of ischemic stroke in recipients of bone marrow hematopoietic cell transplantation, depending on the intensity of the conditioning regime, the origin and source of the transplant. In: the collection. In: Lobzin S.V. (ed.) XXII Davidenkov readings. Materials of congress with international participation. St. Petersburg; 2020: 373–374. (In Russ.)
5. Chow E.J., Baker K.S., Lee S.J. et al. Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol*. 2014; 32(3): 191–198. doi: 10.1200/JCO.2013.52.6582
6. Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Бакин Е.А. и др. Инсульт перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток — возможный фактор риска неблагоприятного исхода терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(2): 36–43. Polushin A.Y., Skiba I.B., Bakin E.A. et al. Stroke before a haematopoietic stem cell transplantation is a potential risk factor for poor response to therapy in patients with blood cancer. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(2): 36–43. doi: 10.54101/ACEN.2022.2.4
7. Labrador J., Lopez-Anglada L., Perez-Lopez E. et al. Analysis of incidence, risk factors and clinical outcome of thromboembolic and bleeding events in 431 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Haematologica*. 2013; 98(3): 437–443. doi: 10.3324/haematol.2012.069559
8. Nishiguchi T., Mochizuki K., Shakudo M. et al. CNS complications of hematopoietic stem cell transplantation. *AJR*. 2009; 192(4): 1003–1011. DOI: 10.2214/AJR.08.1787
9. Dhar R. Neurologic complications of transplantation. *Neurocrit. Care*. 2018; 28(1): 4–11. doi: 10.1007/s12028-017-0387-6
10. Delios A.M., Rosenblum M., Jakubowski A.A. et al. Central and peripheral nervous system immune mediated demyelinating disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic disease. *J. Neurooncol*. 2012; 110(2): 251–256. doi: 10.1007/s11060-012-0962-9
11. Syed F.I., Couriel D.R., Frame D. et al. Central nervous system complications of hematopoietic stem cell transplant. *Hematol. Oncol. Clin. North Am*. 2016; 30(4): 887–898. doi: 10.1016/j.hoc.2016.03.009
12. Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Прокудин М.Ю. и др. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13(1): 65–82. Skiba Ya.B., Polushin A.Yu., Prokudin M.Yu. et al. Acute symptomatic seizures during haematopoietic stem cell transplantation. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13(1): 65–82. (In Russ.) doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049
13. Бардаков С.Н., Полушин А.Ю., Царгуш В.А. и др. Анти-MuSK-миастения как осложнение аллогенной трансплантации. *Российский неврологический журнал*. 2022; 27(4): 44–54. Bardakov S.N., Polushin A.Yu., Tsargush V.A. et al. Anti-MuSK myasthenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Russian Neurological Journal*. 2022; 27(4): 44–54. (In Russ.) doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-4-44-54
14. Denier C., Bourhis J.H., Lacroix C. et al. Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation. *Neurology*. 2006; 67(11): 1990–1997. doi: 10.1212/01.wnl.0000247038.43228.17
15. Rosenfeld M.R., Pruitt A. Neurologic complications of bone marrow, stem cell, and organ transplantation in patients with cancer. *Semin. Oncol*. 2006; 33(3): 352–361. doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.03.003
16. Jagannathan J.P., Ramaia N., Gill R.R. et al. Imaging of complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Radiol. Clin. North Am*. 2008; 46(2): 397–417. doi: 10.1016/j.rcl.2008.04.004
17. Quant E.C., Wen P.Y. Response assessment in neuro-oncology. *Curr. Oncol. Rep*. 2011; 13(1): 50–56. DOI: 10.1007/s11912-010-0143-y
18. Weber C., Schaper J., Tibussek D. et al. Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following paediatric haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41(3): 253–259. doi: 10.1038/sj.bmt.1705905
19. Pruitt A., Graus F., Rosenfeld M. Neurological complications of transplantation: Part I: Hematopoietic cell transplantation. *Neurohospitalist*. 2013; 3(1): 24–38. doi: 10.1177/1941874412455338
20. Dowling M.R., Li S., Dey B.R. et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and impact. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53(2): 199–206. doi: 10.1038/bmt.2017.239
21. Bhatt V.R., Balasetti V., Jasem J.A. et al. Central nervous system complications and outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015; 15(10): 606–611. doi: 10.1016/j.clml.2015.06.004
22. Kang J.M., Kim Y.J., Kim J.Y. et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: analysis of prognostic factors. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(6): 1091–1098. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.02.007
23. Balaguer-Rosello A., Bataller L., Pinana J.L. et al. Noninfectious neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(9): 1818–1824. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.024
24. Coplin W.M., Cochran M.S., Levine S.R. et al. Stroke after bone marrow transplantation: frequency, aetiology and outcome. *Brain*. 2001; 124(Pt 5): 1043–1051. doi: 10.1093/brain/124.5.1043
25. Lepik K.V., Kozlov A.V., Borzenkova E.S. et al. Safety and efficacy of nivolumab applied at different dosage in the patients with relapsing Hodgkin lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cell. Ther. Transplant*. 2018; 7(2): 28–35. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2018-7-2-28-35
26. Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*. 2010; 67(2): 181–198. doi: 10.1016/j.neuron.2010.07.002
- Erratum in: *Neuron*. 2010; 68(1): 161.
27. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat. Med*. 2011; 17(7): 796–808. doi: 10.1038/nm.2399
28. Shichita T., Ito M., Yoshimura A. Post-ischemic inflammation regulates neural damage and protection. *Front. Cell Neurosci*. 2014; 8: 319. doi: 10.3389/fncel.2014.00319
29. Cai X., Fu H.X., Mo X.D. et al. Comparison of hemorrhagic and ischemic stroke after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55(11): 2087–2097. doi: 10.1038/s41409-020-0903-8
30. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Алянский А.Л. и др. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016; 3(3): 30–36. Afanasiev B.V., Zubarovskaya L.S., Alyanskiy A.L. et al. Selection of donor of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016; 3(3): 30–36. (In Russ.) doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-3-30-36

## Информация об авторах

*Полушин Алексей Юрьевич* — к.м.н., врач-невролог, рук. Научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, зав. НИЛ нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент каф. неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

*Скиба Ярослав Богданович* — к.м.н., врач-невролог НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>

*Бакин Евгений Александрович* — к.т.н., с.н.с. НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5694-4348>

*Владовская Мария Давидовна* — к.м.н., зав. отд. госпитальных регистров клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, с.н.с. НИЛ нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0215-4623>

*Яковлева Виктория Алексеевна* — к.м.н., врач-невролог НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9839-2021>

*Моисеев Иван Сергеевич* — д.м.н., зам. директора по научной работе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, профессор каф. гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

*Янишевский Станислав Николаевич* — д.м.н., зав. НИЛ неврологии и нейрореабилитации, профессор каф. неврологии и психиатрии, г.н.с. НИЛ технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>

*Вознюк Игорь Алексеевич* — д.м.н., профессор каф. неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; профессор каф. нервных болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

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

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

## Information about the authors

*Alexey Yu. Polushin* — Cand. Sci. (Med.), Head, Scientific and Clinical Center for Transplantation and Cell Therapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases, Head, Research laboratory of neurooncology and autoimmune diseases, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; Associate Professor, Department of neurology, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>

*Iaroslav B. Skiba* — Cand. Sci. (Med.), neurologist, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>

*Evgeny A. Bakin* — Cand. Sci. (Tekh.), senior researcher, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5694-4348>

*Maria D. Vladovskaya* — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of hospital registers, senior researcher, Research laboratory of neurooncology and autoimmune diseases, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0215-4623>

*Viktoria A. Yakovleva* — Cand. Sci. (Med.), neurologist, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9839-2021>

*Ivan S. Moiseev* — D. Sci. (Med.), hematologist, Deputy director for scientific work, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Professor, B.V. Afanasyev Department of hematology, transfusion medicine and transplantation with the course of pediatric oncology, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

*Stanislav N. Yanishevskiy* — D. Sci. (Med.), Head, Research laboratory of neurology and neurorehabilitation, Professor, Department of neurology and psychiatry, chief researcher, Research Institute of Technologies for Predicting the Risk of Cardiovascular Complications, Center for Personalized Medicine, V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; Associate professor, Department of nervous diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>

*Igor A. Voznyuk* — D. Sci. (Med.), Professor, Department of neurology, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia; Professor, Department of nervous diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

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

**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.





# Сравнительный анализ диагностической значимости иммуногистохимического исследования слюнной железы и ультразвукового исследования чёрной субстанции при болезни Паркинсона

К.К. Хачева<sup>1</sup>, А.В. Карабанов<sup>1</sup>, Р.Р. Богданов<sup>2</sup>, Д.Н. Воронков<sup>1</sup>, В.Б. Соболев<sup>1</sup>, А.О. Четчин<sup>1</sup>, А.Д. Данилова<sup>2</sup>,  
А.М. Сипкин<sup>2</sup>, С.Н. Иллариошкин<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Существует необходимость в разработке новых методов инструментальной диагностики болезни Паркинсона (БП). Известным методом ранней диагностики БП является транскраниальная сонография черной субстанции (ТКС ЧС), однако она имеет ряд ограничений. В последние годы для верификации БП предложено прижизненное исследование биоптатов слюнной железы и других тканей на наличие патологических форм  $\alpha$ -синуклеина.

**Материал и методы.** Обследованы 12 пациентов с БП, оценка по шкале Хён-Яра  $2,3 \pm 0,4$ . Всем пациентам проведены клиническая оценка по шкалам UPDRS, NMSQ, NMSS, RBDSQ, PDQ-8, MoCA, HADS; ТКС ЧС; иммуногистохимическое исследование биопсии подъязычной слюнной железы на наличие фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина (ф- $\alpha$ -син) с автоматизированным морфометрическим анализом его распространённости.

**Результаты.** Гиперэхогенность ЧС отмечена у 75% пациентов, тогда как наличие ф- $\alpha$ -син по данным биопсии выявлено у 100% пациентов. Площадь эхогенного сигнала от ЧС составила  $0,24 [0,21; 0,3]$  см<sup>2</sup>. Площадь включений ф- $\alpha$ -син составила от  $28,47 [27,55; 96,26]$  до  $238,77 [234,13; 272,49]$  мкм<sup>2</sup>, а доля ф- $\alpha$ -син относительно площади нервных волокон — от 13,4% до 93,4% у разных пациентов. Показана связь между долей ф- $\alpha$ -син и суммой баллов по NMSQ ( $r = 0,8; p < 0,001$ ), NMSS ( $r = 0,9; p < 0,001$ ), PDQ-8 ( $r = 0,7; p = 0,003$ ), UPDRS-I ( $r = 0,7; p = 0,009$ ), UPDRS-II ( $r = 0,6; p = 0,03$ ), HADS (тревога  $r = 0,8; p = 0,002$ ; депрессия  $r = 0,6; p = 0,04$ ).

**Выводы.** Результаты свидетельствуют о более высокой чувствительности биопсийного метода по сравнению с ТКС ЧС. Впервые метод автоматизированного морфометрического анализа применён к оценке распространённости маркера БП ф- $\alpha$ -син. Результаты иммуногистохимического анализа прямо связаны с выраженностью немоторных симптомов, что позволяет предположить высокую вероятность выявления ф- $\alpha$ -син и подтверждения диагноза у пациентов на самых ранних стадиях заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; транскраниальная сонография; биопсия слюнной железы; иммуногистохимия;  $\alpha$ -синуклеин; морфометрия

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 9-5/21 от 13.10.2021).

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность Б.В. Покрепину, инженеру Научно-исследовательского института прикладной механики и электродинамики МАИ, за ценные рекомендации по статистической обработке данных на языке программирования Python.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №19-15-00320, <https://rscf.ru/project/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: [christina.khacheva@gmail.com](mailto:christina.khacheva@gmail.com). Хачева К.К.

**Для цитирования:** Хачева К.К., Карабанов А.В., Богданов Р.Р., Воронков Д.Н., Соболев В.Б., Четчин А.О., Данилова А.Д., Сипкин А.М., Иллариошкин С.Н. Сравнительный анализ диагностической значимости иммуногистохимического исследования слюнной железы и ультразвукового исследования чёрной субстанции при болезни Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023; 17(1): 36–42.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.5>

Поступила 10.08.2022 / Принята в печать 22.09.2022 / Опубликована 25.03.2023

# Salivary gland immunohistochemistry vs substantia nigra sonography: comparative analysis of diagnostic significance

Kristina K. Khacheva<sup>1</sup>, Alexey V. Karabanov<sup>1</sup>, Rinat R. Bogdanov<sup>2</sup>, Dmitry N. Voronkov<sup>1</sup>, Valery B. Sobolev<sup>1</sup>,  
Andrey O. Chechetkin<sup>1</sup>, Anastasia D. Danilova<sup>2</sup>, Alexander M. Sipkin<sup>2</sup>, Sergey N. Illarioshkin<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** Parkinson's disease (PD) urges for new instrumental methods of diagnosis. Transcranial sonography of the substantia nigra (SN TCS) is an established method for early PD diagnosis but its application is limited. Recently, biopsies (primarily that of salivary gland) and test for abnormal  $\alpha$ -synuclein are suggested to verify PD.

**Materials and methods.** We assessed 12 individuals with PD, Hoehn–Yahr  $2.3 \pm 0.4$ . The assessments included: UPDRS, NMSQ, NMSS, RBDSQ, PDQ-8, MoCA, and HADS scoring; SN TCS; and sublingual gland immunohistochemistry for phosphorylated  $\alpha$ -synuclein (PS-129) with automated morphometric analysis.

**Results.** Substantia nigra hyperechogenicity was shown in 75% of patients whereas biopsy revealed PS-129 in 100% of patients. Echogenic area of the substantia nigra was  $0.24 [0.21; 0.3] \text{ cm}^2$ . PS-129 inclusion area varied from  $28.47 [27.55; 96.26]$  to  $238.77 [234.13; 272.49] \mu\text{m}^2$ , and PS-129 proportion varied from 13.4% to 93.4% of the nervous fiber area across the patients. We found relations between PS-129 and NMSQ ( $r = 0.8; p < 0.001$ ), NMSS ( $r = 0.9; p < 0.001$ ), PDQ-8 ( $r = 0.7; p = 0.003$ ), UPDRS-I ( $r = 0.7; p = 0.009$ ), UPDRS-II ( $r = 0.6; p = 0.03$ ), and HADS (anxiety  $r = 0.8; p = 0.002$ ; depression  $r = 0.6; p = 0.04$ ) scores.

**Conclusion.** The results demonstrate a higher biopsy sensitivity as compared to SN TCS. Automated morphometric analysis has been newly applied to assess PS-129 occurrence. Immunohistochemistry results are directly related to non-motor symptom severity, which may indicate high probability of PS-129 presence and diagnosis confirmation in early disease.

**Keywords:** Parkinson's disease; transcranial sonography; salivary gland biopsy; immunohistochemistry;  $\alpha$ -synuclein; morphometry

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 9-5/21, October, 13, 2021).

**Acknowledgement.** The authors are grateful to B.V. Pokrepin, engineer of the Research Institute of Applied Mechanics and Electrodynamics of the Moscow Aviation Institute, for valuable recommendations on statistical data processing in the Python programming language.

**Source of funding.** The study was supported by RSF, project No. 19-15-00320, <https://rscf.ru/en/project/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: [christina.khacheva@gmail.com](mailto:christina.khacheva@gmail.com). Khacheva K.K.

**For citation:** Khacheva K.K., Karabanov A.V., Bogdanov R.R., Voronkov D.N., Sobolev V.B., Chechetkin A.O., Danilova A.D., Sipkin A.M., Illarioshkin S.N. Salivary gland immunohistochemistry vs substantia nigra sonography: comparative analysis of diagnostic significance. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(1): 36–42. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.5>

Received 10.08.2022 / Accepted 22.09.2022 / Published 25.03.2023

## Введение

Нейродегенеративные заболевания занимают лидирующие позиции в ряду других неврологических патологий в современном обществе [1]. В настоящее время одним из наиболее распространённых нейродегенеративных заболеваний является болезнь Паркинсона (БП), которая в разных странах встречается у 1–4% лиц старше 60 лет [2]. В этиопатогенезе БП решающая роль отводится комбинации генетических и средовых факторов, причём среди последних основное значение придаётся воздействию ряда нейротоксинов (пестициды, тяжёлые металлы, липофильные токсичные химические соединения) [1, 3–6].

Первые симптомы БП, связанные с нарушением движения, проявляются только после гибели более половины нейронов и снижения уровня дофамина более чем на 80% в nigrostriарной системе [8]. Благодаря развитию теории

Н. Браак было найдено объяснение позднему возникновению двигательного дефицита и раннему (часто ретроспективному) выявлению таких немоторных признаков БП, как нарушения поведения в REM-фазе сна, гипсомия, изменения моторики желудочно-кишечного тракта и другие вегетативные нарушения [9–11]. Согласно данной теории первые морфологические изменения, связанные с накоплением в нервной ткани основного патологического субстрата БП — фосфорилированной формы белка  $\alpha$ -синуклеина, происходят в продолговатом мозге, в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва, передних структурах обонятельного анализатора, а также в периферической вегетативной нервной системе, иннервирующей в том числе желудочно-кишечный тракт, слюнные железы (СЖ), сосуды, кожу.

Отсутствие до 2015 г. немоторных симптомов в диагностических критериях Movement Disorder Society (MDS)

приводило к относительно позднему распознаванию БП [12]. Внесение нарушений обоняния и признаков симпатической денервации в новую версию критериев данного заболевания стало важным шагом в совершенствовании диагностики, однако даже в настоящее время диагноз БП, установленный на ранних стадиях в соответствии с критериями MDS-2015, является верным только в 58% случаев [13].

В качестве дополнительных диагностических инструментов для подтверждения диагноза БП используются высокопольная МРТ в режиме Susceptibility Weighted Imaging и транскраниальная сонография чёрной субстанции (ТКС ЧС). Метод ТКС ЧС по сравнению МРТ является более доступным вследствие его меньшей стоимости, быстроты проведения и отсутствия противопоказаний. Тем не менее существенным ограничением метода является зависимость от качества височного ультразвукового окна (оно отсутствует по меньшей мере в 10% случаев в популяции и вероятность этого значительно возрастает у лиц старше 60 лет), квалификации специалиста, класса используемой аппаратуры [2]. При ТКС ЧС высока вероятность обнаружения артефактов [14]. По данным зарубежных источников, чувствительность ТКС ЧС при БП составляет 85%, специфичность — 71% [15], в связи с чем продолжают поиски высокочувствительного, специфичного и максимально объективного метода прижизненной диагностики БП.

В литературе описаны подходы к прижизненному изучению материала органов с обильной вегетативной иннервацией (прямой кишки и кожи пациентов с БП, а также СЖ), полученных с помощью методов тонкоигольной биопсии с целью иммуногистохимического выявления патологических форм  $\alpha$ -синуклеина. По данным систематического обзора, чувствительность биопсийного метода составляет 90%, специфичность — до 100% [16]. В то же время биопсийный метод имеет ряд ограничений и требует специальных условий и возможностей для его проведения. Так, исследование биопсий прямой кишки сопряжено со сложной предварительной подготовкой к процедуре, риском прободения кишки в процессе получения материала и другими осложнениями, а результаты биопсии кожи характеризуются относительно низкой частотой выявления патологических форм  $\alpha$ -синуклеина и значительно зависят от области взятия материала [17, 18]. Недостатками использования тонкоигольной биопсии в исследовании крупных СЖ и инцизионной биопсии малых СЖ являются небольшое количество получаемого материала (что не позволяет в полной мере оценить распределение маркера заболевания) и высокая вероятность взятия ткани соседствующих с СЖ структур (жировой ткани, ткани лимфатических узлов) вместо собственно саливарных структур [19]. С целью минимизации этих ограничений в 2017 г. было предложено использование инцизионной биопсии подъязычной СЖ в качестве объекта для иммуногистохимического изучения патологического фосфорилированного  $\alpha$ -синуклеина (ф- $\alpha$ -син), с последующей разработкой деталей методики проведения исследования [17, 20]. Преимуществами данного метода является отсутствие необходимости сложной предварительной подготовки к процедуре, минимальные риски осложнений и высокая вероятность нахождения специфических изменений благодаря оптимальному объёму морфологически сохранной ткани крупной СЖ.

**Целью** настоящей работы явилось изучение диагностической значимости иммуногистохимического исследования подъязычной СЖ пациентов с БП в сопоставлении с методом ТКС ЧС, а также оценка возможных взаимосвязей между клиническими данными и результатами инструментальных исследований.

## Материалы и методы

В открытом проспективном исследовании участвовали пациенты в возрасте 40–80 лет с диагнозом БП (МКБ-10 G.20), установленным в соответствии с критериями MDS 2015. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 9-5/21). Все пациенты подписывали форму информированного согласия до включения в исследование. Пациенты, имеющие другое неврологическое заболевание, тяжёлую соматическую и/или психическую патологию, выраженные когнитивные нарушения (деменция, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) < 17 баллов) не включались в исследование.

Проводились клиническая оценка неврологического статуса пациентов, оценка стадии БП по функциональной шкале Хён–Яра, моторных и немоторных симптомов БП по шкалам Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMQ), Non-Motor Symptoms Scale (NMSS), оценка качества жизни по опроснику Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8), оценка когнитивного статуса по шкале MoCA, тревоги и депрессии по шкале The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), REM-фазы сна REM по опроснику Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ).

ТКС ЧС осуществляли в лаборатории ультразвуковой диагностики ФГБНУ НЦН на приборе «Philips CX 50» («Philips») фазированным секторным датчиком S5-1 по общепринятой методике [2]. В случае обнаружения гиперэхогенности ЧС эту область обводили вручную курсором с последующим автоматическим расчётом площади (см<sup>2</sup>). Из показателей площади гиперэхогенности с двух сторон для статистического анализа выбирали одно максимальное значение. Расчёт площади гиперэхогенности ЧС проводился автоматически после выделения её границ вручную.

В отделении челюстно-лицевой хирургии МОНИКИ им М.Ф. Владимирского всем пациентам в амбулаторных условиях проводилась биопсия подъязычной СЖ. Под аппликационной анестезией осуществляли катетеризацию выводного протока подчелюстной СЖ. Далее, ориентируясь на его локализацию, производили инфильтрационную анестезию и разрез длиной 1 см, на 0,5–1,0 см латеральнее проекции протока на слизистую оболочку подъязычной области и параллельно ему. Выделяли часть подъязычной СЖ и забирали фрагмент размером 0,5 × 0,5 × 0,5 мм. Слизистую оболочку ушивали 1–2 швами, которые снимали через 7 дней после биопсии. Все пациенты получали рекомендации от челюстно-лицевого хирурга по уходу за областью биопсии. В течение 12 мес после биопсии проводилось динамическое наблюдение за состоянием пациентов с целью оценки возникновения нежелательных явлений.

Биопсийный материал для иммуногистохимического исследования обрабатывали по методике [17]. Образцы материала фиксировали в 4% растворе формалина, приго-

товленном на фосфатном буфере. После этого материал дегидратировали в этиловом, изопропиловом спиртах, смеси изопропилового спирта с хлороформом и заключали в парафиновые блоки. Срезы толщиной 10 мкм помещали на стёкла (по 8 срезов на 1 стекло), покрытые адгезивной средой, и проводили их иммуногистохимическое (иммуноферментное) окрашивание антителами к ф- $\alpha$ -син (clone 81A, ab184674, «Abcam») и к маркеру нервных волокон PGP-9.5 (ab108986, «Abcam»). Для реакции использовали 16 срезов. Демаскировку антигена проводили с помощью теплового метода — нагревания в микроволновой печи мощностью 600 Вт в течение 10 мин в цитратном буферном растворе (0,1 М, pH 6,0). В работе применяли иммуноферментный метод детекции связывания антител. Для выявления двойной метки использовали набор «MultiVision TL-012-MARH» («Thermo Scientific»), основанный на полимерной системе детекции. В качестве негативного контроля использовали окрашивание на срезах без обработки первичными антителами. Для морфологического контроля сохранности материала до проведения иммуногистохимического исследования 16 срезов с каждой биопсии окрашивали гематоксилином и эозином. Независимую оценку полученных препаратов осуществляли три исследователя. Препараты изучали и фотографировали под микроскопом «Leica DMLB» при 100-кратном увеличении. С каждого среза на препарате было случайным образом выбрано по одному полю зрения для получения микрофотографий, которые в дальнейшем использовались для морфометрического анализа.

Автоматизированный морфометрический анализ проводили с помощью программы, написанной на языке программирования Python 3.9 с использованием библиотеки Open CV для расчётов и scikit-image для обработки фотографий по методике, принципиально основанной на работе И.С. Гуменюк и соавт., в которой была продемонстрирована эффективность автоматизированного метода в оценке белков внеклеточного матрикса на материале сердца приматов и опухоли яичника у человека [21]. После нормализации экспозиции проведена цветовая деконволюция изображений. Пороговое значение для каждого цвета маркера, а также пороговое расстояние между маркерами ( $\leq 10$  пикселей или  $\leq 0,069$  мкм) было определено вручную на основании данных анализа множества микрофотографий, окрашенных аналогичными красителями, из библиотеки изображений лаборатории нейроморфологии ФГБНУ НЦН. Для каждого изображения рассчитывали общую площадь включений ф- $\alpha$ -син в мкм (1 пиксель = 0,0069 мкм), общую площадь нервных волокон и отношение площади включений к площади нервных волокон (в процентах). В результате анализа всех микрофотографий материала каждого пациента получали среднее значение площади включений ф- $\alpha$ -син в мкм.

Демографические и клинические данные пациентов обрабатывали с помощью языка программирования Python и модуля SciPy. Для оценки нормальности распределения использовали тест Шапиро–Уилка. Наличие связей между явлениями определяли в корреляционном анализе Спирмена. Данные представлены в виде среднего ( $M$ ) и ошибки среднего ( $SD$ ) или медианы и квартилей [ $Q_1$ ,  $Q_3$ ] в зависимости от нормальности их распределения. В качестве границы уровня значимости принято значение  $p = 0,05$ .

## Результаты

В исследование были включены 12 пациентов (8 мужчин и 4 женщины) в возрасте 44–77 лет (средний возраст  $58,7 \pm 7,8$  года) с диагнозом БП, соответствующим критериям MDS-UPDRS 2015. Средняя длительность заболевания с момента постановки диагноза составила  $5,3 \pm 3,6$  года.

Несколько пациентов имели в анамнезе указание на наличие от 1 до 3 факторов риска развития БП, в том числе 6 человек перенесли в прошлом травму головы, 2 пациента длительно находились в условиях экспозиции различными химическими веществами (фенол, хлористый аммоний, красители, алюминиевый порошок, уран). Ни один из пациентов не имел родственников с нейродегенеративными заболеваниями.

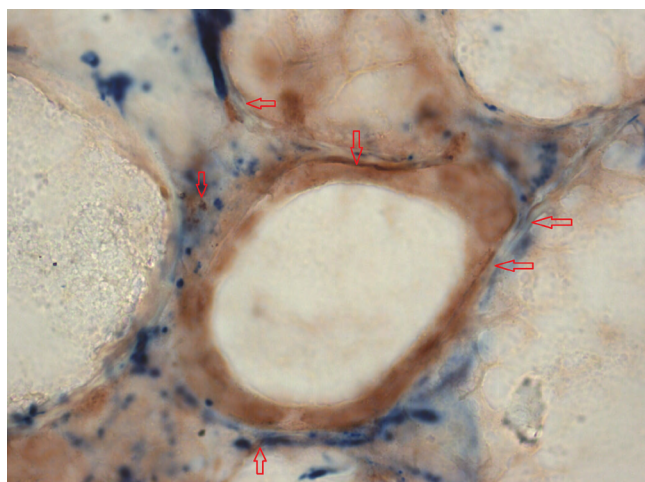
Наиболее распространённая смешанная форма БП была диагностирована у 9 (75%) пациентов, акинетико-ригидная форма — у 2 (16,6%), дрожательная — у 1 (8,3%). Средняя стадия БП по шкале Хён–Яра составила  $2,3 \pm 0,4$ .

Тяжесть моторных нарушений у пациентов в среднем составила  $30,75 \pm 9,08$  балла по подшкале UPDRS-III. Субъективные нарушения повседневной активности отмечались у всех пациентов, их выраженность в среднем составила  $6,5$  [4,75; 14,25] балла по подшкале UPDRS-II. Корреляционный анализ выявил наличие сильной положительной связи между выраженностью моторных нарушений по UPDRS-III и стадией болезни по шкале Хён–Яра ( $r = 0,8$ ;  $p = 0,0009$ ). Выраженность немоторных нарушений при оценке по подшкале UPDRS-I составила  $10,5$  [8; 14,25] балла, по шкале NMSS —  $49,5 \pm 35,5$  балла, по NMSQ —  $9,40 \pm 5,05$  балла. Расстройство REM-фазы сна по опроснику RBDSQ (суммарный балл  $\geq 5$ ) были характерны для 6 пациентов, средний балл RBDSQ по всей выборке исследованных пациентов составил  $5,5$  [2,75; 8,25] балла. В целом пациенты не имели значимых когнитивных нарушений (средний показатель по шкале MoCA  $26,5 \pm 1,6$  балла) и психоэмоциональных расстройств (HADS-тревога —  $5,4 \pm 3,9$  балла; HADS-депрессия —  $4,5 \pm 3,2$ ). Средний показатель качества жизни по шкале PDQ-8 составил  $27,3 \pm 25,6$ , что свидетельствовало об относительно высоком качестве жизни пациентов. Анализ по Спирмену продемонстрировал наличие сильной и очень сильной положительной связи между данными шкал качества жизни (PDQ-8), немоторных симптомов (NMSS, NMSQ) и субъективной оценки нарушения повседневной активности (UPDRS-II): NMSS–PDQ-8 —  $r = 0,75$ ;  $p = 0,005$ ; NMSS–UPDRS2 —  $r = 0,6$ ;  $p = 0,03$ ; NMSQ–PDQ-8 —  $r = 0,75$ ;  $p = 0,005$ ; NMSQ–UPDRS2 —  $r = 0,6$ ;  $p = 0,04$ .

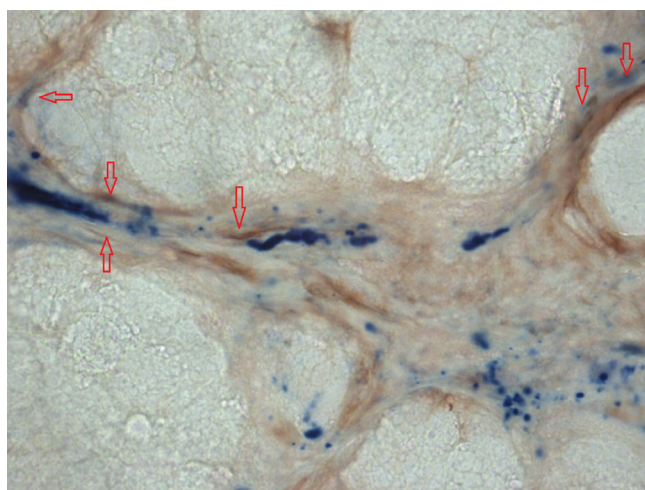
Все пациенты принимали противопаркинсоническую терапию, из них препараты леводопы получали 6 человек в течение  $3,75$  [0,75; 6,75] года. Трое пациентов к моменту осмотра имели осложнения леводопа-терапии, средний балл по подшкале UPDRS-IV составил  $4,0$  [2,5; 4,0] балла.

Результаты ТКС ЧС свидетельствовали о наличии гиперэхогенности ЧС (величина площади сигнала  $\geq 0,20$  см<sup>2</sup>) у 9 (75%) пациентов. Средняя площадь эхогенности у пациентов с положительным результатом ТКС ЧС составила  $0,24$  [0,21; 0,3] см<sup>2</sup>. Площадь гиперэхогенного сигнала от ЧС имела положительную связь ( $r = 0,9$ ;  $p = 0,0002$ ) только





A



B

#### Подъязычная СЖ, увеличение $\times 100$ , иммуноферментное окрашивание.

A — пациент П., 77 лет, стадия по шкале Хён–Яра 2,5, длительность заболевания 10 лет, площадь нервных волокон  $726,5 \mu\text{m}^2$ , площадь включений ф- $\alpha$ -син  $666,9 \mu\text{m}^2$ . B — пациентка Т., 55 лет, стадия по шкале Хён–Яра 2,0, длительность заболевания 3 года, площадь нервных волокон  $523,8 \mu\text{m}^2$ , площадь включений ф- $\alpha$ -син  $131,1 \mu\text{m}^2$ .

Красными стрелками отмечены места совместной локализации маркеров ф- $\alpha$ -син и нервных волокон. Коричневые включения — ф- $\alpha$ -син, синие включения — нервные волокна, маркер PGP-9.5.

#### Sublingual gland, magnitude $\times 100$ , enzyme immunostaining.

A — patient P, 77 years old, Hoehn–Yahr 2.5, disease duration 10 years, nervous fiber area  $726.5 \mu\text{m}^2$ , PS-129 inclusion area  $666.9 \mu\text{m}^2$ . B — patient T, 55 years old, Hoehn–Yahr 2.0, disease duration 3 years, nervous fiber area  $523.8 \mu\text{m}^2$ , PS-129 inclusion area  $131.1 \mu\text{m}^2$ .

Red arrows indicate co-localization of PS-129 markers and nervous fibers. Brown inclusions indicate PS-129 while blue inclusions indicate nervous fibers, PGP-9.5 staining.

с длительностью заболевания, которая у этих пациентов составила более 5 лет.

Биопсийный материал подъязычной СЖ характеризовался высокой морфологической сохранностью всех характерных структур согласно анализу срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. Результаты иммуногистохимического исследования показали наличие в материале ф- $\alpha$ -син,

колокализованного с нейромаркером PGP 9.5, у всех 12 пациентов. Агрегаты ф- $\alpha$ -син определялись в виде включений округлой, овальной или веретеновидной формы, располагающихся в непосредственной близости от нервных волокон, которые визуализировались в виде извитых тяжей (при продольном срезе) или округлых пучков (при прохождении среза поперёк волокна). Нервные волокна, меченные PGP 9.5, располагались в стенках кровеносных сосудов, кровоснабжающих СЖ, и в составе междольковой соединительной ткани (рисунк).

По результатам морфометрии площадь включений ф- $\alpha$ -син, колокализованного с маркером нервных волокон PGP-9.5, составила от  $28,47 [27,55; 96,26] \mu\text{m}^2$  до  $238,77 [234,13; 272,49] \mu\text{m}^2$ , доля ф- $\alpha$ -син относительно площади нервных волокон (распространённость накопления ф- $\alpha$ -син в нервных волокнах) — от 13,4% до 93,4% у разных пациентов. Анализ по Спирмену показал наличие положительной связи между долей ф- $\alpha$ -син и результатами балльной оценки немоторных признаков БП: NMSQ ( $r = 0,8; p < 0,001$ ), NMSS ( $r = 0,9; p < 0,001$ ), PDQ-8 ( $r = 0,7; p = 0,003$ ), UPDRS-I ( $r = 0,7; p = 0,009$ ), UPDRS-II ( $r = 0,6; p = 0,03$ ), а также выраженностью тревоги и депрессии по шкале HADS (тревога  $r = 0,8; p = 0,002$ ; депрессия  $r = 0,6; p = 0,04$ ). Не обнаружено значимой корреляции между распространённостью накопления ф- $\alpha$ -син и тяжестью двигательных нарушений по UPDRS-III, стадией по шкале Хён–Яра, длительностью заболевания, возрастом, суммой баллов по шкале MoCA, продолжительностью леводопа-терапии и результатами ТКК ЧС (для пациентов с выявленной гиперэхогенностью ЧС).

Наблюдение за пациентами в течение 12 мес после биопсии СЖ не выявило признаков развития нежелательных явлений.

## Обсуждение

В проведённой работе впервые в России был применён автоматизированный морфометрический метод для оценки распространённости ф- $\alpha$ -син у пациентов с БП, основным преимуществом которого является возможность достаточно быстрой и точной оценки распространённости тех или иных маркеров. Ранее подобный метод применялся исключительно в отношении анализа материала животных и в онкологических исследованиях, где зарекомендовал себя как эффективный способ оценки результатов иммуногистохимического исследования [21].

В результате сопоставления различных диагностических методов — биопсийного и ТКК ЧС — были получены данные, свидетельствующие о более высокой чувствительности биопсийного метода по сравнению с ТКК ЧС, — характерная для БП гиперэхогенность ЧС была выявлена у 75% пациентов, в то время как биопсийный метод установил накопление маркера заболевания — ф- $\alpha$ -син у всех обследованных пациентов с БП. Важно отметить, что распространённость ф- $\alpha$ -син в материале СЖ не имеет связи ни с длительностью заболевания, ни с возрастом пациента, ни с выраженностью двигательных нарушений, но находится в прямой корреляционной связи с выраженностью немоторных симптомов (по шкалам NMSS, NMSQ, HADS) и нарушений повседневной активности (по UPDRS-II), находящихся в прямой зависимости от тяжести немоторных симптомов; это показывает высокую вероятность выяв-



ления иммуногистохимического маркера БП и подтверждения диагноза у пациентов на ранних стадиях заболевания, когда ещё нет выраженных признаков двигательного дефицита. Результаты нашего исследования согласуются с данными о наличии корреляции между выраженностью немоторных симптомов и распространённостью агрегатов  $\alpha$ -синуклеина в головном мозге у пациентов с БП, а также между тревожно-депрессивным поведением и дозой мутантного гена  $\alpha$ -синуклеина у лабораторных животных — носителей синуклеиновой мутации A53T [22, 23]. Связь между наличием агрегатов  $\alpha$ -синуклеина в мозге пациентов и когнитивными нарушениями, описанная L.V. Kalia и соавт. [22], нами не обнаружена.

Проведённое нами исследование и установленные клинические корреляции подтвердили отчётливое негативное влияние немоторных симптомов на показатели повседневной активности и качества жизни. Для 50% участников было характерно наличие такого известного фактора риска БП, как черепно-мозговая травма в анамнезе, что со-

гласуется с данными метаанализа о связи травмы головы с развитием заболевания [24].

Определённым ограничением проведённой работы является относительно небольшое количество пациентов, которое не позволяет рассчитывать на получение статистической значимости при оценке корреляций между некоторыми параметрами (связь размеров зоны гиперэхогенности ЧС с тяжестью моторного дефицита, связь стадии болезни с повседневной активностью и качеством жизни). Однако при таком анализе прослеживался ряд отчётливых тенденций, которые могут достигнуть уровня значимости при увеличении выборки и продолжении настоящего исследования (включая возможность мониторинга ряда показателей в динамике).

Таким образом, проведённое исследование показало высокую диагностическую чувствительность биопсийного метода определения ф- $\alpha$ -син в ткани подъязычной СЖ и возможность его использования для раннего подтверждения диагноза БП.

## Список источников / References

- Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2015; 20(4): 4–13. Illarioshkin S.N. Modern view on etiology of Parkinson's disease. *Neurological Journal*. 2015; 20(4): 4–13. (In Russ.)
- 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.Y., 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.) doi: <https://doi.org/10.17816/psaic322>
- Bjorklund G., Stejskal V., Urbina M.A. et al. Metals and Parkinson's disease: mechanisms and biochemical processes. *Curr. Med. Chem*. 2018; 25(19): 2198–2214.
- Jeong S., Jang W., Shin D.W. Association of statin use with Parkinson's disease: dose-response relationship. *Mov. Disord*. 2019; 34(7):1014–1021. doi: 10.1002/mds.27681
- Azizova T.V., Banikova M.V., Grigoryeva E.S. et al. Occupational exposure to chronic ionizing radiation increases risk of Parkinson's disease incidence in Russian Mayak workers. *Int. J. Epidemiol*. 2020; 49(2): 435–447. doi: 10.1093/ije/dyz230
- Benassi B., Filomeni G., Montagna C. et al. Extremely low frequency magnetic field (ELF-MF) exposure sensitizes SH-SY5Y cells to the pro-Parkinson's disease toxin MPP+. *Mol. Neurobiol*. 2016; 53(6): 4247–4260. doi: 10.1007/s12035-015-9354-4
- Avanipully J.N., Thekkekkara D., Sahyadri M. et al. The role of olfactory system in the etiology of Parkinson's diseases: an overview. *J. Pharmacol. Pharmacother*. 2022; 13(1): 31–39. doi: 10.1177/0976500X221085802
- Spillantini M.G., Goedert M. Synucleinopathies: past, present and future. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 2016; 42(1): 3–5. doi: 10.1111/nan.12311
- Braak H., Del Tredici K., Rüb U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*. 2003; 24(2): 197–211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9
- Jellinger K.A. Synuclein deposition and non-motor symptoms in Parkinson disease. *J. Neurol. Sci*. 2011; 310(1–2): 107–111. doi: 10.1016/j.jns.2011.04.012
- Сальков В.Н., Воронков Д.Н., Хачева К.К. и др. Клинико-морфологический анализ случая болезни Паркинсона. *Архив патологии*. 2020; 82(2): 52–56. Sal'kov V.N., Voronkov D.N., Khacheva K.K. et al. Clinical and morphological analysis of a case of Parkinson's disease. *Pathology Archive*. 2020; 82(2): 52–56. (In Russ.) doi: 10.17116/patol20208202152
- 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
- Beach T.G., Adler C.H. Importance of low diagnostic accuracy for early Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2018; 33(10): 1551–1554. doi: 10.1002/mds.27485
- Кравченко М.А., Четчин А.О. К вопросу об изучении природы ультразвукового феномена гиперэхогенности черной субстанции. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2019; (3): 15–20. Kravchenko M.A., Chechetkin A.O. On the question of studying the nature of the ultrasonic phenomenon of hyperechogenicity of the substantia nigra. *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2019; (3): 15–20. (In Russ.) doi: 10.24411/2226-079X-2019-12128
- Mei Y.L., Yang J., Wu Z.R. et al. Transcranial sonography of the substantia nigra for the differential diagnosis of Parkinson's disease and other movement disorders: a meta-analysis. *Parkinsons Dis*. 2021; 2021: 8891874. doi: 10.1155/2021/8891874
- Visanji N.P., Mollenhauer B., Beach T.G. et al. The systemic synuclein sampling study: toward a biomarker for Parkinson's disease. *Biomark. Med*. 2017; 11(4): 359–368. doi: 10.2217/bmm-2016-0366
- Соболев В.Б., Худоерков Р.М. Иммуногистохимическое выявление  $\alpha$ -синуклеина в слюнной железе как биомаркер болезни Паркинсона. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2017; (2): 16–23. Sobolev V.B., Khudoyerkov R.M. Immunohistochemical detection of  $\alpha$ -synuclein in the salivary gland as a biomarker of Parkinson's disease. *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2017; (2): 16–23. (In Russ.)
- Poucllet H., Lebouvier T., Coron E. et al. A comparison between rectal and colonic biopsies to detect Lewy pathology in Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis*. 2012; 45(1): 305–309. doi: 10.1016/j.nbd.2011.08.014
- Adler C.H., Dugger B.N., Hinni M.L. et al. Submandibular gland needle biopsy for the diagnosis of Parkinson disease. *Neurology*. 2014; 82(10): 858–864. doi: 10.1212/WNL.0000000000000204
- Sobolev V.B., Voronkov D.N., Khudoyerkov R.M. Treatment of histological material for the detection phosphotylated and unphosphorylated apha-synuclein. *Asymmetry*. 2016; 10(4): 77–84.
- Гуменюк И.С., Чуприненко Л.М., Сотниченко А.С. и др. Автоматизированный морфометрический анализ как метод определения содержания компонентов внеклеточного матрикса и количественной оценки ядерных антигенов. *Архив патологии*. 2017; 79(5): 49–56. Gumenyuk I.S., Chuprinenko L.M., Sotnichenko A.S. et al. Automatic morphometric analysis as a method for determining the level of extracellular matrix components and for quantifying nuclear antigens. *Pathology Archive*. 2017; 79(5): 49–56. (In Russ.) doi: 10.17116/patol201779549-56
- Kalia L.V., Lang A.E., Hazrati L.N. et al. Clinical correlations with Lewy body pathology in LRRK2-related Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2015; 72(1): 100–105. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2704
- Wang W., Song N., Jia F. et al. Genomic DNA levels of mutant alpha-synuclein correlate with non-motor symptoms in an A53T Parkinson's disease mouse model. *Neurochem. Int*. 2018; 114: 71–79. doi: 10.1016/j.neuint.2018.01.006
- Jafari S., Etmiman M., Aminzadeh F., Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord*. 2013; 28(9): 1222–1229. doi: 10.1002/mds.25458

## Информация об авторах

*Хачева Кристина Константиновна* — врач-невролог, лаборант-исследователь лаб. нейроморфологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9441-4797>

*Карабанов Алексей Вячеславович* — к.м.н., врач-невролог ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2174-2412>

*Богданов Ринат Равильевич* — д.м.н., доцент, профессор каф. неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, eLibrary SPIN-код: 4439-3165

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

*Соболев Валерий Борисович* — м.н.с. лаб. нейроморфологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7704-1092>

*Чечеткин Андрей Олегович* — д.м.н., зав. лаб. ультразвуковых исследований ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>

*Данилова Анастасия Дмитриевна* — к.м.н., челюстно-лицевой хирург, с.н.с. отд. челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4217-6736>

*Сипкин Александр Михайлович* — д.м.н., в.н.с., рук. отд. челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8287-741X>

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

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

## Information about the authors

*Kristina K. Khacheva* — neurologist, research assistant, Laboratory of neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9441-4797>

*Alexey V. Karabanov* — Cand. Sci. (Med.), neurologist, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2174-2412>

*Rinat R. Bogdanov* — D. Sci. (Med.), Professor, Department of neurology, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, eLibrary SPIN-code: 4439-3165

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

*Valery B. Sobolev* — junior researcher, Laboratory of neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7704-1092>

*Andrey O. Chechetkin* — D. Sci. (Med.), Head, Laboratory of ultrasound studies, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>

*Anastasia D. Danilova* — Cand. Sci. (Med.), maxillo-facial surgeon, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4217-6736>

*Alexander M. Sipkin* — D. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Maxillo-facial surgery department, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8287-741X>

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

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



# Молекулярные механизмы нейропротекторных эффектов тиреоидных гормонов и их метаболитов при острой ишемии головного мозга

Д.А. Филимонов<sup>1</sup>, С.К. Евтушенко<sup>2</sup>, А.А. Федорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Россия;

<sup>2</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Россия

## Аннотация

С развитием эндоваскулярных реперфузионных технологий и внедрением мультимодальных методов нейровизуализации принцип нейропротекции при ишемическом инсульте проходит новый этап развития. В течение последних лет вектор исследований в области нейропротекции постепенно смещается в сторону изучения эндогенных субстанций и их синтетических аналогов. Согласно накопленным данным, тиреоидные гормоны (ТГ) и их метаболиты представляются потенциально эффективными нейропротекторами при ишемии головного мозга.

**Цель исследования:** идентификация и систематизация нейропротекторных эффектов ТГ при острой ишемии головного мозга путём анализа современных данных, представленных в базах PubMed, SciELO, ScienceDirect, Scopus, Biomedical Data Journal, eLibrary.

Молекулярную основу действия ТГ представляют геномные и негеномные механизмы, направленные на регуляцию работы митохондрий, нейро- и ангиогенез, ионные каналы, аксональный транспорт, поддержание цитоскелета, активацию и экспрессию специфических белков. Эффекты ТГ в центральной нервной системе можно систематизировать по следующим кластерам: влияние на метаболизм в нейронах и глии, модуляция апоптоза, нейропластичность и ангиогенез, воздействие на гемостаз, локальный и системный иммунный ответ.

**Заключение.** ТГ представляются мультимодальными и селективными регуляторами клеточных процессов, влияющими на механизмы нейропластичности и нейрореинтеграции как в зоне ишемии мозга, так и за её пределами. Перспективными являются дальнейшие исследования возможности применения ТГ и их метаболитов как церебральных цитопротекторов для улучшения функциональных исходов ишемического инсульта.

**Ключевые слова:** тиреоидные гормоны; тиронамины; нейропротекция; ишемия головного мозга; ишемический инсульт; молекулярные механизмы

**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:** 283045, Донецк, Ленинский просп., д. 47. Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака. E-mail: neuro.dnmu@gmail.com. Филимонов Д.А.

**Для цитирования:** Филимонов Д.А., Евтушенко С.К., Федорова А.А. Молекулярные механизмы нейропротекторных эффектов тиреоидных гормонов и их метаболитов при острой ишемии головного мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023; 17(1): 43–54.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.6>

Поступила 19.10.2022 / Принята в печать 21.11.2022 / Опубликовано 25.03.2023

## Molecular mechanisms of neuroprotective effects of thyroid hormones and their metabolites in acute brain ischemia

Dmitry A. Filimonov<sup>1</sup>, Stanislav K. Evtushenko<sup>2</sup>, Anna A. Fedorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery, Donetsk, Russia;

<sup>2</sup>M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia

## Abstract

As endovascular reperfusion advances and multimodal neuroimaging is implemented, neuroprotection in ischemic stroke progresses to the next level. In the recent years, the focus of neuroprotection research has been gradually shifting towards the research of endogenous substances and their synthetic analogs. According to the available evidence, thyroid hormones (THs) and their metabolites are potentially effective neuroprotectors in brain ischemia.

**Objective.** To identify and classify TH neuroprotective effects in acute brain ischemia by analyzing contemporary data.

We studied and analyzed publications indexed in PubMed, SciELO, ScienceDirect, Scopus, Biomedical Data Journal, and eLibrary.

*The molecular basis of TH effects includes genomic and non-genomic mechanisms aimed at mitochondrial activity regulation, neuro- and angiogenesis, axonal transport, cytoskeleton maintenance, and impact on ion channels as well as activation and expression of specific proteins. TH effects on the central nervous system can be classified into following clusters: influence on neuronal and glial metabolism, apoptosis modulation, neuroplasticity and angiogenesis, impact on hemostasis, and local and systemic immune response.*

**Conclusion.** THs are multimodal and selective regulators of cellular processes that affect neuroplasticity and neuro-reintegration both in the brain ischemic zone and beyond it. Therefore, a promising research can cover THs and their metabolites as cerebral cytoprotectors to improve functional outcomes of ischemic strokes.

**Keywords:** thyroid hormones; thyronamines; neuroprotection; brain ischemia; ischemic stroke; molecular mechanisms

**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:** 283045, Russian Federation, Donetsk, Leninsky Prosp., 47. V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery. E-mail: neuro.dnmu@gmail.com. Filimonov D.A.

**For citation:** Filimonov D.A., Evtushenko S.K., Fedorova A.A. Molecular mechanisms of neuroprotective effects of thyroid hormones and their metabolites in acute brain ischemia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(1): 36–54. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.6>

Received 19.10.2022 / Accepted 21.11.2022 / Published 25.03.2023

## Введение

Инсульт и его последствия представляют собой глобальную медицинскую, социальную и экономическую проблему. Согласно результатам эпидемиологических исследований, каждый четвёртый человек в мире в возрасте старше 25 лет перенёс или перенесёт инсульт [1]. Число преждевременно утраченных лет полноценной жизни вследствие инсульта, по данным 2015 г., в мировом масштабе составило 113 млн лет [2]. Несмотря на стабилизацию заболеваемости инсультом в странах с высоким уровнем доходов, в целом абсолютная заболеваемость в мире продолжает увеличиваться.

Последние десятилетия знаменуются существенным прорывом в развитии реперфузионных методов лечения при ишемическом инсульте (ИИ). Результаты большого числа рандомизированных клинических исследований и их мета-анализов последовательно демонстрируют эффективность системного тромболизиса, проведённого в течение первых 3 ч от развития симптомов ИИ. Тем не менее за пределами терапевтического «окна» в 4,5 ч эффективность системного тромболизиса резко снижается. Механическая тромбэктомия позволяет преодолеть временные ограничения системного тромболизиса и добиться успешной реперфузии в пределах 6–24 ч от дебюта ИИ. Однако результаты сравнительных исследований, таких как DIFFUSE-MT, SKIP, изучавших влияние тромбэктомии без системного тромболизиса на долгосрочные исходы инсульта по сравнению с комбинированным подходом, противоречивы [3].

В целом, применение реперфузионных технологий по-прежнему сопряжено с техническими, организационными сложностями и рядом противопоказаний. В этой связи использование нейротекции для улучшения исходов ИИ вызывает большой интерес. Принцип нейротекции в настоящее время проходит новый этап развития [4]. Всё более возрастающая роль эндоваскулярных реперфузионных методик, внедрение мультимодальных методов нейровизуализации ставят перед нейротекцией новые задачи — ограничение распространения ядра ишемии и зоны пенумбры перед проведением реперфузионной терапии для улучшения её эффективности и расширения терапев-

тического окна, а также уменьшение реперфузионного повреждения и постишемического ремоделирования после успешной реперфузии. Кроме того, в течение последних лет отмечается рост заболеваемости инсультом у лиц молодого возраста в развивающихся странах, где доступность реперфузионных методов ограничена, и нейротекция является практически единственным методом лечения инсульта в острой фазу.

При анализе основных векторов развития фармакологической нейротекции в течение последних 15 лет отмечается смещение акцента в сторону различных эндогенных субстанций и их синтетических аналогов, в том числе структурно модифицированных. Головной мозг является наиболее чувствительным к ишемии органом, и многочисленные эндогенные противоишемические механизмы были сформированы в ходе филогенеза. Несмотря на то, что большинство данных механизмов активируются при инсульте естественным путём, их активность, вероятно, можно потенцировать искусственно.

Важнейшими эндогенными регуляторами клеточных процессов в большинстве органов и тканей, включая головной мозг, являются тиреоидные гормоны (ТГ). Их центральная роль в морфогенезе нервной системы давно известна. Накоплены данные о влиянии тиреоидного статуса на риск развития и исходы сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования: идентификация и систематизация нейротекторных эффектов ТГ при острой ишемии мозга путём анализа литературных данных о молекулярных механизмах действия ТГ и их метаболитов, представляющих интерес в рамках нейротекции при ИИ.

В ходе исследования были проведены отбор и анализ 156 литературных источников, опубликованных с 2000 по 2022 г. и индексированных в базах данных PubMed, SciElo, ScienceDirect, Scopus, EMBASE, Biomedical Data Journal, eLibrary по ключевым словам: «stroke», «cerebral ischemia», «brain ischemia», «cerebral infarction», «cerebrovascular», «T4», «T3», «thyroid», «thyroxine», «thyroxin», «triiodothyronine», «thyronamine», «T0AM», «T1AM», «neuroprotection», «recovery». В исследование включены ли-

Таблица 1. Клинико-генетические ассоциации, сопровождающиеся неврологическими проявлениями, при различных типах врождённого гипотиреоза [4, 7]

Table 1. Clinical and genetic associations with neurological manifestations in various types of congenital hypothyroidism [4, 7]

| Тип гипотиреоза<br>Hypothyroidism type                                 | Мутация гена<br>Gene mutation | Неврологические проявления<br>Neurological manifestations  |
|--|-------------------------------|--|
| Первичный врождённый гипотиреоз<br>Primary congenital hypothyroidism   | <i>NKX2-1</i>                 | Хорея, мышечная гипотония<br>Chorea, muscular hypotonia  |
|  | <i>GLIS3</i>                  | Задержка психомоторного развития<br>Psychomotor development retardation  |
|  | <i>SLC26A4</i>                | Сенсоневральная тугоухость<br>Sensorineural hearing loss   |
|  | <i>TBL1X</i>                  | Нарушения слуха<br>Hearing disorders   |
| Центральный врождённый гипотиреоз<br>Central congenital hypothyroidism | <i>HESX1</i>                  | Гипоплазия зрительного нерва<br>Optic nerve hypoplasia   |
|  | <i>LHX3</i>                   | Сенсоневральная тугоухость, аномалии шейного отдела позвоночника<br>Sensorineural hearing loss, cervical spine disorders |
|  | <i>LHX4</i>                   | Аномалии развития мозжечка<br>Developmental cerebellar anomalies   |
|  | <i>OTX2</i>                   | Микро- или анофтальмия, судороги<br>Microphthalmia/anophthalmia, seizures  |
| Тиреоидный дисгормоногенез<br>Thyroid dysmorphonogenesis               | <i>Pendrin</i>                | Нарушения слуха, увеличенный вестибулярный акведук<br>Hearing disorders, enlarged vestibular aqueduct                    |
|  | <i>NIS, IYD</i>               | Задержка психомоторного развития<br>Psychomotor development retardation  |

тературные обзоры, клинические и экспериментальные исследования, метаанализы, опубликованные на русском и английском языках.

### Роль тиреоидных гормонов в развитии головного мозга

Ключевая роль ТГ в развитии и функционировании центральной нервной системы (ЦНС) была продемонстрирована в ходе многочисленных исследований. При изучении пациентов с врождённым гипотиреозом и далее в ходе экспериментальных работ показана особая чувствительность фетальной нервной системы к ТГ [5]. Во время формирования головного мозга гормоны щитовидной железы влияют на широкий спектр процессов развития, таких как миелинизация, дифференцировка, миграция нейронов и глиальных клеток. Установлено, что гены, участвующие в этих процессах, регулируются ТГ.

ТГ влияют на нейрогенез преимущественно через механизм активации ядерных рецепторов ТГ (ЯРТГ). Экспрессия ЯРТГ отличается в различные гестационные периоды.  $\alpha$ -ЯРТГ экспрессируются практически в 80% ткани фетального головного мозга начиная с 8-й до 10-й недели гестационного развития, однако на более поздних стадиях развития мозга экспрессия снижается.  $\beta$ 1-ЯРТГ экспрессируются в более поздние периоды гестационного развития, при этом экспрессия стабильная [6].

Совершенствование диагностических подходов привело к увеличению выявляемости врождённого гипотиреоза до 1 случая на 2000 новорождённых в течение последних десятилетий [7]. В большинстве случаев врождённый гипотиреоз вызывается поражением самой щитовидной железы (первичный гипотиреоз). Генетически обусловленные ва-

рианты врождённого гипотиреоза, ассоциированные с неврологическими синдромами, представлены в табл. 1.

### Транспорт тиреоидных гормонов в ЦНС

Биодоступность ТГ для головного мозга зависит от ряда факторов: регуляции их фракций, связанных с белками плазмы, активности переносчиков ТГ через гематоэнцефалический барьер, активности специфических мембранных переносчиков в нейронах и нейроглии, активности процессов внутриклеточной дейодинации. Транспорт ТГ через гематоэнцефалический барьер регулируется рядом белков, наибольшее значение из которых имеют монокарбоксилатные транспортёры-8 и -10 (MCT-8, MCT-10), а также белки семейства органических анион-транспортирующих пептидов, преимущественно OATP1A2 и OATP1C1 [9]. Мутации гена *MCT-8* проявляются мышечной гипотонией, нистагмом, нарушением слуха, а также задержкой психомоторного развития (синдром Аллана–Герндона–Дадли).

### Основные механизмы действия тиреоидных гормонов в ЦНС

Согласно современным представлениям, основные биологические эффекты ТГ реализуются через активацию ЯРТГ, подобно действию стероидных гормонов. Гены *THRA* и *THRB* кодируют  $\alpha$ - и  $\beta$ -ЯРТГ, в результате альтернативного сплайсинга формируется ряд изоформ ЯРТГ, из которых  $\alpha$ 1,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 и  $\beta$ 3-изоформы функционально активны в отношении ТГ как лигандов.

Действие ЯРТГ обусловлено их связью с элементами системы ответа на действие гормона — специальными последовательностями в ДНК, которые присутствуют в боль-



Таблица 2. Гены и соответствующие биологические процессы в клетках головного мозга, регулируемые ТГ [12, 13]

Table 2: Genes and corresponding TH regulated biological processes in the brain cells [12, 13]

| Биологические процессы<br>Biological processes  | Гены*<br>Genes*  |
|---|--|
| Активность транскрипционных факторов<br>Transcription factor activity   | <i>RORa, Krox-24, hairless, THRP, Oct-1, TR-b, bZIP, GR, BTEB, c-myc</i>   |
| Внутриклеточные сигнальные молекулы<br>Intracellular signaling molecules  | <i>CaMKIV, RC3, Rhes</i>   |
| Внеклеточные сигнальные молекулы<br>Extracellular signaling molecules   | <i>angiotensinogen, VIP, galanin, enkephalin, dynorphin, oxytocin</i>  |
| Синтез нейротрофинов и экспрессия рецепторов к нейротрофинам<br>Neurotrophin synthesis and neurotrophin receptor expression | <i>BDNF, NT-3, NGF, p75NGFR, trk C</i>   |
| Синтез нейротрансмиттеров<br>Neurotransmitter synthesis   | <i>ChAT, GS, prostaglandin D synthase, Na, K-ATPase, Srgl</i>  |
| Процессы миелинизации<br>Myelination processes  | <i>MBP, PLP, MAG, CNP, MAL</i>   |
| Процессы в митохондриях<br>Mitochondrial processes  | <i>ND3, ND4, COXI, COXII, cytochrome oxidase subunits IV, Vlc, KIAA0179, 125 rRNA, 165 rRNA, apocytochrome b</i> |
| Синтез белков аксонов и дендритов<br>Axonal and dendritic protein synthesis   | <i>GAP-43, actin, tubulin, tau, neurofilaments, NACM, tenscin-C, laminin, reelin, dab1</i>                       |
| Выживание нейронов, нейрогенез<br>Neuronal survival, neurogenesis   | <i>BCL-2</i>   |
| Ангиогенез<br>Angiogenesis  | <i>VEGF</i>  |
| Синаптическая пластичность<br>Synaptic plasticity   | <i>neurogranin</i>   |
| Процессы в клетках Пуркинью<br>Processes in Purkinje cells  | <i>PCP-2, calbindin, IP3 receptor</i>  |
| Другие гены<br>Other genes  | <i>creatine kinase B, protein disulfide isomerase, NAT-1, GLUT-1, type 2 deiodinase</i>                          |

Примечание. \*Названия генов приведены согласно Комитету по номенклатуре генов HUGO.

Note. \*Genes are named in accordance with HUGO.

шинстве регуляторных генов и состоят из двух полусайтов, каждый из которых сформирован консенсусным мотивом AGGTCA. Большинство элементов системы ответа на действие ТГ являются прямыми повторами этой консенсусной последовательности [10]. В основном элементы этой системы являются «положительными» регуляторами, в которых транскрипция активируется ЯРТГ, соединёнными с трийодтиронином (Т3), и подавляется рецепторами, свободными от Т3. Транскрипционная активность ЯРТГ также регулируется коактиваторами и корепрессорами. Большинство коактиваторов способны соединяться не только с различными ядерными рецепторами, но и с другими транскрипционными факторами, что вызывает большое разнообразие биологических эффектов, зачастую противоположной направленности. Неактивированные ЯРТГ, связанные с «положительными» элементами системы ответа на гормоны, входят в состав белковых комплексов, включающих корепрессоры, такие как ядерный корепрессор (NCoR) и сайленсинг-медиатор (SMRT). Репрессия ядерных рецепторов данными медиаторами является критически важной для эмбрионального развития головного мозга [11].

F. Chantonnnet и соавт. на основании метаанализа большого количества экспериментальных исследований разработали обширный компендиум генов, включающий 734 гена

в головном мозге, регулируемых ТГ [12]. Согласно другому исследованию, из 15 000 генов, экспрессируемых в кортикоцеребральных клетках мышей, ТГ регулируют экспрессию 1145 генов [13]. Анализ онтологии идентифицированных генов показал, что Т3 увеличивает экспрессию генов, участвующих в мембранных процессах, таких как активность G-протеинов, передача сигналов нейротрансмиттеров и модуляция рецепторов эфрина (табл. 2). Таким образом, Т3 регулирует процессы, связанные с клеточной дифференцировкой, миграцией и коммуникацией, тогда как негативная регуляция связана с ядерными процессами, вовлечёнными в митоз и конденсацию хромосом.

Транскрипционные (геномные) механизмы действия ТГ более изучены, однако негеномные механизмы также имеют важнейшее биологическое значение. Эффекты ТГ, не затрагивающие клеточное ядро, транскрипцию и трансляцию генов, реализуются в течение нескольких минут после активации рецепторов, расположенных на клеточной мембране, в цитоплазме или в митохондриях. Данные рецепторы могут иметь гомологичное сходство с ЯРТГ или существенно отличаются, например, как интегрин- $\alpha\beta3$ . Биологические процессы, регулируемые геномными и негеномными механизмами, могут совпадать, в частности, активация рецепторов интегрин- $\alpha\beta3$  ассоциирована

с увеличением экспрессии генов, ответственных за клеточную пролиферацию и ангиогенез. Рецептор интегрин- $\alpha\beta 3$  состоит из 2 доменов: S1-домен связывается исключительно с T3 и активирует сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), тогда как S2-домен связывается как с T3, так и с тироксином (T4) с большей аффинностью и активирует сигнальный путь митогенассоциированной протеинкиназы (МАРК). Данные домены регулируют активность важнейших белков, таких как натрий-водородный антипортер-1 (регулятор внутриклеточного рН),  $Ca^{2+}$ -АТФазу, Na, K-АТФазу, а в нейронах - трансмембранный ток натрия [16].

Большинство транскрипционных эффектов ТГ реализуются через T3, транскрипция лишь небольшого количества генов регулируется T4. Негеномные механизмы активируются как T3, так и T4, а также другими формами ТГ. В отличие от T3, реверсивный T3 и T4 обладают способностью модулировать полимеризацию актина и внеклеточное расположение ламинина — белка внеклеточного матрикса, играющего основную роль в миграции нервных клеток [17].

В экспериментальных исследованиях J.V. Martin и соавт. показали, что T3 обладает способностью напрямую связываться с ионотропными GABA-рецепторами, обеспечивая бифазную модуляцию тока хлоридов в синаптеросомах [18]. Локальное введение T4 приводило к ингибированию возбуждающих потенциалов в зубчатой извилине и активации перфорантного пути — одного из важнейших компонентов формирования долговременной памяти. Кроме того, Н.Д. Сао и соавт. продемонстрировали быстрый электрофизиологический ответ пирамидных нейронов на действие T3 [19]. ТГ также модулируют активность АМРА-рецепторов, каинатных рецепторов глутамата, ионотропных рецепторов ГАМК — основного тормозного нейротрансмиттера ЦНС. Данная модуляция осуществляется разными механизмами, в частности, через регуляцию уровня глутамата, активности процессов синтеза и деградации ГАМК, её высвобождение и обратный захват нейронами [20].

### Нейропротекторное действие йодтиронинов

Первые сообщения о выраженном падении уровней общего и свободного T3 в сыворотке крови при критических состояниях у пациентов, ранее не страдавших заболеваниями щитовидной железы, стали появляться несколько десятилетий назад. При этом концентрация T4 и тиреотропного гормона оставалась в пределах нормы или изменялась незначительно. Для выявленного нейроэндокринного нарушения было предложено несколько терминов, наиболее признанным из которых считается «синдром нетиреоидных заболеваний» [21]. В течение последующих лет были опубликованы фундаментальные исследования, поддерживающие теорию регуляции йодтирониновыми ионных каналов на плазматической мембране клеток большинства тканей [22]. Накопленные данные свидетельствуют о наличии у ТГ эффектов, часть из которых можно интерпретировать как нейропротекторные.

#### *Влияние йодтиронинов на окислительный стресс при острой ишемии мозга*

Одним из главных эффектов ТГ является относительное ускорение основного обмена, что приводит к интенсификации как анаболических, так и катаболических реакций.

Данный процесс сопровождается увеличением продукции активных форм кислорода, однако эта взаимосвязь имеет нелинейный и органоспецифический характер. С одной стороны, стимуляция ТГ способствует возрастанию ко-эффективности фосфорилирования за счёт увеличения расщепления АТФ различными энергозатратами, при этом увеличивается доступность АДФ и снижается продукция активных форм кислорода. В то же время ТГ стимулируют синтез компонентов дыхательной цепи, что усиливает редокс-потенциал и увеличивает продукцию активных форм кислорода. Кроме того, повышение уровней ТГ модифицирует состав мембранных фосфолипидов, увеличивая степень ненасыщенности, особенно в митохондриальных мембранах, что делает их более восприимчивыми к атаке свободных радикалов [23].

Разнонаправленное действие ТГ на окислительный стресс нашло отражение в результатах экспериментальных исследований. В литературе опубликованы данные о том, что гипотиреоз способствует как увеличению окислительного повреждения кислород-чувствительных клеток, так и защите от окислительного стресса [24]. Имеются предположения, что гипертиреоз приводит к увеличению продукции активных форм кислорода, а гипотиреоз — к уменьшению их продукции, но вместе с тем и к снижению антиоксидантной активности [25].

Многие механизмы поражения тканей-мишеней при тиреотоксикозе связывают с окислительным стрессом. ТГ, являясь окислителями благодаря наличию фенольной группы, могут непосредственно вызывать повреждение ДНК. С другой стороны, механизмы, управляемые ТГ, осуществляют регуляцию окислительного статуса посредством обратной связи. Среди данных механизмов подчёркивается роль разобщающих белков 2 и 3 (IUC-2 и UCP-3), обладающих антиоксидантными свойствами. Однако, по-видимому, только T3 обладает способностью регулировать активность белков UCP [23].

Головной мозг имеет наиболее высокую активность окислительного фосфорилирования по сравнению с другими метаболически активными органами. Исследования показывают, что индукция гипотиреоза оказывает депрессивное влияние на различные аспекты метаболизма головного мозга [26, 27]. У крыс со сниженной активностью щитовидной железы снижаются утилизация глюкозы и активность  $Na^+/K^+$ -АТФазы в различных областях мозга [28]. В то же время большое количество исследований демонстрируют влияние гипотиреоза на активность антиоксидантных систем в головном мозге [29]. В научном анализе экспериментальных исследований, проведенном I. Villanueva и соавт., показано снижение уровней супероксиддисмутазы, каталазы, а также повышение концентрации реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты в митохондриях коры, ствола головного мозга и мозжечка в экспериментальной модели гипотиреоза у новорождённых и взрослых особей крыс [25].

Митохондрии нейронов являются одной из мишеней для ТГ. Данные экспериментальных исследований демонстрируют, что достаточные уровни йодтиронинов поддерживают целостность митохондрий [30]. Известно, что при гипотиреозе изменяется морфология митохондрий, происходит их увеличение, повышение вакуолизации, уменьшение количества крист и потеря трансмембранного потенциала [31].

В течение последних лет появляется всё больше данных о существовании различных фракций митохондрий в головном мозге, обладающих разной чувствительностью к йодтиронином. Полученные данные позволяют чётко дифференцировать две фракции митохондрий: в телах нейрональных, глиальных клеток и в синапсах. По данным Е. Zhuravliova и соавт., при гипотиреозе в митохондриях нейронов и глии усиливался аэробный гликолиз, связанный с активностью гексокиназы, при этом адаптивная активация распада глюкозы в синаптических митохондриях не наблюдалась [32]. Т3 может противодействовать неблагоприятным изменениям, наблюдаемым в митохондриях нейронов головного мозга при гипотиреозе, путём нормализации дыхательных процессов и регуляции транскрипции митохондриальных генов (*ND4*, *12S pPHK*, *16S pPHK* и *Cox III*) [33].

Кроме влияния на митохондрии и процессы тканевого дыхания доказанной считается ключевая роль йодтиронинов в экспрессии синтеза и стимуляции работы ионно-обменных насосов. Так, Т3 активирует экспрессию гена натрий/водородного обменника, который, в свою очередь, отвечает за выведение избытка протонов и нормализацию внутриклеточного рН. Под действием Т3 увеличивается количество интегрированных в мембраны Na/K-АТФаз, усиливается функционирование Ca<sup>2+</sup>-АТФазы, что в итоге способствует нормализации ионного баланса нейронов [34].

Нормальная работа ионных насосов невозможна в условиях истощения пула АТФ в клетках в условиях ишемии. При изучении действия Т3 на культуры астроцитов в условиях ишемии было зарегистрировано возрастание экспрессии ферментов бета-окисления пальмитата в митохондриях: бета-оксиацил-КоА-дегидрогеназы, бета-тиолазы и еноил-КоА-гидратазы [35]. Данные процессы приводили к увеличению в астроцитах количества АТФ. Поскольку защитная роль астроцитов при инсульте считается доказанной, то авторы исследования пришли к выводу, что именно нормализация энергообмена под действием Т3 в астроцитах способствовала достоверному уменьшению зоны поражения в экспериментальных моделях транзиторной церебральной ишемии.

В модели ИИ с транзиторной окклюзией средней мозговой артерии была выявлена ещё одна важная особенность нейропротекторного действия Т3 — угнетение синтеза белка аквапорина-4 [36]. В результате лечения экспериментальных животных препаратами Т3 наблюдалось уменьшение отёка головного мозга.

#### *Влияние йодтиронинов на процессы апоптоза и постинсультную нейропластичность*

В первые часы после нарушения мозгового кровотока в нейронах в зоне поражения наблюдаются истощение пула АТФ, ингибирование синтеза белка и смещение внутриклеточного рН в кислую сторону. Избыточное высвобождение возбуждающих и тормозных нейромедиаторов, особенно глутамата, приводит к развитию процесса эксайтотоксичности. Активация ионотропных рецепторов к глутамату способствует повышению цитозольного уровня ионов кальция. В свою очередь, избыток ионов кальция нарушает работу ионных насосов и одновременно активирует множество катаболических ферментов, в результате чего происходят деполяризация и дезинтеграция клеточных мембран. Разрушение митохондриальных мембран инициирует про-

цессы апоптоза путём высвобождения проапоптотических белков.

В ходе экспериментов было обнаружено, что после добавления препаратов Т3 в культуру астроцитов *in vitro* возрастало количество белков — переносчиков глутамата GLT-1 и GLAST [37]. Активация поглощения глутамата астроцитами достоверно снижала «глиотоксичный» эффект этого нейромедиатора для нейронов. В другом эксперименте выявлено, что Т3 снижал активность NMDA-рецепторов в нейронах гиппокампа, что, по мнению авторов, предотвращало глутамат-индуцированную гибель клеток [38].

Йодтиронины регулируют процессы метаболизма путём связывания не только с ядерными рецепторами (классический геномный механизм), но и с мембранными рецепторами, локализованными на белке-интегрине  $\alpha\text{V}\beta\text{3}$  (негеномный механизм). После связывания гормона с рецептором на поверхности интегрин сигнал передаётся на фермент из семейства митоген-активируемых протеинкиназ — МАП-киназу ERK2 (extracellular signal-regulated kinase). Далее происходит активация ряда белков, в том числе секреция основного фактора роста фибробластов bFGF. Инъекции bFGF подавляли процессы аутофагии нейронов и снижали скорость апоптоза путём ингибирования транслокации в митохондриях белка p53, в результате чего увеличивалось число выживших нейронов гиппокампа [39]. Следствием активации Т3 секреции bFGF через рецепторы интегрин  $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ , которые расположены в головном мозге и эндотелии церебральных сосудов, также может иметь нейропротекторное действие [40].

Несмотря на то, что влияние ТГ на процессы клеточного апоптоза изучается достаточно длительно, опубликовано лишь небольшое число работ, посвящённых исследованию данного вопроса в контексте ишемии мозга. Т. Genovese и соавт. в модели ИИ путём окклюзии средней мозговой артерии продемонстрировали, что внутрибрюшинное введение Т4 (11 мкг/кг через 1 ч после ишемии и через 6 ч после реперфузии) ассоциировано с уменьшением объёма инфаркта в области коры и полосатого тела [41]. Кроме того, введение Т4 приводило к снижению экспрессии проапоптотического гена *Bax* и повышению уровня антиапоптотического белка Bcl-2. Т4 подавлял активацию астроцитов и микроглии, увеличивал экспрессию нейротрофических факторов. Более того, Т4 подавлял фосфорилирование белка p38 и предотвращал индуцированное повреждением увеличение уровня  $\delta$ -изоформы протеинкиназы С. Полученные результаты демонстрируют, что нейропротекторное действие Т4, вероятно, опосредовано через воздействие на апоптогенные сигнальные пути p38 MAPK и PKC- $\delta$ .

В экспериментальной модели гипоксического повреждения кортикальных нейронов (инкубирование нейронов первичной коры головного мозга мышей в условиях 0,2% концентрации кислорода в течение 7 ч) введение Т3 повышало в молекулах ДНК уровень 5-гидроксиметилирования цитидиновых нуклеотидов и снижало в них степень метилирования [42]. В присутствии Т3 экспрессия мРНК генов семейства Tet увеличивалась, а ДНК-метилтрансферазы (Dnmt) 3a и Dnmt3b — подавлялась. Эти изменения, вызванные введением Т3, препятствовали индуцированному гипоксией метилированию ДНК *de novo*, что уменьшало повреждение нейронов и апоптоз. Метод РНК-секвенирования показал, что введение Т3 в условиях

гипоксии приводило к значительной активации Krüppel-подобного фактора 9 (KLF9) — многофункционального фактора транскрипции, играющего ключевую роль в развитии ЦНС. Выключение гена *KLF9* приводило к раннему апоптозу и нивелировало полезные эффекты Т3 для выживания нейронов [43].

Несмотря на малое количество проведённых исследований, все они указывают на участие Т3 в сигнальных путях, способствующих защите и восстановлению нейронов при острой ишемии мозга посредством геномных или негеномных механизмов.

Процессы восстановления интегративных нейрональных связей, происходящие после очагового повреждения мозга, по своим физиологическим механизмам совпадают с процессами во время развития головного мозга. Потеря актинового цитоскелета в конусе роста нейронов непосредственно влияет на их миграцию. Экспериментальные исследования, проведённые на эксплантатах мозжечка, показали, что зависимые от гормонов щитовидной железы изменения актинового цитоскелета модулируют формирование нейронных отростков. Данные процессы зависят от уровней Т4 и rT3, однако, по-видимому, не контролируются Т3 [44]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что прямая Т4-зависимая регуляция актинового цитоскелета в астроцитах и нейронах, вероятно, модулирует распознавание внеклеточных управляющих сигналов, необходимых для формирования новых синаптических связей. Ранее в ряде исследований продемонстрирована роль реорганизации актинового цитоскелета в восстановлении нейронов после ишемии, а также в развитии нейродегенеративных заболеваний [45]. Влияние на подобные процессы представляет собой перспективный подход для стимуляции постинсультной нейропластичности и улучшения функциональных исходов инсульта.

D. Talhada и соавт. в ходе комплексного исследования влияния Т3 на ряд биохимических и патоморфологических показателей в модели церебральной ишемии методом фототромбоза продемонстрировали, что Т3 модулирует несколько механизмов пластичности, которые могут действовать компенсаторно для обеспечения соответствующей синаптической нейротрансмиссии [46]. Длительное введение Т3 после ишемии мозга значительно улучшало утраченные сенсомоторные функции, приводило к увеличению уровней синаптоагминов и постсинаптической субъединицы GluR2 в AMPA-рецепторах в перинфарктной области, увеличивало плотность дендритных спинов в перинфарктной и контралатеральной областях, уменьшало тоническую ГАМКергическую активность. В условиях нехватки кислорода и глюкозы Т3, напротив, снижал уровень белка синаптоагмина. Синаптоагмин является кальциевым сенсором в синапсах центральной нервной системы. При поступлении ионов кальция в пресинаптическую активную зону синаптоагмин меняет свою конформационную структуру, что приводит к активации комплекса SNARE и других белков пресинаптической активной зоны, слиянию синаптических везикул с пресинаптической мембраной и высвобождению нейромедиатора [47]. Полученные данные свидетельствуют о том, что Т3 обладает способностью модулировать оптимальную активность нейротрансмиссии в зависимости от фазы ишемии и степени вовлечённости ткани в ишемический процесс.

#### *Влияние йодтиронинов на ангиогенез и тромбоцитарный гемостаз*

Ряд экспериментальных исследований демонстрируют способность йодтиронинов стимулировать ангиогенез. Несмотря на то, что в большей части из них изучалось влияние йодтиронинов на процессы ангиогенеза в сердце и других органах, имеются и работы, подтверждающие способность йодтиронинов влиять на ангиогенез в головном мозге. В 2009 г. L. Zhang и соавт. показали, что у крыс, получавших после рождения пропилиптоурацил — обратимый блокатор синтеза Т3, наблюдался изменённый церебральный ангиогенез в виде снижения плотности и нарушения целостности микрососудов. Эти процессы сопровождался изменённой экспрессией фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) и фактора роста фибробластов (FGF2). На этапе *in vitro* данного исследования на культуре эндотелиальных клеток головного мозга крыс RBE4 авторы показали, что физиологические концентрации Т3 и Т4 стимулировали пролиферацию эндотелия и тубулогенез. Уровни белков и мРНК VEGF-A и FGF-2 повышались после стимуляции Т3 клеток RBE4. Гормоны щитовидной железы ингибировали апоптоз в клетках RBE4 и изменяли уровни мРНК генов, связанных с апоптозом, в частности, Bcl2 и Bad [48].

F.V. Davis и соавт. продемонстрировали ангиогенную активность ТГ в дермальных микроваскулярных эндотелиальных клетках человека [49]. В ходе исследования действие Т4 в Т3 было заблокировано с использованием пропилиптоурацила. Исследование показало, что проангиогенный эффект Т4 инициируется на рецепторе Т4 плазматической мембраны. Ангиогенный ответ зависит от активации MAPK (ERK1/2) комплексом гормон-интегрин. Кроме того, воздействие ТГ на клетки приводит к высвобождению bFGF, что, по-видимому, аутокринным образом способствует пролиферации эндотелиальных клеток. Добавление антител к bFGF в исследуемой модели блокировало ангиогенный ответ на гормон.

Существующие клинические данные свидетельствуют о том, что гипертиреоз усиливает коагуляцию и увеличивает риск тромбоза [50]. Результаты *in vitro* и клинических исследований указывают на несколько механизмов реализации данного риска [51–53]. Физиологические концентрации Т4 активируют тромбоциты, что приводит к высвобождению (дегрануляции) АТФ и их агрегации. Гормональное действие инициируется негеномными механизмами через интегрин  $\alpha\beta3$  — структурный белок, экспрессируемый тромбоцитами, который содержит рецептор гормона щитовидной железы. При этом Т3 не приводит к активации тромбоцитов. Данные наблюдения свидетельствуют о том, что высокие уровни циркулирующего Т4 могут поддерживать патологическую агрегацию тромбоцитов и способствовать повышенному риску коагуляции, наблюдаемому при гипертиреозе [54].

M. Pietzner и соавт. представили данные об активности факторов свёртывания крови у 16 здоровых мужчин с фармакологически индуцированным гипертиреозом путём перорального приёма Т4 в течение 8 нед. Факторы свёртывания с наибольшим повышением концентрации под воздействием Т4 включали фактор XIII, субъединицу В, фактор IX, ингибитор активированного белка С, SERPIN A5 и  $\alpha_2$ -антиплазмин. При этом наблюдалась отрицательная корреляция содержания в сыворотке Т4 с уровнем плазминогена — предшественника фибринолиза [55].

Роль ТГ в развитии тромбоза мозговых сосудов в настоящий момент не установлена. Однако некоторые виды опухолей мозга, такие как мультиформная глиобластома, экспрессируют большое количество тропных к Т4 рецепторов интегрин- $\alpha\upsilon\beta3$  и в то же время особо склонны к тромбообразованию, что может свидетельствовать о способности Т4 поддерживать в головном мозге гиперкоагуляционное состояние [54].

#### *Влияние йодтиронинов на процессы воспаления в ЦНС*

Данные о роли ТГ в обеспечении взаимодействия между иммунной и эндокринной системами получены в ходе ряда экспериментальных и клинических исследований. Центральная роль ТГ в модуляции иммунной системы подтверждается доказанным влиянием Т3 и Т4 на процесс фосфорилирования белка-преобразователя сигнала и активатора транскрипции 1 $\alpha$  (STAT1 $\alpha$ ), что приводит к активации MAPK и потенцированию синтеза и высвобождения цитокинов [56].

Нарушение секреции тиреотропного гормона, гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит и гипотиреоз могут влиять на иммунные функции. Установлено, что гипертиреоз коррелирует с усилением гуморального и клеточного иммунного ответа, в то время как при гипотиреозе обнаружены противоположные эффекты. Т3 увеличивает количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих интерлейкин (ИЛ)-17 путём активации дендритных клеток *in vitro*. Кроме того, Т- и В-лимфоциты способны самостоятельно синтезировать и высвобождать тиреотропный гормон. Данный негипофизарный источник тиреотропного гормона также может иметь влияние на иммунный ответ при хроническом воспалении [57].

Тем не менее в течение последних лет получены многочисленные данные, подтверждающие противовоспалительное действие ТГ. В клиническом исследовании, включавшем 17 пациентов с гипотиреозом вследствие болезни Хашимото, показано, что назначение L-тироксина ассоциировано со снижением провоспалительных факторов, таких как интерферон-гамма, ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$ , а также с повышением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [58]. В модели ишемии миокарда была показана способность Т4 уменьшать активность сигнального пути TLR4/Nf- $\kappa$ B [59]. Рецепторы TLR4/Nf- $\kappa$ B экспрессируются в нейронах головного мозга, подавление их активности считается перспективной мишенью при лечении ИИ.

#### **Молекулярные механизмы действия тиронаминов**

Биогенный амин 3-йодтироамин (Т<sub>1</sub>АМ) был открыт в 2004 г. [60]. Он присутствует во многих органах и тканях и при повышенном содержании оказывает эффект, противоположный наблюдаемому при избытке Т3, что позволяет рассматривать тиронамины как значимое звено эндокринной регуляции ТГ. Предполагается, что Т<sub>1</sub>АМ, как и Т3, способен проникать через гематоэнцефалический барьер [61]. Механизмы, посредством которых Т<sub>1</sub>АМ реализует свои эффекты, до сих пор неясны. Согласно данным М. Cöster и соавт. [62], Т<sub>1</sub>АМ не взаимодействует с рецепторами к ТГ, но обладает высокой аффинностью к рецептору, ассоциированному со следовыми аминами-1 (TAAR1). TAAR1 расположен на поверхности клеточной мембраны и относится к группе рецепторов, сопряжённых с G-белком (GPCR).

При интрацеребровентрикулярном введении у мышей (3,3–10,2 нмоль/кг) Т<sub>1</sub>АМ индуцирует антиамнестический эффект и стимулирует процессы, связанные с обучением [63]. Исследование С. Musilli и соавт. показало, что основной продукт окисления Т<sub>1</sub>АМ — 3-йодтироуксусная кислота также может участвовать в процессах запоминания, возможно, за счёт активации гистаминергической системы [64].

Согласно проведённым экспериментальным исследованиям тиронамины Т<sub>0</sub>АМ и Т<sub>1</sub>АМ обладают способностью индуцировать гипотермию, не вызывая при этом компенсаторных реакций в виде озноба и пилоэрекции [65]. Гипотермический эффект тиронамина Т<sub>0</sub>АМ сохраняется даже на фоне действия других индукторов гипотермии, таких как галоган, что подтверждено в наших исследованиях [66]. Вероятно, гипотермический эффект тиронаминов связан с их способностью изменять установочную точку термогенеза. Предполагается, что использование гипотермии может увеличить терапевтическое окно для проведения реперфузионной терапии, кроме того, гипотермия обладает самостоятельным нейропротекторным эффектом. Попытки применения гипотермии для улучшения исходов инсульта предпринимались в ходе многочисленных пилотных исследований (COOL-AID, EuroHup и др.), однако реализация данного подхода на практике сопряжена с рядом трудностей [67]. Тиронамины, являясь регуляторами термогенеза, лишены данных недостатков, что открывает широкие перспективы к их применению в качестве фармакологических индукторов гипотермии.

К настоящему времени накоплены немногочисленные данные о способности тиронаминов влиять на тяжесть и исходы экспериментальной ишемии мозга. В исследовании К.Р. Doyle и соавт. было продемонстрировано, что инъекция Т<sub>1</sub>АМ после транзиторной окклюзии средней мозговой артерии приводит к уменьшению площади инфаркта на 36% [65]. В ходе недавно проведённого *in vitro* исследования установлено, что в модели кислородно-глюкозной депривации энторинальной коры добавление к срезам Т<sub>1</sub>АМ в дозе 5 мкМ предотвращало вызванную ишемией синаптическую депрессию. Выявленный эффект был связан с активацией тиронаминами сигнального пути BDNF-TrkB [68].

#### **Клинические исследования влияния тиреоидного профиля на исход ишемического инсульта**

Гипотиреоз и синдром нетиреоидных заболеваний известны как предикторы летальности у пациентов реанимационного профиля. Тем не менее в клинических исследованиях, изучавших влияние тиреоидного профиля на тяжесть и исход ИИ, получены противоречивые данные. В 2006 г. М. Avelizaki и соавт. в ходе ретроспективного исследования данных 744 пациентов с ИИ показали, что гипотиреоз (определяемый как повышение тиреотропного гормона выше 10 мкМЕ/мл) ассоциирован с менее тяжёлым неврологическим дефицитом (45–58 баллов по Скандинавской шкале), более высоким уровнем сознания (14–15 баллов по шкале Глазго) и более благоприятным исходом ИИ [69]. Однако группа пациентов с гипотиреозом включала лишь 13 больных. Авторы исследования выдвинули гипотезу, что более благоприятное течение ИИ может быть обусловлено эндогенным прекодиционированием, тем более что в гипотиреоидной группе чаще отмечались транзиторные ише-



мические атаки в анамнезе. Аналогичные данные получены О. Oshinaike и соавт. и F.H. Akhouni и соавт.: значительно большее число пациентов в группе с субклиническим гипотиреозом имели при поступлении в неврологический стационар лёгкий неврологический дефицит по сравнению с эутиреоидной группой [52, 53]. В исследовании 756 случаев ИИ, проведённом J.H. Baek и соавт., благоприятный функциональный исход определялся как 0–1 балл по шкале mRs (при базисных баллах NIHSS 8–14) или 0–2 балла по шкале mRs (при базисных баллах NIHSS более 14). В качестве критерия гипотиреоза использовался уровень тиротропного гормона более 5 мкМЕ/мл. В группе пациентов с гипотиреозом отмечено большее число больных с исходом 0–1 балл по шкале mRs на 30-й день и с исходом 0–2 балла на 30-й и 90-й дни [72].

Несмотря на противоречивые данные работ прошлых лет, ряд исследований и их метаанализов, проведённых в течение последних 10 лет, достаточно убедительно демонстрируют ассоциацию низкого уровня свободного Т3 и неблагоприятного функционального исхода ИИ. Следует отметить постепенное смещение акцента от изучения роли гипо- и гипертиреоза как предикторов исхода ИИ в сторону анализа влияния содержания ТГ в сыворотке в момент развития ИИ на его функциональные исходы. W. Ambrosius и соавт. представили результаты исследования 387 пациентов с ИИ [73]. У пациентов с уровнем свободного Т3 ниже 1-го тертиля отмечались более высокие баллы по шкале NIHSS, чаще встречалась компрессия желудочковой системы по данным компьютерной томографии, а также был выше риск смерти в течение года. Согласно данным L.M. O'Keefe и соавт., низкие уровни ТГ и свободного Т3 ассоциировались с неблагоприятным исходом через 3 мес и с высоким риском внутрибольничной смерти [74].

В 2017 г. были опубликованы результаты сразу двух метаанализов влияния тиреоидного профиля на функциональный исход ИИ. Согласно данным X. Jiang и соавт., пациенты с неблагоприятным исходом имели более низкие уровни свободного Т3, при этом выявлена статистически значимая отрицательная взаимосвязь между уровнем свободного Т3 и риском неблагоприятного исхода инсульта (ОШ = 0,58; 95% ДИ 0,42–0,79;  $p = 0,0007$ ) [75]. Примечательно, что в данном исследовании было продемонстрировано противоположное влияние уровня свободного Т4 на риск неблагоприятного исхода ИИ. Результаты другого метаанализа также имеют существенный практический и научный интерес. R. Dhital и соавт. проанализировали данные 12 клинических исследований, включающих 5218 пациентов, и пришли к выводу, что пациенты с благоприятным исходом ИИ имели более высокий уровень свободного Т3, при этом наличие субклинического гипотиреоза также было ассоциировано с более высокими шансами благоприятного исхода [76]. Существует несколько гипотез для объяснения выявленного противоречия. Вероятно, Т3 обладает независимым влиянием на исход ИИ благодаря нейропротекторным эффектам, при этом наличие субклинического гипотиреоза способствует ишемическому прекондиционированию и развитию коллатерального кровоснабжения [72].

Несмотря на данные экспериментальных исследований, подтверждающих способность ТГ улучшать исходы ишемии мозга, клинические исследования эффективности такого подхода в контексте ИИ не проводились. Тем не менее в последние годы опубликованы исследования фазы

I/II применения синтетического аналога Т3 (лиотиронина) при других заболеваниях, связанных с процессами ишемии. В ходе исследования ThyRepair пациентам с острым инфарктом миокарда после коронарного стентирования вводился лиотиронин болюсно в дозе 0,8 мкг/кг с дальнейшей продлённой инфузией 0,113 мкг/кг/ч в течение 48 ч [77]. Через 6 мес пациенты, получавшие лиотиронин, имели более высокие показатели фракции выброса левого желудочка по данным МРТ сердца по сравнению с группой контроля (53,6% против 48,6%).

Большинство накопленных данных касаются применения аналогов Т3 в лечении инфаркта миокарда, к настоящему времени опубликовано лишь одно исследование возможности применения синтетического аналога Т3 в терапии неврологических заболеваний. В 2020 г. были представлены результаты исследования фазы I, подтверждающие безопасность применения лиотиронина у пациентов с рассеянным склерозом с целью стимуляции ремиелинизации зрительных трактов [78].

В целом, исследования последних лет и их метаанализы демонстрируют ассоциацию низкого уровня Т3 и неблагоприятного функционального исхода ИИ. До сих пор отсутствуют данные об опыте применения синтетических аналогов Т3 у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, однако накоплены сведения о безопасности и потенциальной эффективности аналогов Т3 у больных с острым инфарктом миокарда. Учитывая патофизиологические параллели между инфарктом миокарда и ИИ, в определённой степени данные, полученные в клинических исследованиях применения аналогов Т3 в лечении кардиальной патологии, могут быть транслированы и на пациентов с ИИ. Данные многочисленных фундаментальных и обсервационных клинических исследований, а также относительно высокий профиль безопасности аналогов Т3 являются основанием для инициации пилотных исследований возможности применения синтетических аналогов Т3 для улучшения исходов ИИ.

## Заключение

Анализ данных литературы позволил идентифицировать широкий спектр механизмов воздействия ТГ на ЦНС, начиная от их влияния на процессы морфогенеза и дифференцировки нервных структур и заканчивая защитой от ишемического и реперфузионного повреждения. Молекулярная основа действия ТГ представлена обилием геномных и негеномных механизмов, направленных на регуляцию работы митохондрий, нейро- и ангиогенез, аксональный транспорт и поддержание цитоскелета, влияние на ионные каналы, активацию и экспрессию специфических белков. Эффекты ТГ в ЦНС могут быть систематизированы по следующим кластерам: влияние на метаболизм в нейронах и глии, модуляцию апоптоза, нейропластичность и ангиогенез, воздействие на гемостаз, локальный и системный иммунный ответ.

Вместе с тем некоторые экспериментальные и клинические исследования демонстрируют противоречивые данные о влиянии ТГ на тяжесть острого ИИ. Вероятно, это связано с разнонаправленными биологическими эффектами Т4, Т3 и тиронаминов в острой фазе ишемии. Анализ доклинических данных позволяет выделить Т3 и тиронамины как более перспективные мишени для терапевтического

воздействия с целью улучшения функциональных исходов ИИ. При этом высокий уровень Т4 обладает неблагоприятными эффектами в острой стадии ишемии мозга, вероятно, вследствие его способности ускорять основной обмен и увеличивать продукцию активных форм кислорода.

Обсервационные исследования последних лет и их метаанализы убедительно демонстрируют влияние уровня Т3 на функциональный исход ИИ, что согласуется с результатами экспериментальных исследований. В сочетании с определёнными успехами в применении синтетических аналогов

Т3 для улучшения исходов инфаркта миокарда возникают существенные предпосылки к изучению возможности их применения при ИИ. Дейодированные формы ТГ, такие как тиронамины, могут представлять собой новый класс нейропротекторов, действующих как локально в зоне ишемии, так и на весь мозг, являясь церебральными цитопротекторами. Представляются необходимыми дальнейшие экспериментальные исследования, а также инициация пилотных исследований по изучению возможности применения аналогов Т3 для улучшения функционального исхода ИИ.

## Список источников / References

1. Feigin V.L., Nguyen G., Cercy K. et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379(25): 2429–2437. doi: 10.1056/nejmoa1804492
2. Kassebaum N.J., Arora M., Barber R.M. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388(10053): 1603–1658. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X
3. Nogueira R.G., Tsivgoulis G. Large vessel occlusion strokes after the DIRECT-MT and SKIP trials: is the alteplase syringe half empty or half full? *Stroke.* 2020; 51(10): 3182–3186. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030796
4. Яхно Н.Н., Ткачева О.Н., Гаврилова С.И. и др. Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2022; (1): 6–16.
5. Yakhno N.N., Tkacheva O.N., Gavrilova S.I. et al. Comprehensive interdisciplinary and interdepartmental program for prevention, early detection, diagnosis and treatment of cognitive disorders in older and senile people. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2022; (1): 6–16. (In Russ.) doi: 10.37586/2686-8636-1-2022-6-16
6. Prezioso G., Giannini C., Chiarelli F. Effect of thyroid hormones on neurons and neurodevelopment. *Horm. Res. Paediatr.* 2018; 90(2): 73–81. doi: 10.1159/000492129
7. Bradley D.J., Towle H.C., Young W.S. Spatial and temporal expression of alpha- and beta-thyroid hormone receptor mRNAs, including the beta 2-subtype, in the developing mammalian nervous system. *J. Neurosci.* 1992; 12(6): 2288–2302. doi: 10.1523/JNEUROSCI.12-06-02288.1992
8. Wassner A.J., Brown R.S. Congenital hypothyroidism: recent advances. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015; 22(5): 407–412. doi: 10.1097/MED.000000000000181
9. Van Trotsenburg P., Stoupa A., Léger J. et al. Congenital hypothyroidism: a 2020–2021 Consensus Guidelines Update – An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid.* 2021; 31(3): 387–419. doi: 10.1089/THY.2020.0333
10. Di Liegro I. Thyroid hormones and the central nervous system of mammals (Review). *Mol. Med. Rep.* 2008; 1(3): 279–295. doi: 10.3892/mmr.1.3.279
11. Wahlström G.M., Sjöberg M., Andersson M. et al. Binding characteristics of the thyroid hormone receptor homo- and heterodimers to consensus AGGTCA repeat motifs. *Mol. Endocrinol.* 1992; 6(7): 1013–1022. doi: 10.1210/MEND.6.7.1324417
12. Jepsen K., Hermanson O., Onami T.M. et al. Combinatorial roles of the nuclear receptor corepressor in transcription and development. *Cell.* 2000; 102(6): 753–763. doi: 10.1016/S0092-8674(00)00064-7
13. Chatonnet F., Flamant F., Morte B. A temporary compendium of thyroid hormone target genes in brain. *Biochim. Biophys. Acta — Gene Regul. Mech.* 2015; 1849(2): 122–129. doi: 10.1016/J.BBAGRM.2014.05.023
14. Bernal J. Thyroid hormone regulated genes in cerebral cortex development. *J. Endocrinol.* 2017; 232(2): R83–R97. doi: 10.1530/JOE-16-0424
15. Anderson G.W., Mariash C.N. Molecular aspects of thyroid hormone-regulated behavior. *Horm. Brain Behav.* 2017; 3: 111–129. doi: 10.1016/B978-0-12-803592-4.00048-1
16. Talhada D., Santos C.R.A., Gonçalves I., Ruscher K. Thyroid hormones in the brain and their impact in recovery mechanisms after stroke. *Front. Neurol.* 2019; 10(OCT): 1103. doi: 0.3389/FNEUR.2019.01103/BIBTEX
17. Yonkers M.A., Ribera A.B. Sensory neuron sodium current requires nongenomic actions of thyroid hormone during development. *J. Neurophysiol.* 2008; 100(5): 2719–2725. doi: 10.1152/jn.90801.2008
18. Davis P.J., Mousa S.A., Lin H.Y. Nongenomic actions of thyroid hormone: The integrin component. *Physiol. Rev.* 2021; 101(1): 319–352. doi: 10.1152/PHYSREV.00038.2019/ASSET/IMAGES/LARGE/AJ-PREV200003F010.JPEG
19. Martin J.V., Williams D.B., Fitzgerald R.M. et al. Thyroid hormonal modulation of the binding and activity of the GABAA receptor complex of brain. *Neuroscience.* 1996; 73(3): 705–713. doi: 10.1016/0306-4522(96)00052-8
20. Cao J., Pan J., Lin H.Y. et al. L-thyroxine attenuates pyramidal neuron excitability in rat acute prefrontal cortex slices. *Immunol. Endocr. Metab. Agents Med. Chem.* 2012; 11(3): 152–156. doi: 10.2174/187152211796642828
21. Liu B., Wang Z., Lin L. et al. Brain GABA+ changes in primary hypothyroidism patients before and after levothyroxine treatment: A longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *NeuroImage Clin.* 2020; 28: 102473. doi: 10.1016/J.NICL.2020.102473
22. Wajner S.M., Maia A.L. New insights toward the acute non-thyroidal illness syndrome. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2012; 3(JAN): 1–7. doi: 10.3389/fendo.2012.00008
23. Lin H.Y., Tang H.Y., Davis F.B. et al. Nongenomic regulation by thyroid hormone of plasma membrane ion and small molecule pumps. *Discov. Med.* 2012; 14(76): 199–206.
24. Mancini A., Di Segni C., Raimondo S. et al. Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:6757154. doi: 10.1155/2016/6757154
25. Araujo A.S.R., Seibel F.E.R., Oliveira U.O. et al. Thyroid hormone-induced haemoglobin changes and antioxidant enzymes response in erythrocytes. *Cell Biochem. Funct.* 2011; 29(5): 408–413. doi: 10.1002/cbf.1765
26. Villanueva I., Alva-Sánchez C., Pacheco-Rosado J. The role of thyroid hormones as inductors of oxidative stress and neurodegeneration. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2013; 2013: 218145. doi: 10.1155/2013/218145
27. Glombik K., Detka J., Kurek A., Budziszewska B. Impaired brain energy metabolism: involvement in depression and hypothyroidism. *Front. Neurosci.* 2020; 14: 1239. doi: 10.3389/FNINS.2020.586939/BIBTEX
28. Bauer M., Silverman D.H.S., Schlagenhauf F. et al. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(8): 2922–2929. doi: 10.1210/JC.2008-2235
29. Sundaram S.M., Marx R., Lesslich H.M., Dietzel I.D. Deficiency of thyroid hormone reduces voltage-gated Na<sup>+</sup> currents as well as expression of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in the mouse hippocampus. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(8): 4133. doi: 10.3390/IJMS23084133
30. Baghcheghi Y., Salmani H., Beheshti F., Hosseini M. Contribution of brain tissue oxidative damage in hypothyroidism-associated learning and memory impairments. *Adv. Biomed. Res.* 2017; 6(1): 59. doi: 10.4103/2277-9175.206699
31. Forini F., Nicolini G., Kusmic C. et al. Integrative analysis of differentially expressed genes and miRNAs predicts complex T3-mediated protective circuits in a rat model of cardiac ischemia reperfusion. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 1–16. doi: 10.1038/s41598-018-32237-0
32. Singh R., Upadhyay G., Godbole M.M. Hypothyroidism alters mitochondrial morphology and induces release of apoptogenic proteins during rat cerebellar development. *J. Endocrinol.* 2003; 176(3): 321–329. doi: 10.1677/JOE.0.1760321

32. Zhuravliova E., Barbakadze T., Jojua N. et al. Synaptic and non-synaptic mitochondria in hippocampus of adult rats differ in their sensitivity to hypothyroidism. *Cell Mol. Neurobiol.* 2012; 32(8): 1311–1321. doi: 10.1007/S10571-012-9857-8
33. Vega-Núñez E., Menéndez-Hurtado A., Garesse R. et al. Thyroid hormone-regulated brain mitochondrial genes revealed by differential cDNA cloning. *J. Clin. Invest.* 1995; 96(2): 893–899. doi: 10.1172/JCI118136
34. Lin H.Y., Davis F.B., Luidens M.K. et al. Molecular basis for certain neuroprotective effects of thyroid hormone. *Front. Mol. Neurosci.* 2011; 4: 29. doi: 10.3389/fnmol.2011.00029
35. Sayre N.L., Sifuentes M., Holstein D. et al. Stimulation of astrocyte fatty acid oxidation by thyroid hormone is protective against ischemic stroke-induced damage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017; 37(2): 514–527. doi: 10.1177/0271678X16629153
36. Sadana P., Coughlin L., Burke J. et al. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke: possible association with AQP4 modulation. *J. Neurol. Sci.* 2015; 354(1–2): 37–45. doi: 10.1016/j.jns.2015.04.042
37. Mendes-de-Aguiar C.B.N., Alchini R., Decker H. et al. Thyroid hormone increases astrocytic glutamate uptake and protects astrocytes and neurons against glutamate toxicity. *J. Neurosci. Res.* 2008; 86(14): 3117–3125. doi: 10.1002/jnr.21755
38. Losi G., Garzon G., Puia G. Nongenomic regulation of glutamatergic neurotransmission in hippocampus by thyroid hormones. *Neuroscience.* 2008; 151(1): 155–163. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.09.064
39. Sun D., Wang W., Wang X. et al. BFGF plays a neuroprotective role by suppressing excessive autophagy and apoptosis after transient global cerebral ischemia in rats. *Cell Death Dis.* 2018; 9(2). doi: 10.1038/s41419-017-0229-7
40. Wu X., Reddy D.S. Integrins as receptor targets for neurological disorders. *Pharmacol. Ther.* 2012; 134(1): 68–81. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.12.008
41. Genovese T., Impellizzeri D., Ahmad A. et al. Post-ischaemic thyroid hormone treatment in a rat model of acute stroke. *Brain Res.* 2013; 1513: 92–102. doi: 10.1016/j.brainres.2013.03.001
42. Li J., Abe K., Milanesi A., Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone protects primary cortical neurons exposed to hypoxia by reducing DNA methylation and apoptosis. *Endocrinology.* 2019; 160(10): 2243–2256. doi: 10.1210/EN.2019-00125
43. Hu F., Knoedler J.R., Denver R.J. A mechanism to enhance cellular responsiveness to hormone action: Krüppel-like factor 9 promotes thyroid hormone receptor- $\beta$  autoinduction during postembryonic brain development. *Endocrinology.* 2016; 157(4): 1683–1693. doi: 10.1210/EN.2015-1980/SUPPL\_FILE/EN-15-1980.PDF
44. Farwell A.P., Dubord-Tomasetti S.A., Pietrzykowski A.Z. et al. Regulation of cerebellar neuronal migration and neurite outgrowth by thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 2005; 154(1): 121–135. doi: 10.1016/j.devbrainres.2004.07.016
45. Oliveira da Silva M.I., Liz M.A. Linking alpha-synuclein to the actin cytoskeleton: consequences to neuronal function. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 787. doi: 10.3389/fcell.2020.00787/BIBTEX
46. Talhada D., Feiteiro J., Costa A.R. et al. Triiodothyronine modulates neuronal plasticity mechanisms to enhance functional outcome after stroke. *Acta Neuropathol. Commun.* 2019; 7(1): 1–18. doi: 10.1186/S40478-019-0866-4/FIGURES/7
47. Bornschein G., Schmidt H. Synaptotagmin ca 2+ sensors and their spatial coupling to presynaptic ca v channels in central cortical synapses. *Front. Mol. Neurosci.* 2019; 11: 494. doi: 10.3389/fnmol.2018.00494/BIBTEX
48. Zhang L., Cooper-Kuhn C.M., Nannmark U. et al. Stimulatory effects of thyroid hormone on brain angiogenesis in vivo and in vitro. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010; 30(2): 323. doi: 10.1038/JCBFM.2009.216
49. Davis F.B., Mousa S.A., O'Connor L. et al. Proangiogenic action of thyroid hormone is fibroblast growth factor-dependent and is initiated at the cell surface. *Circ. Res.* 2004; 94(11): 1500–1506. doi: 10.1161/01.RES.0000130784.90237.4A
50. Elbers L.P.B., Fliers E., Cannegieter S.C. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16(4): 634–645. doi: 10.1111/JTH.13970
51. Hieber M., von Kagenec C., Weiller C., Lambeck J. Thyroid diseases are an underestimated risk factor for cerebral venous sinus thrombosis. *Front. Neurol.* 2020; 11: 1245. doi: 10.3389/FNEUR.2020.561656/BIBTEX
52. Stuijver D.J.F., van Zaane B., Romualdi E. et al. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2012; 108(6): 1077–1088. doi: 10.1160/TH12-07-0496
53. Horacek J., Maly J., Svilius I. et al. Prothrombotic changes due to an increase in thyroid hormone levels. *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 172(5): 537–542. doi: 10.1530/EJE-14-0801
54. Davis P.J., Mousa S.A., Schechter G.P. New interfaces of thyroid hormone actions with blood coagulation and thrombosis. *Clin. Appl. Thromb.* 2018; 24(7): 1014–1019. doi: 10.1177/1076029618774150
55. Pietzner M., Engelmann B., Kacprowski T. et al. Plasma proteome and metabolome characterization of an experimental human thyrotoxicosis model. *BMC Med.* 2017; 15(1): 1–18. doi: 10.1186/S12916-016-0770-8/PEER-REVIEW
56. Shih A., Zhang S., Cao H.J. et al. Disparate effects of thyroid hormone on actions of epidermal growth factor and transforming growth factor- $\alpha$  are mediated by 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase II. *Endocrinology.* 2004; 145(4): 1708–1717. doi: 10.1210/EN.2003-0742
57. Klein J.R. The immune system as a regulator of thyroid hormone activity. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2006; 231(3): 229–236. doi: 10.1177/153537020623100301
58. Marchiori R.C., Pereira L.A.F., Naujorks A.A. et al. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr. Disord.* 2015; 15(1): 1–9. doi: 10.1186/S12902-015-0032-3/FIGURES/1
59. de Castro A.L., Fernandes R.O., Ortiz V.D. et al. Thyroid hormones decrease the proinflammatory TLR4/NF- $\kappa$ B pathway and improve functional parameters of the left ventricle of infarcted rats. *Mol. Cell Endocrinol.* 2018; 461: 132–142. doi: 10.1016/J.MCE.2017.09.003
60. Scanlan T.S., Suchland K.L., Hart M.E. et al. 3-Iodothyronamine is an endogenous and rapid-acting derivative of thyroid hormone. *Nat. Med.* 2004; 10(6): 638–642. doi: 10.1038/nm1051
61. di Leo N., Moscato S., Borso' M. et al. Delivery of thyronamines (TAMs) to the brain: a preliminary study. *Molecules.* 2021; 26(6): 1616. doi: 10.3390/molecules26061616
62. Cöster M., Biebertmann H., Schöneberg T., Stäubert C. Evolutionary conservation of 3-iodothyronamine as an agonist at the trace amine-associated receptor 1. *Eur. Thyroid J.* 2015; 4(1): 9–20. doi: 10.1159/000430839
63. Manni M.E., De Siena G., Saba A. et al. Pharmacological effects of 3-iodothyronamine (TIAM) in mice include facilitation of memory acquisition and retention and reduction of pain threshold. *Br. J. Pharmacol.* 2013; 168(2): 354–362. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02137.x
64. Musilli C., De Siena G., Manni M.E. et al. Histamine mediates behavioural and metabolic effects of 3-iodothyroacetic acid, an endogenous end product of thyroid hormone metabolism. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(14): 3476–3484. doi: 10.1111/bph.12697
65. Doyle K.P., Suchland K.L., Ciesielski T.M.P. et al. Affiliations expand et al. Novel thyroxine derivatives, thyronamine and 3-iodothyronamine, induce transient hypothermia and marked neuroprotection against stroke injury. *Stroke.* 2007; 38(9): 2569–2576. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.480277
66. Филимонов Д.А., Трубникова Н.Н., Белоцерковская М.А. и др. Терморегуляторные эффекты производных трийодтиронина: in vivo исследование и обзор потенциальных нейропротекторных свойств. *Международный неврологический журнал.* 2020; 16(1): 65–71. Filimonov D.A., Trubnikova N.N., Belotserkovskaya M.A. et al. Thermoregulatory effects of triiodothyronine derivatives: in vivo study and review of potential neuroprotective effects. *International Neurological Journal.* 2020; 16(1): 65–71. (In Russ.) doi: 10.22141/2224-0713.16.1.2020.197333
67. You J.S., Kim J.Y., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia for stroke: unique challenges at the bedside. *Front. Neurol.* 2022; 13: 2221. doi: 10.3389/FNEUR.2022.951586/BIBTEX
68. Tozzi F., Rutigliano G., Borso' M. et al. TIAM-TAAR1 signalling protects against OGD-induced synaptic dysfunction in the entorhinal cortex. *Neurobiol. Dis.* 2021; 151: 105271. doi: 10.1016/J.NBD.2021.105271
69. Alevizaki M., Syntou M., Xynos K. et al. Hypothyroidism as a protective factor in acute stroke patients. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2006; 65(3): 369–372. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02606.x
70. Oshinaik O., Ogbera A., Azenabor A. et al. Effect of sub-clinical hypothyroidism on clinical severity in first-ever acute ischemic stroke. *Nig. Q. J. Hosp. Med.* 2015; 25(2): 95–98.
71. Akhondji F.H., Ghorbani A., Soltani A., Meysamie A. Favorable functional outcomes in acute ischemic stroke patients with subclinical hypothyroidism. *Neurology.* 2011; 77(4): 349–354. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182267ba0
72. Baek J.H., Chung P.W., Kim Y.B. et al. Favorable influence of subclinical hypothyroidism on the functional outcomes in stroke patients. *Endocr. J.* 2010; 57(1): 23–29. doi: 10.1507/ENDOCRJ.K09E-206
73. Ambrosius W., Kazmierski R., Gupta V. et al. Low free triiodothyronine levels are related to poor prognosis in acute ischemic stroke. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2011; 119(3): 139–143. doi: 10.1055/S-0030-1267918

74. O'Keefe L.M., Conway S.E., Czap A. et al. Thyroid hormones and functional outcomes after ischemic stroke. *Thyroid Res.* 2015; 8(1): 9.  
doi: 10.1186/s13044-015-0021-7
75. Jiang X., Xing H., Wu J. et al. Prognostic value of thyroid hormones in acute ischemic stroke — a meta analysis. *Sci. Reports.* 2017; 7(1): 1–8.  
doi: 10.1038/s41598-017-16564-2
76. Dhital R., Poudel D.R., Tachamo N. et al. Ischemic stroke and impact of thyroid profile at presentation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017; 26(12): 2926–2934.  
doi: 10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2017.07.015

77. Pantos C.I., Trikas A.G., Pisimisis E.G. et al. Effects of acute triiodothyronine treatment in patients with anterior myocardial infarction undergoing primary angioplasty: evidence from a pilot randomized clinical trial (ThyRepair Study). *Thyroid.* 2022. 32(6): 714–724.  
doi: 10.1089/THY.2021.0596
78. Wooliscroft L., Altowaijri G., Hildebrand A. et al. Phase I randomized trial of liothyronine for remyelination in multiple sclerosis: a dose-ranging study with assessment of reliability of visual outcomes. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020; 41: 102015.  
doi: 10.1016/J.MSARD.2020.102015

## Информация об авторах

**Филимонов Дмитрий Алексеевич** — к.м.н., доцент, зав. отделом экспериментальной хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4542-6860>

**Евтушенко Станислав Константинович** — д.м.н., профессор каф. детской и общей неврологии ФИПО ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5916-7970>

**Федорова Анна Александровна** — к.б.н., с.н.с. отдела экспериментальной хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0937-328X>

**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

**Dmitry A. Filimonov** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Experimental surgery department, V.K. Gusak Institute of Urgent and Reparative Surgery, Donetsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4542-6860>

**Stanislav K. Yevtushenko** — D. Sci. (Med.), Professor, Department of child and general neurology, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5916-7970>

**Anna A. Fedorova** — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Department of experimental surgery, V.K. Gusak Institute of Urgent and Reparative Surgery, Donetsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0937-328X>

**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.

# Нейровоспаление как процесс вторичного повреждения при черепно-мозговой травме

А.Е. Карчевская<sup>1,2,3</sup>, О.В. Паюшина<sup>2</sup>, Е.В. Шарова<sup>1</sup>, Л.Б. Окнина<sup>1</sup>, О.Ю. Титов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

## Аннотация

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из основных причин инвалидизации трудоспособного населения. Энергия удара приводит к механическому повреждению тканей, после чего запускаются вторичные процессы повреждения, выражающиеся в нарушении медиаторного обмена, разрыве гематоэнцефалического барьера, инфильтрации кровью ткани головного мозга, повышенной продукции цитокинов и хемокинов и ряде других процессов. Особую роль отводят микроглии, которая активируется в ответ на удар и в начальные этапы после травмы «защищает» оставшуюся ткань от продуктов некроза и апоптоза. Микроглия после травмы быстро дифференцируется на провоспалительный фенотип M1, который начинает продуцировать цитотоксические для нейронов цитокины — фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкины (ИЛ)-6 и ИЛ-1 $\beta$ , NO, запускающие процесс апоптоза, и фенотип M2, секретирующий ИЛ-4 и ИЛ-13, которые, как предполагают, уменьшают воспаление и улучшают восстановление тканей головного мозга. M2-ответ длится значительно меньше, чем M1, и нарастающая провоспалительная активация ведёт к дальнейшей гибели нейронов. Всё это негативно сказывается на когнитивном и физическом статусе пациентов, перенёвших ЧМТ. В обзоре рассмотрены основные биохимические процессы, которые происходят после ЧМТ, и возможные способы модуляции нейровоспалительного процесса.

**Ключевые слова:** нейровоспаление; черепно-мозговая травма; цитокины; фактор некроза опухоли- $\alpha$ ; интерлейкин; вторичные повреждения; микроглия

**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:** 117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а. ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН». E-mail: karchevskayaae@nsi.ru. Карчевская А.Е.

**Для цитирования:** Карчевская А.Е., Паюшина О.В., Шарова Е.В., Окнина Л.Б., Титов О.Ю. Нейровоспаление как процесс вторичного повреждения при черепно-мозговой травме. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023; 17(1): 55–68.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.7>

Поступила 30.05.2022 / Принята в печать 05.09.2022 / Опубликовано 25.03.2023

## Neuroinflammation as secondary damage in head injury

Anna E. Karchevskaya<sup>1,2,3</sup>, Olga V. Payushina<sup>2</sup>, Elena V. Sharova<sup>1</sup>, Lyubov B. Oknina<sup>1</sup>, Oleg Yu. Titov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow Russia

## Abstract

Head injury is one of the main disability causes among the working-age population. Stroke energy induces mechanical injury of tissues to launch secondary damage, i.e. neurotransmission, blood-brain barrier disruption, blood infiltration of brain tissues, cytokine and chemokine overexpression, and other processes. Activated by the injury, microglia plays a special part to initially 'protect' intact tissues from the products of necrosis and apoptosis. After the injury, microglia rapidly differentiates to phenotypes M1 and M2. Pro-inflammatory phenotype M1 produces neuronal cytotoxic cytokines including tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukins (IL)-6 and IL-1 $\beta$ , and NO that induce apoptosis while phenotype M2 secretes IL-4 and IL-13 that may supposedly reduce inflammation and improve recovery of brain tissues. M2 response lasts much less than M1 response, and increasing pro-inflammatory activation leads to further neuronal death, which affects cognitive and physical status of patients with head injury. The review covers main biochemical processes in the injured brain and possible ways of neuroinflammation modulation.

**Keywords:** neuroinflammation; head injury; cytokines; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; interleukin; secondary damage; microglia



**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:** 117485, Russia, Moscow, Butlerova str., 5a. Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences. E-mail: karchevskayaae@nsi.ru. Karchevskaya A.E.

**For citation:** Karchevskaya A.E., Payushina O.V., Sharova E.V., Oknina L.B., Titov O.Yu. Neuroinflammation as secondary damage in head injury. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(1): 55–68. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.7>

Received 30.05.2022 / Accepted 05.09.2022 / Published 25.03.2023

## Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из основных причин инвалидизации трудоспособного населения. Ежегодно в мире от ЧМТ погибает 1,5 млн человек, а 2,4 млн становятся инвалидами. В России в год около 600 тыс. человек получают ЧМТ. В основном пациенты с ЧМТ — в возрасте до 44 лет, в связи с чем остро встаёт вопрос об их реабилитации [1].

ЧМТ классифицируется в зависимости от кинетической энергии и характера травмы. Выделяют следующие формы ЧМТ: сотрясение головного мозга, ушиб головного мозга (лёгкой, средней, тяжёлой степени), диффузное аксональное повреждение, сдавление мозга, сдавление головы [2–4]. Механический аспект повреждения при ЧМТ сопровождается двумя факторами: повреждением костными осколками мозгового субстрата и механизмом удара-противоудара [2].

Помимо механической травмы в головном мозге происходит каскад вторичных повреждений из-за изменений нейрохимических процессов, активации микроглии, повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и запуска нейровоспалительных процессов [5–7].

Нейровоспаление при ЧМТ является комплексным процессом взаимодействия иммунной и нервной системы, который возникает в ответ на повреждение и может продолжаться в течение длительного периода после травматического события. Механический удар приводит к гибели нейронов, в ответ на которую запускается процесс нейровоспаления как нейропротекторный механизм, который обеспечивает защиту неповреждённой ткани: происходит активация глии, инфильтрация гранулоцитами и лимфоцитами ткани головного мозга, секреция иммунокомпетентными и глиальными клетками про- и противовоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, хемокинов [5, 6].

В дальнейшем чрезмерная экспрессия цитокинов, белков астроглии (например, глиального фибриллярного кислого белка (glial fibrillary acid protein — GFAP)) может негативно сказаться на здоровой ткани, вызывая повреждение митохондриальных белков, нарушая ионный баланс, запуская процессы запрограммированной гибели нейронов, астроглиоз. Сильный провоспалительный ответ увеличивает риск летального исхода у пациентов, а в долгосрочной перспективе приводит к гибели нейронов, что влияет на когнитивные функции и неврологический статус пациента, ухудшает его социальную адаптацию после ЧМТ [5, 6].

В настоящем обзоре будет обсуждаться роль нейровоспалительных процессов как факторов вторичного повреждения головного мозга после ЧМТ.

## Нейровоспаление

### *Повреждение нейронов при ЧМТ*

Повреждение мембран нейронов вследствие механического воздействия на ткани головного мозга приводит к нарушению ионного баланса внутри клеток и во внеклеточном матриксе. По градиенту концентрации из межклеточного матрикса в нейроны происходит приток ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , которые до этого поступили в межклеточное пространство из погибших нейронов. Данный процесс вызывает ускоренное высвобождение глутамата из клеток и приводит к гиперстимуляции NMDA- и AMPA-глутаматных рецепторов. Связывание глутамата с NMDA-рецепторами приводит к дальнейшему притоку ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку и её деполяризации. В ответ на повышенное содержание ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в нейроне активируются мембранные насосы  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы, работа которых направлена на восстановление ионного баланса. Это приводит к истощению запасов глюкозы и переходу на анаэробный путь гликолиза, вследствие чего происходит накопление лактата, что может вызвать ацидоз и отёк [5, 8–10].

Глутамат-опосредованный приток  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к высвобождению арахидоновой кислоты из глицерофосфолипидов мембраны нейронов. Данный процесс обеспечивается фосфолипазами A2 и C, диацилглицероллипазой. Далее арахидоновая кислота окисляется циклооксигеназами и липоксигеназами, что приводит к образованию простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, активных форм кислорода. Повышенная продукция эйкозаноидов вызывает вазоконстрикцию сосудов головного мозга и тромбообразование, что несёт повышенный риск развития ишемии тканей мозга [5].

Помимо истощения энергетических запасов клетки, приток ионов  $\text{Ca}^{2+}$  активирует кальпаин —  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимую кальпаиновую систему внутриклеточных протеаз — вследствие чего запускается процесс деградации цитоскелетных и мембранных белков, происходит нарушение аксонального транспорта белков типа  $\beta$ -амилоида, фосфорилированного тау. В результате данные белки накапливаются в тканях головного мозга, что способствует развитию дегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера). Нарушение целостности нервных клеток приводит к их гибели [5, 9, 11].

Из-за изменений во внутреннем составе среды клетки каспаз — протеолитических ферментов, играющих важную

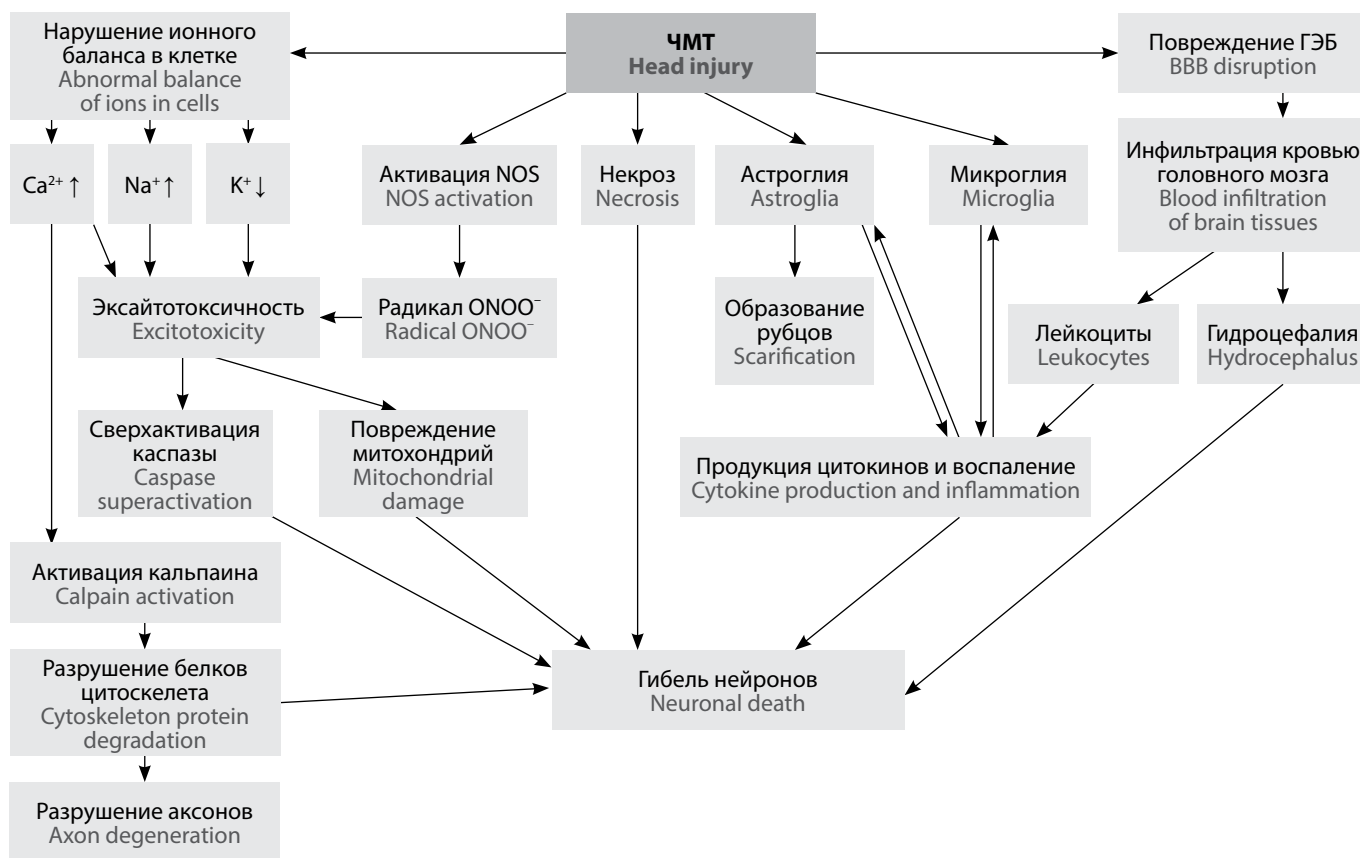


Рис. 1. Вызванные ЧМТ повреждения и изменения процессов в головном мозге.

Fig. 1. Brain damage and physiological changes associated with head injury.

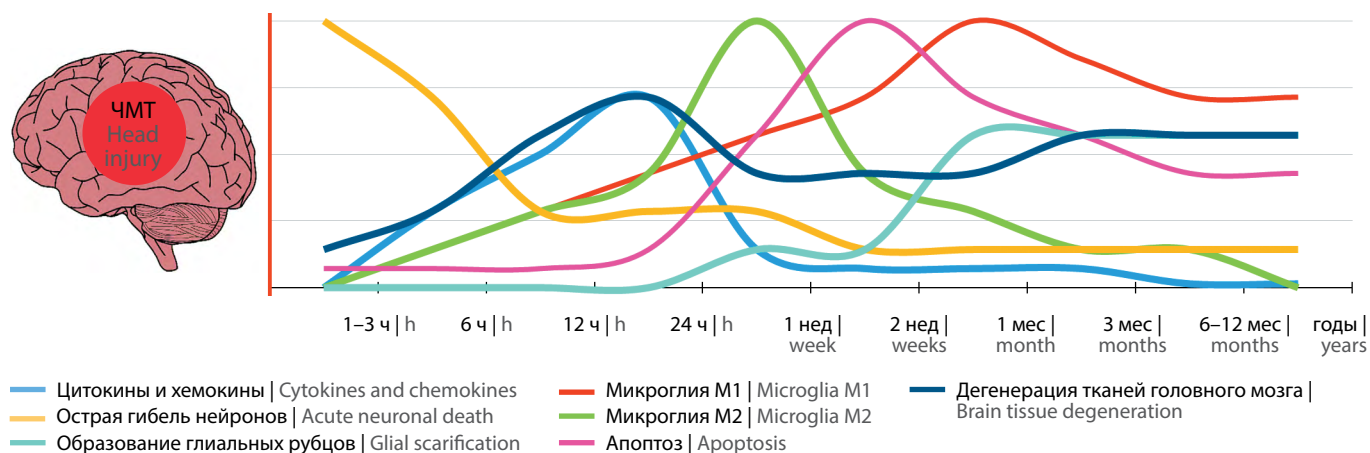


Рис. 2. Во время механического повреждения головного мозга происходит острая гибель нейронов, повреждение тканей головного мозга, разрыв ГЭБ. После этого нейтрофилы мигрируют в ткани головного мозга. Микроглия, астроглия и лейкоциты начинают продуцировать цитокины и хемокины. Микроглия дифференцируется в два подкласса, провоспалительный ответ M1 более длительный, чем противовоспалительный, и сохраняется довольно долгое время после травмы. Астроциты приводят к образованию глиальных рубцов. Повышенный уровень цитокинов, накопление продуктов распада нейронов, нарушения нейрохимических процессов запускают каскад проапоптотических реакций. Рисунок выполнен на основе данных литературы [5, 16, 22].

Fig. 2. Mechanical brain injury causes acute neuronal death, brain tissue damage, and blood-brain barrier (BBB) disruption followed by neutrophil migration to the brain tissues. Then microglia, astroglia, and leukocytes start producing cytokines and chemokines. Microglia differentiates into two subtypes, M1 and M2, and an M1 pro-inflammatory response lasts longer than an anti-inflammatory one. Astrocytes induce glial scarification. Elevated cytokine levels, accumulation of neural collapse products, and neurochemical abnormalities launch pro-apoptotic cascade. The figure is literature-based [5, 16, 22].

роль в запрограммированной гибели клеток, — переходят в активное состояние и запускают процесс гибели нейронов по пути апоптоза [12].

Повышенное накопление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях приводит к запуску механизмов апоптоза из-за активации проапоптотических белков семейства Bcl-2 (Bax и BН3-only), которые локализованы на внешней митохондриальной мембране [5, 13].

Ещё одним механизмом повреждения нейронов является повышение активности синтаз оксида азота (NOS). Выделяют несколько видов NOS: нейрональный (nNOS), индуцируемый (iNOS) и эндотелиальный (eNOS). Из-за повышенной активности NOS происходит избыточное накопление NO. NO в свою очередь вступает в реакцию с  $\text{O}_2$  и образует пероксинитрит  $\text{ONOO}^-$ , который является высокотоксичным для нейрональных белков, липидов и нуклеиновых кислот [5, 14–16].

Таким образом, первичное повреждение тканей головного мозга вызывает механическое повреждение клеток, их гибель, что приводит к нарушению ионного баланса, неконтролируемому потоку ионов из межклеточного матрикса в клетки. Нарушение ионного баланса и неконтролируемый выброс нейротрансмиттеров вызывает эксайтотоксичность и запускает процессы запрограммированной гибели нейронов.

На рис. 1 и 2 представлены основные процессы после ЧМТ и их примерное распределение во времени.

### *Роль глии в нейровоспалении*

Микроглия — клетки-макрофаги центральной нервной системы (ЦНС) — участвует в различных гомеостатических функциях ЦНС и первой реагирует на любое повреждение в паренхиме головного мозга. Обычно микроглия находится в спокойном состоянии, которое характеризуется наличием мелких клеточных тел и сильно разветвлённых отростков. Функции микроглии в нормальном состоянии головного мозга заключаются в устранении накопленных продуктов метаболизма путём фагоцитоза. Согласно данным литературы, микроглия играет большую роль в синаптической пластичности и процессах обучения посредством регуляции процесса гибели клеток, перестройки синаптических связей и нейрогенеза. Активность микроглии в нормальном физиологическом состоянии головного мозга регулируется «иммуносупрессивным потенциалом» ЦНС. В здоровом мозге нейроны экспрессируют ряд иммуносупрессивных белков (например, фракталкин), которые действуют как «off»-сигналы и при взаимодействии со специфическими рецепторами микроглии поддерживают её в «неактивированном» состоянии. Помимо этого нейроны, астроциты и сама микроглия экспрессируют провоспалительные цитокины, простагландины, которые поддерживают нормальное состояние микроглии [7].

Активация микроглии опосредована большим количеством цитоплазматических рецепторов (например, к интерферону (ИФН)- $\gamma$  или ядерным белкам), которые позволяют реагировать на широкий спектр экзогенных факторов повреждения или изменения состояния в головном мозге. При ЧМТ микроглия из неактивного состояния превращается в амёбодную, практически неотличимую от цирку-

лирующих макрофагов. В активном состоянии микроглия начинает секретировать провоспалительные цитокины и свободные радикалы, которые являются цитотоксическими для нейронов и приводят к их повреждению [6]. После ЧМТ активированная микроглия быстро мигрирует в зону повреждения, создаёт барьер между повреждённой и здоровой тканями и фагоцитирует повреждённые ткани. Экспрессия генов микроглии, связанных с нейропротекцией, повышается с возрастом.

Выделяют по меньшей мере два фенотипа активированной микроглии: провоспалительный M1 и противовоспалительный M2. Активация по типу M1 происходит в ответ на бактериальные липополисахариды (в экспериментальных условиях), Th1-цитокины или ИФН- $\gamma$  и сопровождается секрецией микроглиальными клетками фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ)-12, -6, -1 $\beta$ , NO, хемокинов CCL2, CXCL9, CXCL10. Вначале микроглия фенотипа M1 защищает оставшиеся нейроны от дальнейшего разрушения, однако чрезмерная активация нарушает такие процессы, как олигодендрогенез, созревание олигодендроцитов и их выживаемость за счёт секреции ФНО- $\alpha$ , увеличивает нейротоксичность из-за секретируемых провоспалительных факторов, что в дальнейшем запускает процессы нейродегенерации, опосредованные микроглией.

M2-микроглия секретирует противовоспалительные цитокины ИЛ-4, ИЛ-13, которые, как предполагают, уменьшают воспаление и улучшают восстановление тканей [10, 11, 17–20]. Однако активация микроглии по типу M2, в отличие от M1, носит кратковременный характер. Так, в экспериментах на крысах было показано, что после контролируемого кортикального воздействия отмечается M2-подобная активация, достигающая максимума через 5 дней после воздействия и впоследствии сменяющаяся сдвигом в сторону M1, что может указывать на негативную провоспалительную роль микроглии в отдалённые периоды после травмы [5, 6, 21, 22].

При изучении образцов аутопсии у пациентов, переживших ЧМТ, в период больше 1 года после травмы (в некоторых случаях спустя 18 лет) выявлено значительное увеличение объёма амёбодной микроглии в подкорковых участках белого вещества по сравнению с контрольной группой (без травмы) [22], что свидетельствовало о повышенной провоспалительной активности микроглии в тканях головного мозга, т.к. ответ противовоспалительного типа микроглии длится более короткий период. Активированная микроглия наблюдалась в 28% случаев аутопсии и была связана с истончением мозолистого тела. Одно из возможных объяснений, согласно С. Smith и соавт., может заключаться в том, что после ЧМТ повреждение аксонов может продолжаться в течение многих месяцев после первичного повреждения из-за метаболических нарушений [21, 23]. Эти результаты подтверждаются исследованиями позитронно-эмиссионной томографии при помощи лигандов 1-го [ $^{11}\text{C}$ ]R-ПК11195 и 2-го [ $^{11}\text{C}$ ]DPA-713 поколений транслокаторного белка (translocator protein — TSPO), которые, как считается, связываются с активированной микроглией. В условиях экспериментальной ЧМТ у животных отмечалось повышение экспрессии TSPO, что связывали с активацией микроглии при нейровоспалении и глиозе [22, 24]. В клинических исследованиях показано, что диффузное связывание лиганда TSPO [ $^{11}\text{C}$ ]R-ПК11195 было обнаружено у взрослых с травмой средней и тяжёлой степени спустя

17 лет после травмы в областях, удалённых от травмы, включая таламус, скорлупу и затылочную кору [20]. В норме экспрессия TSPO в тканях здорового головного мозга низкая, и связывания лиганда не происходит [22, 24].

Астроциты в головном мозге представлены несколькими популяциями: фибриллярные и протоплазматические. Первые расположены преимущественно в белом веществе головного мозга, вторые — в сером.

Основные функции астроглии в норме:

- обеспечение энергией нейронов, в частности лактатом с помощью процесса анаэробного гликолиза;
- синаптогенез;
- транспорт нейротрансмиттеров и передача сигнала;
- поддержание ионного баланса;
- образование ГЭБ.

При повреждении астроциты реагируют на гибель нейронов путём активации экспрессии генов, обеспечивающих повышение выживаемости оставшихся нейронов, а также их регенерацию — в частности, белков теплового шока и цитокинов. Они начинают в большом количестве синтезировать аполипопротеин E, необходимый для регенерации аксонов и синапсов. Ген *APOE* имеет три аллеля (*APOE* ε2, *APOE* ε3 и *APOE* ε4). *APOE* ε3 является наиболее распространённым среди населения, аллель *APOE* ε4 связывают с повышенной восприимчивостью к болезни Альцгеймера [9]. Астроциты также начинают секретировать провоспалительные цитокины (например, ФНО-α), которые запускают каскад гибели нейронов [22].

Функцию защиты нейронов в нормальном и патологическом состоянии головного мозга выполняют нейротрофический фактор головного мозга и цилиарный нейротрофический фактор, также секретируемые астроцитами [5, 9, 23]. Помимо синтеза белка и нейротрофических факторов астроглия играет центральную роль в активации глиоза и формировании глиальных рубцов, которые могут играть как позитивную, так и негативную роль в развитии патологического процесса при ЧМТ. С одной стороны, рубец изолирует повреждённую ткань от здоровой, с другой, препятствует росту аксонов и регенерации синаптических связей [25].

Таким образом, микроглия и астроглия играют положительную и отрицательную роли при ЧМТ. В начале они ограничивают повреждённую ткань от здоровой, повышают выживаемость нейронов и способствуют нейрогенезу и синаптогенезу, однако в дальнейшем чрезмерная активность микроглии и астроглии приводит к формированию глиальных рубцов, повышенной экспрессии цитокинов и хемокинов, которые, связываясь с рецепторами нейронов, запускают процесс запрограммированной гибели клеток.

### **Повреждение гематоэнцефалического барьера**

В физиологических условиях ГЭБ представляет собой жёсткий барьер между сосудами и тканью головного мозга, который опосредует транспортировку компонентов крови и молекул в мозг. При нарушении ГЭБ происходит инфильтрация мозговой ткани нейтрофилами, которые мигрируют в ответ на секретируемые глий хемокины — ИЛ-8/СХСЛ8 и ССЛ2 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1). Миграция нейтрофилов в зону повреждения способствует

дальнейшему повреждению ГЭБ за счёт продукции ими металлопротеиназы, протеаз и ФНО-α [6, 26]. Лимфоциты, особенно Т-, а не В-лимфоциты, также принимают участие в нейровоспалении, продуцируя активные формы кислорода и провоспалительные цитокины (например, ИЛ-12, ИФН-γ) [6]. Помимо усиления нейровоспалительного процесса, проникновение крови в ликвор способствует возникновению гидроцефалии. Эритроциты, проходя через слой арахноидальной оболочки, разрывают десмосомы между клетками, нарушают целостность коллагено-волоконистого слоя и в некоторых случаях скапливаются в промежутках между клетками внутреннего аранхноэндотелиального и наружного слоёв, что приводит к нарушению оттока ликвора в субдуральное пространство и дальнейшему развитию травматической гидроцефалии [27–34].

Распад тромбоцитов и высвобождение из них нейромедиатора серотонина вызывает спазм целого ряда артериальных разветвлений в головном мозге [28]. Продукты распада элементов крови в субарахноидальном пространстве приводят к развитию хронического асептического лептоменингита и спаечного процесса. Белок пероксиредоксин, который в большом количестве содержится в эритроцитах, запускает дальнейший каскад воспалительных реакций и апоптоз нейронов при помощи NF-κB, что способствует дальнейшему развитию воспаления и гидроцефалии [17, 32–37].

Из-за нарушения целостности ГЭБ в кровяное русло попадают продукты метаболизма головного мозга, в связи с чем отмечается повышение аутоантител к рецепторам глутамата, развивается аутоиммунный процесс [14, 15, 38].

Таким образом, первичное повреждение ГЭБ вследствие ЧМТ усиливается комплексом реакций воспаления и развитием осложнений: миграцией нейтрофилов в зону поражения, секрецией ими протеаз, распадом элементов крови в субарахноидальном пространстве с высвобождением серотонина, пероксиредоксина и других веществ, что приводит к нарушению оттока ликвора в субарахноидальное пространство и способствует развитию отёка головного мозга.

### **Роль цитокинов и хемокинов в нейровоспалении**

Цитокины — это сигнальные молекулы, модулирующие активность клеточного и гуморального иммунитета. Они синтезируются большим количеством клеток, но в ЦНС их секретируют астроциты и микроглия. Цитокины оказывают как провоспалительное, так и противовоспалительное действия [39, 40].

Рассмотрим основные провоспалительные цитокины.

ИЛ-1 секретируется преимущественно макрофагами/микроглией, но в его секреции также принимают участие астроциты. ИЛ-1 оказывает сильное провоспалительное действие путём связывания с рецептором ИЛ-1 типа I (ИЛ-1R) и является эндогенным пирогеном [39, 41].

ИЛ-1β играет особую роль в запуске воспалительного каскада, индуцированного ЧМТ. Этот цитокин оказывает нейротоксический эффект, увеличивая выработку и высвобождение NOS, свободных радикалов кислорода и возбуждающих аминокислот [42]. При этом высвобождение ИЛ-1β и ИЛ-18 опосредуется инфламасомами, многобелковым комплексом, отвечающим за активацию воспа-

лительного ответа (NLRP3). NLRP3 принимает активное участие в продукции ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, и было показано, что ингибирование NLRP3 приводит к общему снижению повреждения тканей и интенсивности воспаления [12, 43, 44].

ИЛ-6 вырабатывается макрофагами/микроглией, астроцитами и нейронами и оказывает провоспалительное действие. Повышенная экспрессия ИЛ-6 приводит к миграции Т-лимфоцитов и моноцитов в зону повреждения. Уровень ИЛ-6 после ЧМТ резко повышается и в зависимости от концентрации может оказывать как нейротоксический, так и нейропротективный эффекты [12, 39, 45–47]. Повышенные уровни ИЛ-6 в сыворотке крови часто регистрировались у пациентов с неблагоприятным исходом [41, 48–50].

ИЛ-12 синтезируется микроглией и макрофагами и оказывает провоспалительное действие, включая повышенную выработку других провоспалительных цитокинов и пролиферацию цитотоксических лимфоцитов. ИЛ-12 играет ключевую роль в дифференцировке Т-клеток от Th0 к подмножеству Th1, которые секретируют провоспалительные цитокины ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2. ИЛ-12 также усиливает выработку ИФН- $\gamma$  Th1-клетками, что может привести к неконтролируемому воспалению, «цитокиновому шторму» [39, 51].

ФНО — мощный провоспалительный цитокин, синтезируемый микроглией и астроцитами, который влияет на гибель нейронов, запуская процесс апоптоза. При этом было показано, что у мышей после очаговой ЧМТ с нокаутом рецепторов ФНО- $\alpha$  увеличивается смертность и ухудшается восстановление, что говорит о его двойственной роли в нейровоспалении. После ЧМТ отмечается увеличение уровня ФНО в ликворе и сыворотке крови пациентов, выявляется связь между повышенным уровнем ФНО- $\alpha$  и неблагоприятными нейропсихиатрическими исходами у пациентов [41].

Основным противовоспалительным цитокином является ИЛ-10. Он вырабатывается макрофагами и микроглией и относится в первую очередь к противовоспалительным цитокинам, оказывающим мощное ингибирующее действие на пролиферацию Т-клеток и продукцию глией нескольких провоспалительных медиаторов: ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , колоннестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов, ИЛ-6, -8, -12 и -18 [41, 52, 53]. ИЛ-10 влияет на множество сигнальных путей, например JAK-STAT, митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК) или NF- $\kappa$ B. ИЛ-10 запускает путь JAK-STAT, который повышает выживаемость клеток, а также стимулирует их деление и блокирует МАРК и NF- $\kappa$ B, играющие важную роль в процессах запрограммированной гибели клеток, и тем самым снижает секрецию ИФН- $\gamma$  и  $\alpha$  [54].

При этом ИЛ-10 может оказывать и провоспалительный эффект, повышая выработку ИФН- $\gamma$  Т- или NK-клетками в очагах воспаления [55]. Уровень ИЛ-10 при длительном воспалении в спинномозговой жидкости постепенно снижается [46, 56].

Хемокины представляют собой группу белков, «привлекающих» иммунные клетки в зону воспаления. Они подразделяются на четыре класса в зависимости от положения ключевых остатков цистеина: С, СС, СХС и СХЗС. Хемокины включают CCL2/MCP-1, CXCL12/SDF-1 $\alpha$ , CX3CL1/фракталин, CXCL10/IP10, CCL3/MIP-1 $\alpha$  и CCL5/RANTES.

Они оказывают своё действие как через специфические, так и через общие рецепторы, связанные с G-белком, экспрессируемые на клетках микроглии, астроцитах и нейронах [5, 57].

ИЛ-8/CXCL8/CCL2 (моноцитарный хемоаттрактантный белок) секретируется глиальными клетками, макрофагами и эндотелиальными клетками и оказывает провоспалительное действие. ИЛ-8 высвобождается из астроцитов в ответ на другие цитокины, включая ИЛ-1 $\beta$  и ФНО, и резко повышается в ликворе и сыворотке крови пациентов при ЧМТ [39, 41, 58, 59].

CCL5/(Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted — RANTES), цитокинрегулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-лимфоцитами, представляет собой С-С  $\beta$ -хемокин, является селективным хемоаттрактантом, вызывающим миграцию лейкоцитов в зону воспаления (лимфоцитов, эозинофилов, Т-клеток, NK-клеток, базофилов), а также тучных клеток, в очаги воспаления при ЧМТ [13]. RANTES стимулирует Т-клетки, приводя к высвобождению ими провоспалительных цитокинов ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$  и апоптозу [60].

#### **Диагностика ЧМТ и нейровоспаления при помощи биомаркеров**

Диагностика ЧМТ возможна при помощи методов нейровизуализации: компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга. Для оценки гликолиза, отложения бета-амилоида и тау-белка у пациентов с ЧМТ также используется позитронно-эмиссионная томография. Помимо методов нейровизуализации возможно использование косвенных методов оценки тяжести травмы, а именно биомаркеров, которые позволяют отслеживать динамику состояния пациента и прогнозировать исход. При диагностике ЧМТ используются следующие показатели, регистрируемые в крови пациентов [11]: белок S-100, GFAP; нейрон-специфическая енолаза (neuron-specific enolase —NSE); белок С-tau,  $\alpha$ -II-спектрин, уровень каспазы-3; эндотелин-1, фактор роста эндотелия (VEGF) [13, 15, 38, 46, 61–67].

#### **Маркеры глиального происхождения**

Белок S-100, особенно изоформа S100B, в ЦНС содержится в астроцитах и шванновских клетках. В составе белков содержится большое количество дикарбоновых аминокислот (аспарагиновой и глутаминовой), они принадлежат к семейству Ca<sup>2+</sup>-связывающих белков. S-100 $\beta$  играет важную роль в регуляции процессов возникновения и передачи нервного импульса, фосфорилировании белков, роста клеток, а также процессов апоптоза [15, 38, 46, 62–65]. При повреждении глиальных клеток при травме ЦНС S-100 $\beta$  попадает в сыворотку крови, что является надёжным маркером генерализованного повреждения нервной ткани, а не изолированного повреждения глии. В ходе клинических исследований с применением компьютерной томографии выявлена положительная связь между объёмом патологических изменений на снимке и уровнем S100 $\beta$  в сыворотке крови у пациентов [65].

GFAP — это мономерный белок, главная составляющая цитоскелета клеток астроглии. GFAP высвобождается во внеклеточное пространство при нарушении целостности



глиальных клеток и высокоспецифичен для ЦНС. GFAP и убиквитин-С-концевая гидролаза часто используются в паре при определении повреждения головного мозга и позволяют с высокой точностью отличить пациентов с внутричерепными поражениями на КТ от пациентов без таких [15, 62, 65].

### **Маркеры нейронального происхождения**

NSE является гликолитическим ферментом цитоплазмы нейронов головного мозга, нейроэндокринных клеток и периферической нервной ткани. NSE существует в виде димеров, в состав которых могут входить субъединицы  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . Для головного мозга специфичной изоформой являются  $\alpha$ - $\gamma$ ,  $\gamma$ - $\gamma$ . Определение уровня NSE в сыворотке крови пациентов позволяет оценить степень выраженности повреждений нейронов и нарушения проницаемости ГЭБ при ЧМТ [61, 65, 66].

Белок С-tau (С — cleaved: расщеплённый) представляет собой фрагмент расщепленного с помощью ферментов белка MAP-tau (microtubule-associated protein tau). MAP-tau является структурным компонентом цитоскелета аксонов и принимает участие в формировании пучков микротрубочек. У пациентов с ЧМТ и диффузным аксональным повреждением уровень белка С-tau в сыворотке крови и ЦСЖ возрастает в 40 000 раз, что свидетельствует о повреждении нейронов [38, 65].

Альфа II-спектрин — белок цитоскелета, расположенный в аксонах и пресинаптических терминалях. Продукты распада спектрина накапливаются в тканях, сыворотке крови, ЦСЖ у пациентов с ЧМТ или с другими поражениями ЦНС [64, 65].

Ещё одним маркером повреждения нейронов может служить повышение уровней проапоптотических медиаторов каспазы-3 и каспазы-9 в сыворотке крови или в ЦСЖ пациентов с ЧМТ [13].

### **Маркеры мезенхимального происхождения**

Эндотелин-1, биологически активный полипептид, является наиболее мощным вазоконстриктором и главным медиатором повреждения, связанного с иницированием или прогрессированием инсульта и травмы мозга. Эндотелин-1 синтезируется цереброваскулярным эндотелием. При ЧМТ происходят изменения в функционировании эндотелия сосудов и уровень эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов повышается [63].

### **Маркеры смешанного происхождения**

VEGF является важным регулятором ангиогенеза, образование которого запускается гипоксией, цитокинами и активацией рецептора аденозина 2В. VEGF экспрессируется астроцитами, нейронами и эндотелием. Увеличение концентрации VEGF после ЧМТ связывают с разрушением ГЭБ и астроглиозом, а также с последующим ангиогенезом. В экспериментах на культуре клеток показано, что VEGF стимулирует рост аксонов в культурах периферических нервов, индуцирует дозозависимое увеличение плотности нейронов и астроцитов в эмбриональных мезэнцефалических эксплантатах головного мозга крысы, а также участвует в процессах ангиогенеза после травмы [67].

Все вышеперечисленные биомаркеры можно отнести к аларминам — молекулярным структурам, связанным с повреждением. Алармины являются клеточными компонентами, которые высвобождаются клетками во внеклеточную среду в ответ на стресс или повреждения. К аларминам относят дефензины, кателицидин, амфотерин, белок S100, белки теплового шока, цитокины, хемокины, нуклеиновые кислоты, гистоны, нуклеосомы и микрокристаллы урата натрия. Алармины действуют по принципу «найди меня», активируя иммунную систему и способствуя развитию воспалительной реакции [68].

Таким образом, представленный спектр биомаркеров позволяет косвенно оценить степень повреждения ткани головного мозга после ЧМТ. Наиболее информативными являются S-100 $\beta$ , NSE, GFAP, которые позволяют оценить степень повреждения нервной ткани, дать прогноз и оценить эффективность проводимого лечения. Однако данные биомаркеры не позволяют напрямую оценить степень развития нейровоспалительного процесса, поэтому, помимо методов нейровизуализации, необходимо измерять уровень цитокинов и хемокинов, благодаря чему станет возможным отслеживать интенсивность нейровоспаления, прогнозировать летальный или неврологический исход, а также оценивать эффективность противовоспалительной терапии [11, 19, 41].

### **Возможные способы модуляции нейровоспаления при ЧМТ**

Нейровоспаление является нормальным компонентом реакции организма на травму мозга, однако длительная активация микроглии с преобладанием провоспалительного фенотипа M1, чрезмерная продукция провоспалительных и снижение противовоспалительных цитокинов, а также эксайтотоксичность приводят к гибели нейронов в отсроченные после травмы периоды. Всё это негативно сказывается на состоянии пациентов и снижает их реабилитационный потенциал. Поэтому важно понять, в какой степени возможно подавление процесса нейровоспаления для предотвращения развития дальнейших патологических процессов и нарастания неврологической симптоматики [16].

В таблице указаны препараты, способные оказывать противовоспалительный эффект. В настоящем обзоре будут рассмотрены несколько препаратов, направленных на нейровоспаление и лечение посттравматических последствий ЧМТ.

Самым часто применяемыми препаратами в лечении пациентов с ЧМТ являются глюкокортикостероиды [13]. Помимо них исследовалась возможность и эффективность использования циклоспорина А и прогестерона в лечении посттравматических последствий ЧМТ.

Прогестерон связывается с несколькими клеточными рецепторами и изменяет их активность. Например, действуя как антагонист рецептора sigma-1, прогестерон косвенно модулирует активность рецептора NMDA и тем самым снижает эксайтотоксичность. Прогестерон обладает антиоксидантными свойствами, способен ингибировать транскрипцию С3-компонента комплемента и NF- $\kappa$ B, тем самым оказывая противовоспалительный эффект. При применении прогестерона в двух рандомизированных контролируемых клинических исследованиях II фазы отмечено улучшение клинического исхода у пациентов с ЧМТ средней

**Препараты с противовоспалительным действием**  
Anti-inflammatory agents

| Препарат<br>Agent  | Мишень<br>Target                                      | Эффект<br>Effect   | Механизм<br>Mechanism  |
|--|---|--|--|
| <b>Нейропротективные препараты</b><br>Neuroprotectors  |   |  |  |
| Прогестерон<br>Progesterone  | Нейроны<br>Neurons                                    | Нейропротекция<br>Neuroprotection  | Уменьшает начальный цитотоксический всплеск воспалительных факторов, ослабляет эксайтотоксичность глутамата, перекисное окисление липидов мембран [13, 69]<br>Inhibition of initial cytotoxic outburst of inflammatory factors and reduction of lipid membrane peroxidation, glutamate excitotoxicity [13, 69]     |
| Некростатин-1 (NEC-1)*<br>Necrostatin-1 (NEC-1)*   | Нейроны<br>(митохондрии)<br>Neurons<br>(mitochondria) | Нейропротекция<br>Neuroprotection  | Ингибирование Bcl-2, активации каспазы-3, процесса некроптоза [70]<br>Bcl-2 inhibition, caspase-3 and necroptosis activation [70]  |
| Ингибитор эндоканнабиноидной деградации JZL184*<br>Endocannabinoid degradation inhibitor JZL184* | Нейроны<br>Neurons                                    | Нейропротекция<br>Neuroprotection  | Ингибирование эндоканнабиноидной деградации. Эндоканнабиноидная система уменьшает нейровоспаление и гибель нейронов, снижает токсичность глутамата [71]<br>Endocannabinoid degradation inhibition. The endocannabinoid system mitigates neuroinflammation and neuronal death and decreases glutamate toxicity [71] |
| Антагонист рецептора к брадикинину-1 R-715*<br>Bradykinin 1 receptor antagonist (R-715)*         | Нейроны<br>Neurons                                    | Нейропротекция<br>Neuroprotection  | Снижает уровень воспаления [72]<br>Mitigation of inflammation [72]   |
| Циклоспорин<br>Cyclosporine  | Нейроны<br>(митохондрии)<br>Neurons<br>(mitochondria) | Нейропротекция<br>Neuroprotection  | Снижает уровень воспаления, препятствует процессу апоптоза [13]<br>Mitigation of inflammation and inhibition of apoptosis [13]   |
| МикроРНК miR-711*<br>MicroRNA 711 (miR 711)*   | Нейроны<br>Neurons                                    | Нейропротекция<br>Neuroprotection  | Подавление апоптоза за счёт усиления экспрессии Akt [16]<br>Apoptosis inhibition due to elevated Akt expression [16]   |
| МикроРНК miR-21*<br>MicroRNA 21 (miR 21)*  | Нейроны<br>Neurons                                    | Нейропротекция<br>Neuroprotection  | Подавление процесса апоптоза за счёт усиления экспрессии Bcl-2 и ингибирования BAX и каспазы-3, стимуляция ангиогенеза [16]<br>Apoptosis mitigation due to elevated Bcl 2 expression, as well as BAX and caspase 3 inhibition, angiogenesis stimulation [16]   |
| <b>Препараты смешанного действия</b><br>Agents with combined effects                             |   |  |  |
| Нилвадипин*<br>Nilvadipine*  | Нейроны<br>Neurons                                    | Нейропротекция,<br>снижение<br>нейродеградации<br>Neuroprotection<br>and inhibition of<br>neurodegradation | Блокатор кальциевых каналов L-типа. Снижение уровня нейровоспаления, гиперфорсфорилирования tau и продукции амилоида [73]<br>L-type calcium channel blocker decrease in neuroinflammation, tau hyperphosphorylation, and amyloid production [73]   |

| Препарат<br>Agent  | Мишень<br>Target   | Эффект<br>Effect  | Механизм<br>Mechanism  |
|--|--|---|--|
| Ингибитор клеточного цикла ((2-(R)-(1-этил-2-гидроксиэтиламино)-6-(4-(2- тригидрохлорид пиридил) бензил)-9-изопротил-пурина) *<br>Cell cycle inhibitor ((2-(R)-(1-ethyl-2-hydroxyethylamino)-6-(4-(2-trihydrochloride pyridil)benzyle)-9-isopropyl-purine) * | Нейроны, астроглия, микроглия<br>Neurons, astroglia, and microglia | Нейропротекция, снижение активации глии<br>Neuroprotection and decreased glial activation                                 | Увеличивает выживаемость нейронов, уменьшает микроглиальную и астроглиальную активацию [74]<br>Neuronal survival increase, microglial and astroglial activation inhibition [74]  |
| <b>Препараты, направленные на снижение активации глии и продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов</b><br>Agents that inhibit glial activation and decrease anti-inflammatory cytokine and chemokine production                                       |  |   |  |
| Этанерцепт<br>Etanercept   | Глия<br>Glia   | Снижение активации глии<br>Decreased glial activation   | Биологический антагонист ФНО, снижает степень активации микроглии [75]<br>TNF biological inhibitor. Decreased glial activation [75]  |
| Ингибитор гистондеацетилазы, 4-диметиламино-N-[5-(2-меркаптоацетиламино)пентил]бензамид *<br>Histone deacetylase inhibitor, 4-dimethylamino-N-[5-(2-mercaptoacetyl amino)pentyl]benzamide *  | Микроглия<br>Microglia   | Снижение активации глии<br>Decreased glial activation   | Уменьшение активации микроглии за счёт ацетилирования негистоновых белков [76]<br>Decreased glial activation due to acetylation of non-histone proteins [76]   |
| Анакинра<br>Anakinra   | Микроглия<br>Microglia   | Подавление выработки воспалительных цитокинов и хемокинов<br>Inhibition of inflammatory cytokine and chemokine production | Антагонист ИЛ-1 — ИЛ-1Ra. Снижение уровня ИЛ-1 и C-реактивного белка, снижение уровня нейровоспаления [77, 78]<br>IL-1 receptor antagonist protein (IL-1Ra) decreased IL-1 and C-reactive protein levels, inhibited neuroinflammation [77, 78] |
| Миноциклин<br>Minocycline  | Микроглия<br>Microglia   | Подавление активности микроглии<br>Inhibition of microglial activity  | Ингибирование активации микроглии, эксайтотоксичности и каспазозависимых путей гибели клетки [16]<br>Inhibition of microglial activation, excitotoxicity, and caspase-dependent and caspase-independent apoptosis [16]                         |
| Глюкокортикостероиды (дексаметазон)<br>Glucocorticoids (dexamethasone)   | Астроглия и микроглия<br>Astroglia and microglia                   | Подавление секреции воспалительных хемокинов<br>Inhibition of inflammatory chemokine production                           | Снижение выработки хемокинов MIP-2/CXCL2 и MCP-1/CCL2 и тем самым нейровоспаления [57]<br>Inhibition of MIP-2/CXCL2 and MCP-1/CCL2 production and thus neuroinflammation [57]  |

**Примечание.** \*Применялись на грызунах.  
Note: \* Used in rodents.

и тяжёлой степени [13]. Однако, несмотря на хорошие доклинические и ранние клинические данные, рандомизированное многонациональное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование клинической эффективности прогестерона после ЧМТ не выявило [13, 69].

Другим потенциальным противовоспалительным препаратом при ЧМТ может быть циклоспорин А. Циклоспорин оказывает свое иммуносупрессивное действие, связываясь с внутриклеточным белком циклофилином. Комплекс циклоспорин–циклофилин ингибирует активность кальциневрина, протеинфосфатазы, необходимой для передачи сигналов через рецепторы Т-клеток. Данный комплекс также препятствует открытию поры перехода проницаемости митохондрий путём отделения циклофилина митохондриального матрикса от поры. Ингибируя открытие этой поры, циклоспорин препятствует набуханию митохондрий и сохраняет тем самым их функции [79].

Проспективное рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование действия циклоспорина А у пациентов с тяжёлой ЧМТ показало снижение отношения лактата к пирувату, оценка которого проводилась при помощи церебрального микродиализа, что свидетельствовало о снижении анаэробного метаболизма. Однако циклоспорин А имеет ряд недостатков, включая двухфазный лекарственный ответ, обладает низкой способностью проникать сквозь ГЭБ, а его длительное применение в клинических испытаниях I фазы приводило к хронической иммуносупрессии. В связи с этим требуются дальнейшие клинические испытания циклоспорина А и оценка его эффективности в лечении посттравматических последствий ЧМТ [13].

Этанерцепт оказывает противовоспалительное действие и подавляет активность микроглии. Он применяется в лечении болезни Альцгеймера и является селективным ингибитором провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ . Этанерцепт ингибирует связывание ФНО- $\alpha$  и ФНО- $\beta$  с рецепторами ФНО на поверхности клеток и тем самым инактивирует сам ФНО. В экспериментальных условиях этанерцепт снижал выраженность когнитивных нарушений, активацию микроглии, уменьшал объём ишемии, клеточные повреждения у крыс после ЧМТ [75, 80–82]. Изначально препарат применялся при лечении пациентов с артритом (ревматоидным, ювенильным, псориатическим, анкилозирующим), а также с бляшечным псориазом и вводился подкожно [83–86].

Е. Tobinick и соавт. пациентам после инсульта или ЧМТ вводили водный раствор этанерцепта (25 мг действующего вещества) однократно периспинально (без прокалывания твердой мозговой оболочки) в область шейного отдела позвоночника на уровне C7–Th1 с целью обеспечения проникновения через ГЭБ, после чего пациент пребывал в положении Тренделенбурга в течение 5 мин [80–82]. В 2012 г. исследователи опубликовали статью, где анализировали неврологические и когнитивные улучшения у 629 пациентов, из них 617 человек после инсульта и 12 человек с ЧМТ после периспинального введения этанерцепта. Когнитивные и неврологические улучшения подтверждены результатами тестов (Монреальская когнитивная шкала, тест на вербальную беглость, данные визуально-аналоговой шкалы для оценки боли, оценка времени, необходимого для прохождения 20 м, данные динамометра), а также наблюдениями медицинского персонала [80, 82].

Точно оценить влияние этанерцепта на пациентов после ЧМТ не предоставляется возможным ввиду маленькой выборки пациентов, однако полученные Е. Tobinick и соавт. результаты позволяют предположить, что данный препарат может стать противовоспалительным средством в лечении посттравматических последствий.

## Заключение

Нейровоспаление — комплексный процесс, отражающий взаимодействие иммунной и нервной системы, который запускается как вторичный каскад реакций в ответ на механическое повреждение после ЧМТ. Вторичное повреждение выражается в острой воспалительной реакции, сопровождающейся нарушением ионного баланса, повреждением ГЭБ, развитием отёка, инфильтрацией тканей головного мозга клетками крови и активацией микро- и астроглии. Нервные клетки в месте повреждения, глия и иммунокомпетентные клетки крови начинают выделять хемокины, цитокины и другие межклеточные сигнальные молекулы. Эти молекулы играют важную роль в регуляции сложных клеточных реакций, повышении выживаемости нейронов или в процессах запуска запрограммированной гибели нейронов. Вторичные повреждения могут послужить причиной развития посттравматической эпилепсии [87–90]. Ключевую роль в развитии посттравматической эпилепсии отводят ИЛ-1 $\beta$ , уровень которого быстро повышается после травмы и остаётся достаточно повышенным по прошествии нескольких месяцев после ЧМТ [36].

Современные исследования все ярче демонстрируют важность изучения нейровоспаления после ЧМТ и его роли в процессе восстановления пациента [13, 16, 17, 22].

Несмотря на большое количество биомаркеров до сих пор не существует единого стандарта оценки нейровоспаления. Некоторые исследователи измеряют уровень только одного цитокина, другие — нескольких. Т. Woodcock и соавт. подчеркивают, что цитокины не являются специфичными для нейровоспаления, и поэтому необходимо использовать два или более маркера для преодоления данной проблемы. Важно также учитывать избыточность воспалительной реакции и вариабельность цитокинового профиля в силу генетического полиморфизма. Т. Woodcock и соавт. указывают на необходимость получения более полного представления о временном профиле экспрессии каждого цитокина при конкретных типах и степени тяжести повреждения для прогнозирования возможного исхода [41].

Отличается и биологическая среда (сыворотка или ликвор), в которой регистрируются цитокины. С одной стороны, изучение биомаркеров в ликворе сможет дать непосредственную оценку процессов, происходящих в головном мозге, с другой стороны, получение ликвора не всегда возможно и безопасно для пациента, поэтому опосредованное исследование нейровоспаления у пациентов при помощи определения уровня показателей в сыворотке крови может быть более доступным методом исследования. Проведение исследований в сыворотке крови обусловлено фактом нарушения ГЭБ, из-за чего продукты метаболизма, а также гибели глии и нейронов, цитокины, хемокины попадают в кровяное русло.

Оптимальной стратегией оценки интенсивности процесса нейровоспаления является измерение провоспалительных

(например, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) и противовоспалительных (например, ИЛ-10) цитокинов и определение их соотношения, как было сделано в исследовании R.G. Kumar и соавт. [49]. Это позволит отслеживать динамику воспалительного процесса без применения позитронно-эмиссионной томографии.

Достаточно важным аспектом лечения последствий ЧМТ остаётся проблема модуляции нейровоспаления. Существуют разные препараты с разными мишенями воздействия (часть из них представлена в таблице), которые способны влиять на нейровоспаление, однако для грамотной терапии важно определить перечень наиболее значимых информативных показателей, характеризующих нейрово-

спаление, при помощи которых будет проводиться мониторинг нейровоспалительного процесса и успешности его модуляции.

Проведение клиничко-инструментальных и лабораторных исследований, в ходе которых пациенты будут длительно (от нескольких месяцев до нескольких лет) наблюдаться у специалистов из мультидисциплинарной команды (нейрохирургов, нейропсихологов, неврологов, психиатров, физиотерапевтов, иммунологов и др.), позволит дать комплексную оценку эффективности противовоспалительной терапии, улучшений когнитивных функций и неврологического статуса пациентов с ЧМТ разной степени тяжести.

## Список источников / References

1. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. и др. Современные подходы к изучению и лечению черепно-мозговой травмы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010; 4(1): 4–12.
2. Potapov A.A., Lihterman L.B., Kravchuk A.D. et al. Modern approaches to the study and treatment of traumatic brain injury. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2010; 4(1): 4–12. (In Russ.) doi: 10.17816/psaic354
3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология и нейрохирургия. М.: 2018.
4. Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvorcova V.I. Neurology and Neurosurgery. Moscow; 2018. (In Russ.)
5. Лихтерман Л.Б. Классификация черепно-мозговой травмы. Часть II. Современные принципы классификации ЧМТ. *Судебная медицина*. 2015; 1(3): 37–48.
6. Lihterman L.B. Classification of traumatic brain injury. Part II. Modern principles of TBI classification. *Forensic Medicine*. 2015; 1(3): 37–48. (In Russ.) doi: 10.19048/2411-8729-2015-1-3-37-48
7. Pervez M., Kitagawa R.S., Chang T.R. Definition of traumatic brain injury, neurosurgery, trauma orthopedics, neuroimaging, psychology, and psychiatry in mild traumatic brain injury. *Neuroimag. Clin. N. Am.* 2018; 28(1): 1–13. doi: 10.1016/j.nic.2017.09.010
8. Farooqui A.A. Neurochemical aspects of traumatic brain injury. B: neurochemical aspects of neurotraumatic and neurodegenerative diseases. NY: 183–218. doi: 10.1007/978-1-4419-6652-0
9. Kim J.Y., Park J., Chang J.Y. et al. Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells. *Exp. Neurobiol.* 2016; 25(5): 241–251. doi: 10.5607/en.2016.25.5.241
10. Loane D.J., Kumar A. Microglia in the TBI brain: the good, the bad, and the dysregulated. *Exp. Neurol.* 2016; 275: 316–327. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.08.018
11. Яковлев А.А., Лыжин А.А., Александрова О.П. и др. Выработка долговременной устойчивости нейронов к эксайтотоксическому повреждению с помощью депривации трофических факторов. *Биомедицинская химия*. 2016; 62(6): 656–663.
12. Yakovlev A.A., Lyzhin A.A., Aleksandrova O.P. et al. Trophic factors deprivation induces long-term protection of neurons against excitotoxic damage. *Biomedical Chemistry*. 2016; 62(6): 656–663. (In Russ.) doi: 10.18097/PBMC20166206656
13. Blennow K., Hardy J., Zetterberg H. The neuropathology and neurobiology of traumatic brain injury. *Neuron*. 2012; 76(5): 886–899. doi: 10.1016/j.neuron.2012.11.021
14. Chitturi J., Li Y., Santhakumar V., Kannurpatti S.S. Consolidated biochemical profile of subacute stage traumatic brain injury in early development. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 431. doi: 10.3389/fnins.2019.00431
15. Shahim P., Zetterberg H. Neurochemical markers of traumatic brain injury: relevance to acute diagnostics, disease monitoring, and neuropsychiatric outcome prediction. *Biological Psychiatry*. 2022; 91(5): 405–412. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.10.010
16. Folkersma H., Brevé J.J.P., Tilders F.J.H. et al. Cerebral microdialysis of interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-6: extraction efficiency and production in the acute phase after severe traumatic brain injury in rats. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2008; 150(12): 1277–1284. doi: 10.1007/s00701-008-0151-y
17. Akamatsu Y., Hanafy K.A. Cell death and recovery in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2020; 17(2): 446–456. doi: 10.1007/s13311-020-00840-7
18. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Черненко М.А., Семенова Ж.Б. Оксид азота и аутоиммунные процессы при черепно-мозговой травме. *Евразийское научное объединение*. 2016; 1(5): 39–46.
19. Reutov V.P., Sorokina E.G., Chernenko M.A., Semenova Zh.B. Nitric oxide and autoimmune processes in traumatic brain injury. *Eurasian Scientific Association*. 2016; 1(5): 39–46. (In Russ.)
20. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Лукьянов В.И. Биохимические предикторы ранних и отдаленных исходов черепно-мозговой травмы у детей. Материалы конференции NT + M&Ec'2021; 2021; 154–160.
21. Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Luk'janov V.I. Biochemical predictors of early and long-term outcomes of traumatic brain injury. Proceedings of the NT + M&Ec'2021 conference. 2021: 154–160. (In Russ.) doi: 10.47501/978-5-6044060-1-4-24
22. Jarrahi A., Braun M., Ahluwalia M. et al. Revisiting Traumatic Brain Injury: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Interventions. *Biomedicines*. 2020; 8(10): 389. doi: 10.3390/biomedicines8100389
23. Komoltssev I.G., Tret'yakova L.V., Frankevich S.O. et al. Neuroinflammatory cytokine response, neuronal death, and microglial proliferation in the hippocampus of rats during the early period after lateral fluid percussion-induced traumatic injury of the neocortex. *Mol. Neurobiol.* 2022; 59(2): 1151–1167. doi: 10.1007/s12035-021-02668-4
24. Muhammad M. Tumor necrosis factor alpha: a major cytokine of brain neuroinflammation. B: Behzadi P. Cytokines. *IntechOpen*. 2020. doi: 10.5772/intechopen.85476
25. Corps K.N., Roth T.L., McGavern D.B. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 2015; 72(3): 355. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3558
26. Ramlackhansingh A.F., Brooks D.J., Greenwood R.J. et al. Inflammation after trauma: Microglial activation and traumatic brain injury. *Ann. Neurol.* 2011; 70(3): 374–383. doi: 10.1002/ana.22455
27. Tapp Z.M., Godbout J.P., Kokiko-Cochran O.N. A tilted axis: maladaptive inflammation and HPA axis dysfunction contribute to consequences of TBI. *Front. Neurol.* 2019; 10: 345. doi: 10.3389/fneur.2019.00345
28. Simon D.W., McGeachy M.J., Bayir H. et al. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13(3): 171–191. doi: 10.1038/nrneurol.2017.13
29. Smith C., Gentleman S.M., Leclercq P.D., Murray LS, Griffin WST, Graham DJ, Nicoll JAR. The neuroinflammatory response in humans after traumatic brain injury: neuroinflammation after brain injury. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2013; 39(6): 654–66. doi: 10.1111/na.12008
30. Coughlin J.M., Wang Y., Munro C.A. et al. Neuroinflammation and brain atrophy in former NFL players: an in vivo multimodal imaging pilot study. *Neurobiol. Dis.* 2015; 74: 58–65. doi: 10.1016/j.nbd.2014.10.019
31. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Аверьянова Н.С. и др. Полиморфизм гена АРОЕ и маркеры повреждения мозга в исходах тяжелой черепно-мозговой травмы у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(4): 72–80.
32. Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Aver'janova N.S. et al. APOE gene polymorphism and markers of brain damage in the outcomes of severe traumatic brain injury in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020; 120(4): 72–80. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202012004172



26. Thal S.C., Neuhaus W. The blood-brain barrier as a target in traumatic brain injury treatment. *Arch. Med. Res.* 2014; 45(8): 698–710. doi: 10.1016/j.arcmed.2014.11.006
27. Williams A.J., Wei H.N., Dave J.R., Tortella F.C. Acute and delayed neuroinflammatory response following experimental penetrating ballistic brain injury in the rat. *J. Neuroinflammation.* 2007; 4(1): 17. doi: 10.1186/1742-2094-4-17
28. Арутюнов А.И. Руководство по нейротравматологии. Ч. I. Черепно-мозговая травма. М.: 1978.
- Arutjunov A.I. Handbook of neurotraumatology. Part I. Traumatic brain injury. Moscow; 1978. (In Russ.)
29. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть I: Строение и формирование гематоэнцефалического барьера. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2013; 5(3): 65–75.
- Blinov D.V. Current concepts of the role of altered blood-brain barrier resistance in the pathogenesis of CNS disorders. Part I: Structure and formation of the blood-brain barrier. *Epilepsy and Paroxysmal States.* 2013; 5(3): 65–75. (In Russ.)
30. Добровольский Г.Ф. О роли ультраструктуры паутинной оболочки головного мозга человека в процессе удаления эритроцитов субарахноидально излившейся крови. *Вопросы нейрохирургии.* 1974; (2): 32–37.
- Dobrovolsky G.F. About the role of the ultrastructure of the arachnoid mater of the human brain in the process of removing erythrocytes of subarachnoid hemorrhage. *Questions of neurosurgery.* 1974; (2): 32–37. (In Russ.)
31. Добровольский Г.Ф. Система ликворобращения при черепно-мозговой травме. В кн.: Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Под ред. А.Н. Коновалова и др. М.: 1998; 1: 217–224.
- Dobrovolsky G.F. The system of cerebrospinal fluid circulation in traumatic brain injury. In: Clinical guide to traumatic brain injury. Eds. A.N. Konovalov et al. Moscow; 1998; 1: 217–224. (In Russ.)
32. Добровольский Г.Ф. Электронно-микроскопическое исследование процесса удаления эритроцитов через паутинную оболочку головного мозга при субарахноидальном кровоизлиянии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 1970. 27 с.
- Dobrovolsky G.F. Electron-microscopic study of the process of removal of erythrocytes through the arachnoid membrane of the brain in subarachnoid hemorrhage: abstract of the thesis. dis. ... Cand. Sci. (Med.). Moscow; 1970. 27 p. (In Russ.)
33. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Потапов А.А. Посттравматическая гидроцефалия. *Consilium Medicum.* 2013; 15(9): 5–12.
- Lihterman L.B., Kravchuk A.D., Potapov A.A. Post-traumatic hydrocephalus. *Consilium Medicum.* 2013; 15(9): 5–12. (In Russ.)
34. Пашинян Г.А., Касумова С.Ю., Добровольский Г.Ф., Ромодановский П.О. Патоморфология и экспертная оценка повреждений головного мозга при черепно-мозговой травме. М., Ижевск: 1994. 134 с.
- Pashinyan G.A., Kasumova S.Yu., Dobrovolsky G.F., Romodanovsky P.O. Pathomorphology and expert assessment of brain damage in traumatic brain injury Zkspertiza publ. Moscow, Izhevsk; 1994. 134 p. (In Russ.)
35. Lu Y., Zhang X.S., Zhang Z.H. et al. Peroxiredoxin 2 activates microglia by interacting with Toll-like receptor 4 after subarachnoid hemorrhage. *J. Neuroinflammation.* 2018; 15(1): 87. doi: 10.1186/s12974-018-1118-4
36. Webster K.M., Sun M., Crack P. et al. Inflammation in epileptogenesis after traumatic brain injury. *J. Neuroinflammation.* 2017; 14(1): 10. doi: 10.1186/s12974-016-0786-1
37. Лихтерман Л.Б. Травматическое субарахноидальное кровоизлияние. *Consilium Medicum.* 2012; 14(9): 34–37.
- Lihterman L.B. Traumatic subarachnoid haemorrhage. *Consilium Medicum.* 2012; 14(9): 34–37. (In Russ.)
38. Kwon B.K., Bloom O., Wanner I.B. et al. Neurochemical biomarkers in spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2019; 57(10): 819–831. doi: 10.1038/s41393-019-0319-8
39. Goodman J.C., Van M., Gopinath S.P., Robertson C.S. Pro-inflammatory and pro-apoptotic elements of the neuroinflammatory response are activated in traumatic brain injury. *Acta Neurochir. Suppl.* 2008; 102: 437–439. doi: 10.1007/978-3-211-85578-2\_85
40. Zeiler F.A., Thelin E.P., Czosnyka M. et al. Cerebrospinal fluid and microdialysis cytokines in severe traumatic brain injury: a scoping systematic review. *Front. Neurol.* 2017; 8: 331. doi: 10.3389/fneur.2017.00331
41. Woodcock T., Morganti-Kossmann M.C. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Front. Neurol.* 2013; 4: 18. doi: 10.3389/fneur.2013.00018
42. Chiaretti A., Antonelli A., Riccardi R. et al. Nerve growth factor expression correlates with severity and outcome of traumatic brain injury in children. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2008; 12(3): 195–204. doi: 10.1016/j.ejpn.2007.07.016
43. Kuwar R., Rolfé A., Di L. et al. A novel small molecular NLRP3 inflammasome inhibitor alleviates neuroinflammatory response following traumatic brain injury. *J. Neuroinflammation.* 2019; 16(1): 81. doi: 10.1186/s12974-019-1471-y
44. Yue Y., Shang C., Dong H., Meng K. Interleukin-1 in cerebrospinal fluid for evaluating the neurological outcome in traumatic brain injury. *Biosci. Rep.* 2019; 39(4): BSR20181966. doi: 10.1042/BSR20181966
45. Chatzipanteli K., Vitarbo E., Alonso O.F. et al. Temporal profile of cerebrospinal fluid, plasma, and brain interleukin-6 after normothermic fluid-percussion brain injury: effect of secondary hypoxia. *Ther. Hypothermia Temp. Manag.* 2012; 2(4): 167–175. doi: 10.1089/ther.2012.0016
46. Hayakata T., Shiozaki T., Tasaki O. et al. Changes in CSF S100B and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock.* 2004; 22(2): 102–107. doi: 10.1097/01.shk.0000131193.80038.fl
47. Stein D.M., Lindell A., Murdock K.R. et al. Relationship of serum and cerebrospinal fluid biomarkers with intracranial hypertension and cerebral hypoperfusion after severe traumatic brain injury. *J. Trauma.* 2011; 70(5): 1096–1103. doi: 10.1097/TA.0b013e318216930d
48. Bell M.J., Kochanek P.M., Doughty L.A. et al. Interleukin-6 and interleukin-10 in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in children. *J. Neurotrauma.* 1997; 14(7): 451–457. doi: 10.1089/neu.1997.14.451
49. Kumar R.G., Boles J.A., Wagner A.K. Chronic inflammation after severe traumatic brain injury: characterization and associations with outcome at 6 and 12 months postinjury. *J. Head Trauma Rehabil.* 2015; 30(6): 369–381. doi: 10.1097/HTR.0000000000000067
50. Singhal A., Baker A.J., Hare G.M.T. et al. Association between cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations and outcome after severe human traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2002; 19(8): 929–937. doi: 10.1089/08971502320317087
51. Amick J.E., Yandora K.A., Bell M.J. et al. The Th1 versus Th2 cytokine profile in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2001; 2(3): 260–264. doi: 10.1097/00130478-200107000-00013
52. Дюкарев В.В., Юдина С.М., Королев А.Г., Кравчук А.Д. Информативность исследования цитокинового профиля и А-дефензинов в прогнозировании течения черепно-мозговой травмы. *Современные проблемы науки и образования.* 2019; (4): 15–15.
- Dyukarev V.V., Yudina S.M., Korolev A.G., Kravchuk A.D. Informative research cytokine profile and innate immunity factors in predicting the course of traumatic brain injury. *Modern problems of science and education.* 2019; (4): 15–15. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.29021
53. Дюкарев В.В., Юдина С.М., Кравчук А.Д. Состояние факторов врожденного иммунитета у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Человек и его здоровье.* 2019; (1): 70–76.
- Dyukarev V.V., Yudina S.M., Kravchuk A.D. Condition of innate immunity factors in patients with severe traumatic brain injury. *Man and His Health.* 2019; (1): 70–76. (In Russ.) doi: 10.21626/vestnik/2019-1/08
54. Strle K., Zhou J.H., Shen W.H. et al. Interleukin-10 in the Brain. *Crit. Rev. Immunol.* 2001; 21(5): 23. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v21.i5.20
55. Lauw F.N., Pajkrt D., Hack C.E. et al. Proinflammatory effects of IL-10 during human endotoxemia. *J. Immunol.* 2000; 165(5): 2783–2789. doi: 10.4049/jimmunol.165.5.2783
56. Shiozaki T., Hayakata T., Tasaki O. et al. Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock.* 2005; 23(5): 406–410. doi: 10.1097/01.shk.0000161385.62758.24
57. Rhodes J.K.J., Sharkey J., Andrews P.J.D. The temporal expression, cellular localization, and inhibition of the chemokines MIP-2 and MCP-1 after traumatic brain injury in the rat. *J. Neurotrauma.* 2009; 26(4): 507–525. doi: 10.1089/neu.2008.0686
58. Clausen F., Marklund N., Hillered L. Acute inflammatory biomarker responses to diffuse traumatic brain injury in the rat monitored by a novel microdialysis technique. *J. Neurotrauma.* 2019; 36(2): 201–211. doi: 10.1089/neu.2018.5636
59. Garcia J.M., Stillings S.A., Leclerc J.L. et al. Role of interleukin-10 in acute brain injuries. *Front. Neurol.* 2017; 8: 244. doi: 10.3389/fneur.2017.00244
60. Albert V., Subramanian A., Agrawal D. et al. RANTES levels in peripheral blood, CSF and contused brain tissue as a marker for outcome in traumatic brain injury (TBI) patients. *BMC Res. Notes.* 2017; 10(1):139. doi: 10.1186/s13104-017-2459-2
61. Дүйсебеков М.М. Содержание нейронспецифической енолазы и цилиарного нейротрофического фактора у больных с ушибом головного мозга. *Нейрохирургия и неврология Казахстана.* 2011; (4): 14–17.
- Dusebekov M.M. The content of neuron-specific enolase and ciliary neurotrophic factor in patients with brain contusion. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan.* 2011; (4): 14–17. (In Russ.)
62. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Карасева О.В. и др. Маркеры повреждения мозга в дебюте легкой черепно-мозговой травмы у детей. *Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии.* 2017; 204–212.

- Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Karaseva O.V. et al. Markers of TBI in debut of mild brain trauma in children. *New information technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology*. 2017; 204–212. (In Russ.)
63. Епифанцева Н.Н., Боршикова Т.И., Чурляев Ю.А. и др. Прогностическое значение белка S100, нейронспецифической енолазы, эндотелина1 в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Медицина неотложных состояний*. 2013; (3): 85–90.
- Ерѣфантѣева Н.Н., Боршѣикова Т.И., Чурляев Ю.А. et al. Prognostic value of protein S100, neuron specific enolase, endothelin1 in the acute period of severe traumatic brain injury. *Emergency Medicine*. 2013; (3): 85–90. (In Russ.)
64. Маркелова Е.В., Зенина А.А., Кадьров Р.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; (5): 206–206.
- Markelova E.V., Zenina A.A., Kadyrov R.V. Neuropeptides as markers of traumatic brain injury. *Modern problems of science and education*. 2018; (5): 206–206. (In Russ.)
65. Сосновский Е.А., Пурас Ю.В., Талыпов А.Э. Биохимические маркеры черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия*. 2014; (2): 83–91.
- Sosnovsky E.A., Puras Ju.V., Talypov A.E. Biochemical markers of head injury. *Neurosurgery*. 2014; (2): 83–91. (In Russ.)  
doi: 10.17650/1683-3295-2014-0-2-83-91
66. Edalatfar M., Piri S.M., Mehrabinejad M.M. et al. Biofluid biomarkers in traumatic brain injury: a systematic scoping review. *Neurocrit. Care*. 2021; 35(2): 559–572. doi: 10.1007/s12028-020-01173-1
67. Shore P.M., Jackson E.K., Wisniewski S.R. et al. Vascular endothelial growth factor is increased in cerebrospinal fluid after traumatic brain injury in infants and children. *Neurosurgery*. 2004; 54(3): 605–612.  
doi: 10.1227/01.neu.0000108642.88724.db
68. Anfinogenova N.D., Quinn M.T., Schepetkin I.A., Atochin D.N. Alarmins and c-Jun N-Terminal Kinase (JNK) signaling in neuroinflammation. *Cells*. 2020; 9(11): 2350.  
doi: 10.3390/cells9112350
69. Pettus E.H., Wright D.W., Stein D.G., Hoffman S.W. Progesterone treatment inhibits the inflammatory agents that accompany traumatic brain injury. *Brain Res*. 2005; 1049(1): 112–119.  
doi: 10.1016/j.brainres.2005.05.004
70. Wang Y.Q., Wang L., Zhang M.Y. et al. Necrostatin-1 Suppresses autophagy and apoptosis in mice traumatic brain injury model. *Neurochem. Res*. 2012; 37(9): 1849–1858.  
doi: 10.1007/s11064-012-0791-4
71. Mayeux J., Katz P., Edwards S. et al. Inhibition of endocannabinoid degradation improves outcomes from mild traumatic brain injury: a mechanistic role for synaptic hyperexcitability. *J. Neurotrauma*. 2017; 34(2): 436–443.  
doi: 10.1089/neu.2016.4452
72. Raslan F., Schwarz T., Meuth S.G. et al. Inhibition of bradykinin receptor B1 protects mice from focal brain injury by reducing blood–brain barrier leakage and inflammation. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2010; 30(8): 1477–1486.  
doi: 10.1038/jcbfm.2010.28
73. Morin A., Mouzon B., Ferguson S. et al. Nilvadipine suppresses inflammation via inhibition of P-SYK and restores spatial memory deficits in a mouse model of repetitive mild TBI. *Acta Neuropathol. Commun*. 2020; 8(1): 166.  
doi: 10.1186/s40478-020-01045-x
74. Skovira J.W., Wu J., Matyas J.J. et al. Cell cycle inhibition reduces inflammatory responses, neuronal loss, and cognitive deficits induced by hypobaric exposure following traumatic brain injury. *J. Neuroinflam*. 2016; 13(1): 299.  
doi: 10.1186/s12974-016-0769-2
75. Tuttolomondo A., Pecoraro R., Pinto A. Studies of selective TNF inhibitors in the treatment of brain injury from stroke and trauma: a review of the evidence to date. *Drug Des. Devel. Ther*. 2014; 8: 2221–2238.  
doi: 10.2147/DDDT.S67655
76. Zhang B., West E.J., Van K.C. et al. HDAC inhibitor increases histone H3 acetylation and reduces microglia inflammatory response following traumatic brain injury in rats. *Brain Res*. 2008; 1226: 181–191.  
doi: 10.1016/j.brainres.2008.05.085
77. Jesus A.A., Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu. Rev. Med*. 2014; 65(1): 223–244.  
doi: 10.1146/annurev-med-061512-150641
78. Hutchinson P.J., O'Connell M.T., Rothwell N.J. et al. Inflammation in human brain injury: intracerebral concentrations of IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and their endogenous inhibitor IL-1ra. *J. Neurotrauma*. 2007; 24(10): 1545–1557.  
doi: 10.1089/neu.2007.0295
79. Mazzeo A.T., Beat A., Singh A., Bullock M.R. The role of mitochondrial transition pore, and its modulation, in traumatic brain injury and delayed neurodegeneration after TBI. *Exp. Neurol*. 2009; 218(2): 363–370.  
doi: 10.1016/j.expneurol.2009.05.026
80. Tobinick E., Kim N.M., Reyzin G. et al. Selective TNF inhibition for chronic stroke and traumatic brain injury: an observational study involving 629 consecutive patients treated with perispinal etanercept. *CNS Drugs*. 2012; 26(12): 1051–1070.  
doi: 10.1007/s40263-012-0013-2
81. Tobinick E. Rapid improvement of chronic stroke deficits after perispinal etanercept: three consecutive cases. *CNS Drugs*. 2011; 25(2): 145–155.  
doi: 10.2165/11588400-000000000-00000
82. Tobinick E., Rodriguez-Romanacce H., Levine A. et al. Immediate neurological recovery following perispinal etanercept years after brain injury. *Clin. Drug Investig*. 2014; 34(5): 361–366.  
doi: 10.1007/s40261-014-0186-1
83. Butchart J., Brook L., Hopkins V. et al. Etanercept in Alzheimer disease. 2015; 84(21): 2161–2168.  
doi: 10.1212/WNL.0000000000001617
84. Cheong C.U., Chang C.P., Chao C.M. et al. Etanercept attenuates traumatic brain injury in rats by reducing brain TNF- $\alpha$  contents and by stimulating newly formed neurogenesis. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 620837.  
doi: 10.1155/2013/620837
85. Dhillon S., Lyseng-Williamson K.A., Scott L.J. Etanercept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2007; 67(8): 1211–1241.  
doi: 10.2165/00003495-200767080-00011
86. Zhou H. Clinical pharmacokinetics of etanercept: a fully humanized soluble recombinant tumor necrosis factor receptor fusion protein. *J. Clin. Pharmacol*. 2005; 45(5): 490–497.  
doi: 10.1177/0091270004273321
87. Комольцев И.Г., Лёвшина И.П., Новикова М.Р. и др. Комплексное исследование раннего посттравматического периода у крыс после дозированной черепно-мозговой травмы. *Материалы XXIII Съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием*. М.; 2017: 625–627.
- Komoltsev I.G., Levshina I.P., Novikova M.R. Complex study of acute posttraumatic period after dosed traumatic brain injury in rats. Proceedings of the XXIII Congress of the Physiological Society. I.P. Pavlova with international participation. Moscow; 2017: 625–627.
88. Комольцев И.Г., Франкевич С.О., Широбокова Н.И. и др. Ранние электрофизиологические последствия дозированной черепно-мозговой травмы у крыс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(10): 21–26.
- Komoltsev I.G., Frankevich S.O., Shirobokova N.I. et al. Early electrophysiological consequences of dosed traumatic-brain injury in rats. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2018; 118(10): 21–26. (In Russ.)  
doi: 10.17116/jnevro201811810221
89. Комольцев И.Г., Волкова А.А., Лёвшина И.П. и др. Число IgG-позитивных нейронов в гиппокампе крыс увеличивается после дозированной черепно-мозговой травмы. *Нейрохимия*. 2018; 35(3): 250–255.
- Komol'tsev I.G., Volkova A.A., Levshina I.P. et al. The number of IgG-positive neurons in the rat hippocampus increases after dosed traumatic brain injury. *Neurochemistry*. 2018; 35(3): 250–255. (In Russ.)  
doi: 10.1134/S1027813318030056
90. Aisiku I.P., Yamal J.M., Doshi P. et al. Plasma cytokines IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe traumatic brain injury. *Crit. Care*. 2016; 20(1): 288.  
doi: 10.1186/s13054-016-1470-7

### Информация об авторах

*Карчевская Анна Евгеньевна* — м.н.с. лаб. общей и клинической нейрофизиологии ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия; медицинский психолог ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия; студентка ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

*Паюшина Ольга Викторовна* — д.б.н., доцент каф. гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8467-0623>

*Шарова Елена Васильевна* — д.б.н., зав. лаб. общей и клинической нейрофизиологии ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4994-4187>

*Окнина Любовь Борисовна* — д.б.н., с.н.с. лаб. общей и клинической нейрофизиологии ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7398-1183>

*Титов Олег Юрьевич* — аспирант ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6570-7777>

**Вклад авторов.** *Карчевская А.Е.* — создание концепции обзора, поиск литературы, обзор публикаций по теме статьи, создание иллюстраций, написание текста рукописи, редактирование; *Паюшина О.В.* — написание текста рукописи, редактирование, критический пересмотр содержания статьи; *Шарова Е.В.* — поиск литературы, обзор публикаций; *Окнина Л.Б.* — написание текста рукописи, редактирование; *Титов О.Ю.* — редактирование, критический пересмотр содержания статьи.

### Information about the authors

*Anna E. Karchevskaya* — junior researcher, Laboratory of general and clinical neurophysiology, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; clinical psychologist, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

*Olga V. Payushina* — D. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of histology, cytology and embryology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8467-0623>

*Elena V. Sharova* — D. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of general and clinical neurophysiology, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4994-4187>

*Lyubov B. Oknina* — D. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of general and clinical neurophysiology, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7398-1183>

*Oleg Yu. Titov* — postgraduate student, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6570-7777>

**Author contribution.** *Karchevskaya A.E.* — creation of the concept of the review, literature search, review of publications on the topic of the article, creation of illustrations, writing the text of the manuscript, editing; *Payushina O.V.* — writing the text of the manuscript, editing, critical review of the content of the article; *Sharova E.V.* — literature search, review of publications; *Oknina L.B.* — writing the text of the manuscript, editing; *Titov O.Yu.* — editing, critical review of the content of the article.



# Определение микроРНК при каротидном атеросклерозе: перспективы клинического применения

М.М. Танащян, А.А. Раскуражев, П.И. Кузнецова, А.С. Мазур, А.А. Шабалина

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Аннотация

Каротидный атеросклероз является значимой причиной ишемических цереброваскулярных заболеваний, однако возможности прецизионной оценки риска его развития и прогрессирования, несмотря на обилие предлагаемых маркеров, остаются ограниченными. В настоящей работе приводится обзор современных представлений о микроРНК в качестве биомаркеров атерогенеза на разных его этапах: эндотелиальная дисфункция, метаболизм холестерина/липидов, воспаление, оксидативный стресс, регуляция ангиогенеза, пролиферация и миграция гладкомышечных клеток сосудов. Для каждого из звеньев атерогенеза на основании данных литературы описаны наиболее значимые микроРНК, приведена их краткая характеристика. С помощью инструмента MIENTURNET визуализированы взаимодействия между микроРНК и валидированными целевыми генами. Предлагается и обосновывается набор микроРНК для дальнейших поисковых исследований каротидного атеросклероза.

**Ключевые слова:** микроРНК; атеросклероз; атерогенез; цереброваскулярная патология; биомаркеры

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-25-00477, <https://rscf.ru/project/23-25-00477/>.

**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: [rasckey@live.com](mailto:rasckey@live.com). Раскуражев А.А.

**Для цитирования:** Танащян М.М., Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Мазур А.С., Шабалина А.А. Определение микроРНК при каротидном атеросклерозе: перспективы клинического применения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023; 17(1): 69–74.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.8>

Поступила 17.01.2023 / Принята в печать 05.02.2023 / Опубликовано 25.03.2023

## MicroRNA detection in carotid atherosclerosis: prospects for clinical use

Marine M. Tanashyan, Anton A. Raskurazhev, Polina I. Kuznetsova, Andrey S. Mazur, Alla A. Shabalina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

Carotid atherosclerosis is a significant cause of cerebrovascular disease. However, with many candidate markers, precise assessment of its development and progression risks is still limited. This paper reviews state-of-the-art concepts of microRNA as an atherogenesis biomarker throughout various stages including endothelial dysfunction, cholesterol/lipid metabolism, inflammation, oxidative stress, angiogenesis regulation, and proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. Based on the available literature, we have described most significant microRNAs for each stage characterized in brief. We have visualized interactions between microRNAs and validated target genes with MIENTURNET and suggest and justify a set of microRNAs for further pilot studies of carotid atherosclerosis.

**Keywords:** microRNA; atherosclerosis; atherogenesis; cerebrovascular disease; biomarkers

**Source of funding.** The research was supported by the Russian Science Foundation (Grant 23-25-00477, <https://rscf.ru/project/23-25-00477/>).

**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: [rasckey@live.com](mailto:rasckey@live.com). Раскуражев А.А.

**For citation:** Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I., Mazur A.S., Shabalina A.A. MicroRNA detection in carotid atherosclerosis: prospects for clinical use. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(1): 69–74. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.8>

Received 17.01.2023 / Accepted 05.02.2023 / Published 25.03.2023

Важнейшей причиной сосудистой патологии головного мозга является церебральный атеросклероз. Отмечается чёткое превалирование атеросклероза в системе сонных артерий, представляющего основу структуры (по разным данным) от 15 до 46% различных подтипов ишемического инсульта [1]. Эпидемиологические данные свидетельствуют и о высокой распространённости каротидного атеросклероза (КА): так, в популяции мужчин в возрасте 30–79 лет частота выявляемости утолщения комплекса интима–медиа (одного из ультразвуковых маркеров КА) составила 32,1%, атеросклеротической бляшки в одной из сонных артерий — 25,2%, а гемодинамически значимого стеноза (т.е. 50% и более) — 1,8% (у женщин — 23,2, 17,1 и 1,2% соответственно) [2].

Клиническое значение атеросклероза определяется несколькими важными факторами: системным характером патологического процесса, длительным периодом асимптомного течения (т.е. потенциалом для терапевтического превентивного воздействия), широким спектром ассоциированных биомаркеров, характерных для различных этапов атерогенеза. Последний может быть с определённой степенью условности представлен в виде череды нижеследующих событий: субэндотелиальное проникновение и окисление липопротеинов низкой плотности → «рекрутирование» моноцитов и их дифференцировка в макрофаги → образование «пенистых» клеток и каскад воспалительных реакций → миграция гладкомышечных клеток → формирование некротического ядра → нестабильность бляшки [3].

На каждой стадии инициации и прогрессирования атеросклероза значимый вклад принадлежит эпигенетической модуляции, представленной, в частности, степенью экспрессии и/или плазменной концентрацией микроРНК — олигонуклеотидных некодирующих последовательностей РНК, являющихся важными агентами посттранскрипционной регуляции большинства биологических процессов [4]. Существенным свойством микроРНК является способность влиять на экспрессию большого числа целевых генов (плейотропное действие); и в то же время регуляция одного гена может модулироваться несколькими микроРНК. Подобная особенность является одной из причин того, что патогенетически значимыми для многих заболеваний (в том числе атеросклероза) оказывается довольно большой пул микроРНК, которые могут рассматриваться в качестве биомаркеров этих состояний [5].

#### Основные звенья атерогенеза и модулирующие их микроРНК

##### Atherogenesis stages and modulating microRNA

| Звено атерогенеза   Atherogenesis stage  | МикроРНК   MicroRNA  |
|--|--|
| Эндотелиальная дисфункция<br>Endothelial dysfunction   | miR-29a-(3p/5p), miR-106b-(3p/5p), miR-146a-(3p/5p), miR-155-(3p/5p)                                   |
| Метаболизм холестерина/липидов<br>Cholesterol/lipid metabolism   | miR-21-(3p/5p), miR-33a-(3p/5p), miR-183-(3p/5p), miR-329-(3p/5p), miR-186-3p                          |
| Воспаление, оксидативный стресс<br>Inflammation and oxidative stress   | miR-21-(3p/5p), miR-100-(3p/5p), miR-146a-(3p/5p), miR-200c-(3p/5p), miR-216a-(3p/5p), miR-494-(3p/5p) |
| Регуляция ангиогенеза, пролиферация и миграция гладкомышечных клеток<br>Angiogenesis regulation, proliferation and migration of vascular smooth muscle cells | miR-126-(3p/5p), miR-155-(3p/5p), miR-183-(3p/5p), miR-186-5p, miR-374a-(3p/5p), miR-532-(3p/5p)       |

Этот же факт лежит в основе сложности использования определения микроРНК в клинической практике для ранней диагностики и стратификации риска прогрессирования КА. В обзоре R. Badacz и соавт. только для КА описывается более 35 уникальных микроРНК, характерных для разных этапов атерогенеза [6]. Тем не менее продолжение изучения данного вопроса в этом контексте представляется особенно важным, по крайней мере, по трем причинам:

- поиск значимых и валидированных маркеров позволит выбрать те микроРНК, для которых имеет смысл разработка таргетной терапии;
- использование не одной, а нескольких микроРНК может оказаться прогностически более ценным для выделения группы пациентов с высоким риском КА;
- существующие исследования в большинстве проведены на малочисленных когортах пациентов и включают небольшое количество микроРНК.

Ранее нами в рамках пилотного проекта была апробирована и внедрена технология лабораторного выделения и идентификации микроРНК [7, 8], а также исследован набор микроРНК у пациентов с КА. Результатом этой работы стало определение ряда потенциальных про- и антиатерогенных маркеров. В ходе дальнейшего изучения данной проблемы и анализа научной литературы нами был расширен спектр интересующих нас микроРНК, ассоциированных с различными этапами атерогенеза: miR-126-(3p/5p), miR-29a-(3p/5p), miR-33a-(3p/5p), miR-21-(3p/5p), miR-532-(3p/5p), miR-200c-(3p/5p), miR-186-(3p/5p), miR-100-(3p/5p), miR-146a-(3p/5p), miR-155-(3p/5p), miR-216a-(3p/5p), miR-374-(3p/5p), miR-183-(3p/5p), miR-106b-(3p/5p), miR-329-(3p/5p), miR-494-(3p/5p). Согласно данным ранее проведённых исследований указанные микроРНК были распределены по основным патогенетическим звеньям атерогенеза (таблица).

Учитывая уже упоминавшийся плейотропный эффект микроРНК, становится ясно, почему некоторые молекулы могут участвовать в нескольких патогенетических механизмах развития КА.

С целью идентификации возможных значимых взаимодействий микроРНК–таргетный ген в каждой группе была проведена визуализация с помощью онлайн-инструмента *MIENTURNET* [9]. В качестве базы данных экспериментально валидированных ассоциаций использовалась miRTarBase; порог для минимального числа установленных взаимодействий был установлен на значении «3»;



допустимая доля ложноположительных результатов — 10% (т.е. были выбраны ассоциации с  $p < 0,1$ ); в визуализации включены только исследования с убедительным («strong») уровнем доказательности; схема расположения элементов — «circle».

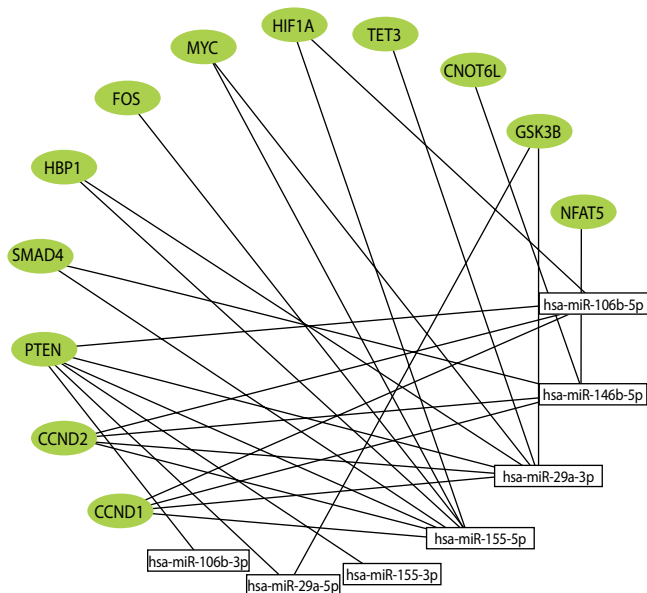
Ниже представим краткий обзор по каждой из выделенных групп микроРНК в контексте их роли в атерогенезе.

### Эндотелиальная дисфункция

Роль нарушения регуляции сосудистой стенки в развитии как атеросклероза, так и цереброваскулярной патологии в целом определяется протромботическим, провоспалительным, провазоконстрикторным и пропролиферативным характером альтераций, специфичным для дисфункции эндотелия [10]. На лабораторных и животных моделях показано, что miR-29a-3p обладает значительным ингибирующим эффектом в отношении экспрессии индуцированных фактором некроза опухоли- $\alpha$  молекул адгезии в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов [11]. Похожий механизм постулируется и у miR-106b-5p, гиперэкспрессия которой может замедлять апоптоз клеток эндотелия [12].

Одним из механизмов влияния miR-146a на функцию эндотелия является повышение экспрессии фермента эндотелиальной синтазы оксида азота [13]. С другой стороны, было продемонстрировано, что экзосомы с miR-155 обладают негативным эффектом в отношении эндотелиальной дисфункции [14].

На рис. 1 показано, что наиболее часто таргетируемым геном является *PTEN*, роль которого в атеросклерозе не-



**Рис. 1.** МикроРНК, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией (прямоугольники на белом фоне), и их таргеты (эллипсы на зелёном фоне).

Здесь и на рис. 2–4: порог для минимального числа подтвержденных ассоциаций — 3, выбраны взаимодействия только с  $p < 0,1$ .

Fig. 1. MicroRNAs associated with endothelial dysfunction (rectangles on white) and their targets (ellipses on green). Here and in Figures 2–4: minimum threshold of confirmed associations: 3, only  $p < 0,1$ .

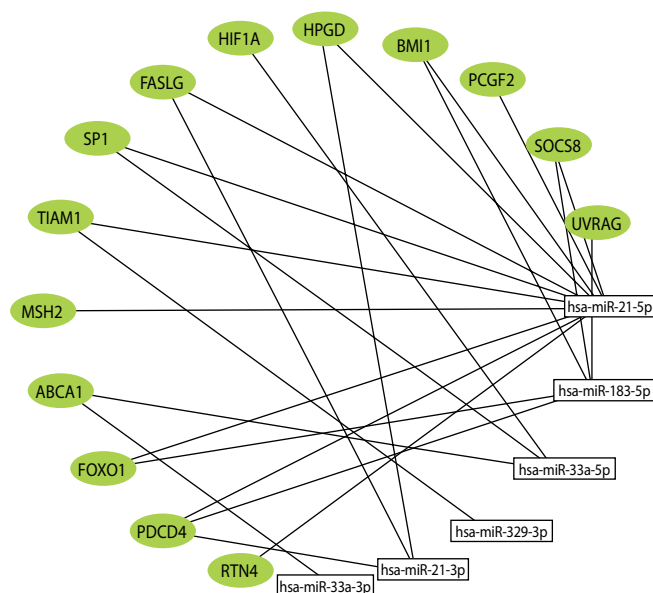
однозначна: с одной стороны, повышение его активности ассоциировано с развитием эндотелиальной дисфункции [15], с другой — некоторые работы рассматривают *PTEN* в качестве противовоспалительного и антифибротического агента, который поддерживает дифференцировку гладкомышечных клеток [16]. Ещё одним потенциально значимым для атерогенеза геном с большим числом ассоциаций оказался ген *CCND2* (кодирует белок циклин D2), который замедляет повреждение эндотелия при развитии атеросклероза [17].

### Метаболизм холестерина/липидов

Одним из важнейших пусковых моментов в развитии атеросклероза является нарушение транспорта холестерина и метаболизма липидов. Гиперэкспрессия miR-21 ведёт к уменьшению захвата окисленных липидов макрофагами, снижая образование пенистых клеток [18]. Практически противоположным действием обладает одна из важнейших проатерогенных микроРНК — miR-33a, к эффектам которой относятся ингибирование обратного транспорта холестерина, усиление поглощения макрофагами липопротеинов низкой плотности, аккумуляция пенистых клеток [19]. Целевой для miR-33a ген — фермента *ABCA1* в печени — визуализирован в числе других на рис. 2.

В регуляции этого фермента, в том числе с участием повышенного уровня интерлейкина-8, принимает участие miR-183 [20]. Прямым таргетом последней является ген фактора транскрипции *FOXO1*, снижение экспрессии которого развивается в ответ на увеличение концентрации окисленных липопротеинов низкой плотности и также ведёт к проатерогенным изменениям [21].

Экспрессия miR-329 оказалась повышенной у пациентов с коронарным атеросклерозом в исследовании [22], что ав-



**Рис. 2.** МикроРНК, ассоциированные с липидным метаболизмом (прямоугольники на белом фоне), и их таргеты (эллипсы на зелёном фоне).

Fig. 2. MicroRNAs associated with lipid metabolism (rectangles on white) and their targets (ellipses on green).



Похожим пропролиферативным эффектом в отношении ГМК сосудистой стенки обладает и гиперэкспрессия miR-186-5p [36]; вероятным патогенетическим путём в этом случае выступает действие этой микроРНК на ген эндотелиального фактора роста *VEGFA*. Одним из целевых генов для miR-374 является *WNT5A* (рис. 4) — он выступает промотирующим фактором в отношении пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов [37]. Этим может объясняться повышение экспрессии miR-374 у пациентов с КА, а также положительная корреляция с толщиной комплекса интима—медиа у этих больных [38].

Одной из потенциально антиатерогенных микроРНК в этой группе может быть miR-532: сывороточная концентрация её была ниже у пациентов с КА, а гиперэкспрессия miR-532 приводила к ингибированию пролиферации и миграции ГМК сосудов [39].

## Заключение

Биомаркеры являются важнейшей из составляющих персонализированной медицины, но, помимо этого, они представляют собой значимое связующее звено между фундаментальной и клинической медициной. Атеросклероз как одна из главных причин заболеваемости и смертности в мире находится в авангарде биомаркерного изучения, и микроРНК в настоящее время рассматриваются в качестве новейшего и более дифференцированного технологического подхода к определению этапности атерогенеза. Одним из потенциальных преимуществ микроРНК может являться специфичность некоторых из них в отношении локализации атеросклероза — в частности, наибольший интерес представляют каротидный

и коронарный атеросклероз. Важным отличием микроРНК также можно считать возможность прецизионной коррекции выявляемых изменений с использованием таргетированной терапии на основании валидированных биомаркеров.

Представленный краткий обзор подчеркнул комплексный характер проблемы, сложность выделения одной микроРНК в качестве единственного значимого биомаркера, а также неоднозначную роль этих биомаркеров в звеньях атерогенеза. Остаётся также недостаточно чёткое понимание специфичности микроРНК не только в отношении конкретных нозологий, но и в рамках одного заболевания. Так, например, допустимо ли транспонировать данные, полученные у пациентов с коронарным атеросклерозом, на больных с КА; отличен ли микроРНК-профиль у пациентов с интракраниальным атеросклерозом от пациентов с каротидными стенозами.

В настоящей статье нами была предложена и технологически обоснована панель микроРНК, отражающих основные звенья атерогенеза, для исследования их экспрессии у пациентов с КА. Кроме того, были определены основные совместные таргеты, которые могут являться медиаторами патологического процесса.

Вместе с тем нам представляется, что обилие нерешённых вопросов подчёркивает необходимость дальнейших исследований в этом аспекте и определяет важность новых методологических решений для более широкого внедрения лабораторного анализа микроРНК. Клиническое применение микроРНК у пациентов с КА следует базировать на результатах больших когортных исследований.

## Список источников / References

- Mettananda K.C.D., Eshani M.D.P., Wettasinghe L.M. et al. Prevalence and correlates of carotid artery stenosis in a cohort of Sri Lankan ischaemic stroke patients. *BMC Neurol.* 2021; 21: 385. doi: 10.1186/s12883-021-02415-1
- Song P., Fang Z., Wang H. et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob. Health.* 2020; 8(5): e721–e729. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0
- Танашян М.М., Лагода О.В., Раскуражев А.А. и др. Экстра- versus интракраниальный атеросклероз: две грани одной проблемы. *Российский неврологический журнал.* 2022; 27(3): 11–19.
- Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Raskurazhev A.A. et al. Extra- versus intracranial atherosclerosis: two facets of the same problem. *Russian Neurological Journal.* 2022; 27(3): 11–19. (In Russ.) doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-3-11-19
- Раскуражев А.А., Танашян М.М. Роль микроРНК в цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2019; 13(3): 41–46.
- Raskurazhev A.A., Tanashyan M.M. The role of micro-RNA in cerebrovascular disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2019; 13(3): 41–46. (In Russ.) doi: 10.25692/ACEN.2019.3.6
- Кучер А.Н., Назаренко М.С. Роль микро-РНК при атерогенезе. *Кардиология.* 2017; 57(9): 65–76.
- Kucher A.N., Nazarenko M.S. The role of microRNA in atherogenesis. *Cardiology.* 2017; 57(9): 65–76. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2017.9.10022
- Badacz R., Przewlocki T., Legutko J. et al. microRNAs associated with carotid plaque development and vulnerability: the clinician's perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(24): 15645. doi: 10.3390/ijms232415645
- Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Кузнецова П.И., Танашян М.М. МикроРНК как значимые биомаркеры атеросклеротической цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2022; 16(1): 5–13.

- Raskurazhev A.A., Shabalina A.A., Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M. Micro-RNA as significant biomarkers of cerebrovascular atherosclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2022; 16(1): 5–13. (In Russ.) doi: 10.54101/ACEN.2022.1.1
- Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I., Shabalina A.A., Tanashyan M.M. MicroRNA and hemostasis profile of carotid atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 10974. doi: 10.3390/ijms231810974
- Licursi V., Conte F., Fisco G., Paci P. MIENURNET: an interactive web tool for microRNA-target enrichment and network-based analysis. *BMC Bioinformatics.* 2019; 20(1): 545. doi: 10.1186/s12859-019-3105-x
- Widlansky M.E., Gokce N., Kearney J.F. Jr, Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42(7): 1149–1160. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00994-x
- Deng X., Chu X., Wang P. et al. MicroRNA-29a-3p reduces TNF $\alpha$ -induced endothelial dysfunction by targeting tumor necrosis factor receptor 1. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 2019; 18: 903–915. doi: 10.1016/j.omtn.2019.10.014
- Zhang Y., Wang L., Xu J., et al. Up-regulated miR-106b inhibits ox-LDL-induced endothelial cell apoptosis in atherosclerosis. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2020; 53(3): e8960. doi: 10.1590/1414-431X20198960
- Cheng H.S., Sivachandran N., Lau A. et al. MicroRNA-146 represses endothelial activation by inhibiting pro-inflammatory pathways. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5(7): 1017–1034. doi: 10.1002/emmm.201202318
- Wang C., Liu C., Shi J. et al. Nicotine exacerbates endothelial dysfunction and drives atherosclerosis via extracellular vesicle-miRNA. *Cardiovasc. Res.* 2022; 25:cvac140. doi: 10.1093/cvr/cvac140
- Kuo H.M., Lin C.Y., Lam H.C. et al. PTEN overexpression attenuates angiogenic processes of endothelial cells by blockade of endothelin-1/endothelin B receptor signaling. *Atherosclerosis.* 2012; 221(2): 341–349. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.067

16. Moulton K.S., Li M., Strand K. et al. PTEN deficiency promotes pathological vascular remodeling of human coronary arteries. *JCI Insight*. 2018; 3(4): e97228.  
doi: 10.1172/jci.insight.97228
17. Gao Y., Li G., Fan S. et al. Circ\_0093887 upregulates CCND2 and SUCNR1 to inhibit the ox-LDL-induced endothelial dysfunction in atherosclerosis by functioning as a miR-876-3p sponge. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2021; 48(8): 1137–1149.  
doi: 10.1111/1440-1681.13504
18. Feng J., Li A., Deng J. et al. miR-21 attenuates lipopolysaccharide-induced lipid accumulation and inflammatory response: potential role in cerebrovascular disease. *Lipids Health Dis.* 2014; 13: 27.  
doi: 10.1186/1476-511X-13-27
19. Price N.L., Rotllan N., Canfrán-Duque A. et al. Genetic dissection of the impact of miR-33a and miR-33b during the progression of atherosclerosis. *Cell Rep.* 2017; 21(5): 1317–1330.  
doi: 10.1016/j.celrep.2017.10.023
20. Tang X.E., Li H., Chen L.Y. et al. IL-8 negatively regulates ABCA1 expression and cholesterol efflux via upregulating miR-183 in THP-1 macrophage-derived foam cells. *Cytokine*. 2019; 122: 154385.  
doi: 10.1016/j.cyto.2018.04.028
21. Fan M., Huang Y., Li K. et al. ox-LDL regulates proliferation and apoptosis in VSMCs by controlling the miR-183-5p/FOXO1. *Genes Genomics*. 2022; 44(6): 671–681.  
doi: 10.1007/s13258-022-01236-x
22. Rafiei A., Ferns G.A., Ahmadi R. et al. Expression levels of miR-27a, miR-329, ABCA1, and ABCG1 genes in peripheral blood mononuclear cells and their correlation with serum levels of oxidative stress and hs-CRP in the patients with coronary artery disease. *IUBMB Life*. 2021; 73(1): 223–237.  
doi: 10.1002/iub.2421
23. Li J., Li K., Chen X. Inflammation-regulatory microRNAs: Valuable targets for intracranial atherosclerosis. *J. Neurosci. Res.* 2019; 97(10): 1242–1252.  
doi: 10.1002/jnr.24487
24. Pankratz F., Hohnloser C., Bemtgen X. et al. MicroRNA-100 suppresses chronic vascular inflammation by stimulation of endothelial autophagy. *Circ. Res.* 2018; 122(3): 417–432.  
doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311428
25. Yang K., He Y.S., Wang X.Q. et al. MiR-146a inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced lipid accumulation and inflammatory response via targeting toll-like receptor 4. *FEBS Lett.* 2011; 585(6): 854–860.  
doi: 10.1016/j.febslet.2011.02.009
26. Döring Y., Noels H., van der Vorst E.P.C. et al. Vascular CXCR4 limits atherosclerosis by maintaining arterial integrity: evidence from mouse and human studies. *Circulation*. 2017; 136(4): 388–403.  
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027646
27. Magenta A., Greco S., Gaetano C., Martelli F. Oxidative stress and microRNAs in vascular diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14(9): 17319–17346.  
doi: 10.3390/ijms140917319
28. Yang S., Mi X., Chen Y. et al. MicroRNA-216a induces endothelial senescence and inflammation via Smad3/IκBα pathway. *J. Cell Mol. Med.* 2018; 22(5): 2739–2749.  
doi: 10.1111/jcmm.13567
29. Yang S., Chen Y., Mi X. et al. MicroRNA-216a promotes endothelial inflammation by smad7/IκBα pathway in atherosclerosis. *Dis. Markers*. 2020; 2020: 8864322.  
doi: 10.1155/2020/8864322
30. van Ingen E., Foks A.C., Woudenberg T. et al. Inhibition of microRNA-494-3p activates Wnt signaling and reduces proinflammatory macrophage polarization in atherosclerosis. *Mol. Ther. Nucleic Acids*. 2021; 26: 1228–1239.  
doi: 10.1016/j.omtn.2021.10.027
31. Zhu L., Wang Y., Qiao F. microRNA-223 and microRNA-126 are clinical indicators for predicting the plaque stability in carotid atherosclerosis patients. *J. Hum. Hypertens.* 2022.  
doi: 10.1038/s41371-022-00760-3
32. Chen L., Zheng S.Y., Yang C.Q. et al. MiR-155-5p inhibits the proliferation and migration of VSMCs and HUVECs in atherosclerosis by targeting AKT1. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019; 23(5): 2223–2233.  
doi: 10.26355/eurrev.201903.17270
33. Xu W., Qian L., Yuan X., Lu Y. MicroRNA-223-3p inhibits oxidized low-density lipoprotein-mediated NLRP3 inflammasome activation via directly targeting NLRP3 and FOXO3. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2022; 81(3): 241–253.  
doi: 10.3233/CH-211232
34. Sun B., Shan Z., Sun G., Wang X. Micro-RNA-183-5p acts as a potential diagnostic biomarker for atherosclerosis and regulates the growth of vascular smooth muscle cell. *J. Chin. Med. Assoc.* 2021; 84(1): 33–37.  
doi: 10.1097/JCMA.0000000000000433
35. Xu H., Cui Y., Liu X. et al. miR-1290 promotes IL-8-mediated vascular endothelial cell adhesion by targeting GSK-3β. *Mol. Biol. Rep.* 2022; 49(3): 1871–1882.  
doi: 10.1007/s11033-021-06998-3
36. Sun B., Cao Q., Meng M., Wang X. MicroRNA-186-5p serves as a diagnostic biomarker in atherosclerosis and regulates vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Cell Mol. Biol. Lett.* 2020; 25: 27.  
doi: 10.1186/s11658-020-00220-1
37. Shi Y., Li H., Gu J. et al. Wnt5a/Ror2 promotes vascular smooth muscle cells proliferation via activating PKC. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2022; 60(3): 271–279.  
doi: 10.5603/FHC.a2022.0026
38. Wang W., Ma F., Zhang H. MicroRNA-374 is a potential diagnostic biomarker for atherosclerosis and regulates the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2020; 10(4): 687–694.  
doi: 10.21037/cdt-20-444
39. Sun H., Wu S., Sun B. MicroRNA-532-5p protects against atherosclerosis through inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2020; 10(3): 481–489.  
doi: 10.21037/cdt-20-91

## Информация об авторах

Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,  
<https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Раскуражев Антон Алексеевич — к.м.н., врач-невролог, с.н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,  
<https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Кузнецова Полина Игоревна — к.м.н., врач-невролог, н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,  
<https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

Мазур Андрей Сергеевич — аспирант 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия,  
<https://orcid.org/0000-0001-8960-721X>

Шабалина Алла Анатольевна — д.м.н., в.н.с., рук. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

**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

Marine M. Tanashyan — D. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for research, Head, 1<sup>st</sup> Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Anton A. Raskurazhev — Cand. Sci. (Med.), neurologist, senior researcher, 1<sup>st</sup> Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>

Polina I. Kuznetsova — Cand. Sci. (Med.), neurologist, researcher, 1<sup>st</sup> Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4626-6520>

Andrey S. Mazur — postgraduate student, 1<sup>st</sup> Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8960-721X>

Alla A. Shabalina — D. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics (with clinical laboratory diagnostics), Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

**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.



# Анализ серии случаев токсоплазмоза головного мозга в практике стационара неврологического профиля

П.Г. Шнякин<sup>1,2</sup>, А.В. Ботов<sup>1,2</sup>, П.Г. Руденко<sup>1,2</sup>, В.А. Хоржевский<sup>1,2</sup>, И.С. Усатова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

## Аннотация

**Введение.** Центральная нервная система является одной из основных мишеней поражения у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Неврологические осложнения на стадии СПИДа в первую очередь обусловлены развитием оппортунистических инфекций головного мозга, среди которых наиболее часто встречается токсоплазмоз. Нередко пациенты с церебральным токсоплазмозом поступают в стационары с диагнозами инсульта, опухоли или энцефалита. При этом не всегда известен ВИЧ-статус пациентов, а тяжесть состояния нередко не позволяет провести весь спектр необходимых обследований.

**Материалы и методы.** В данной работе представлен собственный опыт ведения 6 пациентов с одиночными очагами токсоплазмоза, поступивших в нейрохирургическое отделение с диагнозом «опухоль головного мозга».

**Результаты.** Только у 3 пациентов первично было известно о наличии ВИЧ-инфекции. У 2 пациентов в компенсированном состоянии диагноз был подтвержден выявлением IgG к токсоплазмам в крови. В 2 случаях при отрицательных серологических реакциях на токсоплазмоз проведена биопсия под нейронавигационным контролем. Одному пациенту с массивным перифокальным отеком и дислокацией срединных структур в силу исходной тяжести состояния были выполнены декомпрессионная трепанация черепа, удаление объемного образования. Одна пациентка оставалась диагностически неясной и была прооперирована с подозрением на опухоль головного мозга. Все пациенты после дообследования, а в 4 случаях — после гистологического подтверждения токсоплазмоза были переведены в инфекционную больницу для проведения специфической терапии.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция; оппортунистические инфекции; токсоплазмоз; нейрохирургия

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (протокол № 43 от 10.02.2018).

**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:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: shnyakinpavel@mail.ru. Шнякин П.Г.

**Для цитирования:** Шнякин П.Г., Ботов А.В., Руденко П.Г., Хоржевский В.А., Усатова И.С. Анализ серии случаев токсоплазмоза головного мозга в практике стационара неврологического профиля. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023; 17(1): 75–81.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.9>

Поступила 06.10.2022 / Принята в печать 28.11.2022 / Опубликовано 25.03.2023

## A case series of cerebral toxoplasmosis in the practice of a neurological hospital

Pavel G. Shnyakin<sup>1,2</sup>, Anton V. Botov<sup>1,2</sup>, Pavel G. Rudenko<sup>1,2</sup>, Vladimir A. Khorzhevsky<sup>1,2</sup>, Irina S. Usatova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

## Abstract

**Introduction.** Central nervous system is one of the main targets in patients with HIV infection. Neurological complications in AIDS are primarily caused by opportunistic brain infections including toxoplasmosis as the most common one. Patients with cerebral toxoplasmosis are often hospitalized with diagnosed strokes, tumors, or encephalitis. At that, their HIV status may be unknown and their state severity often does not allow conducting the range of required examinations.

**Materials and methods.** We have described our experience in management of 6 patients admitted to the neurosurgery department with single toxoplasmosis foci and diagnosed brain tumors.

**Results.** HIV infection was initially known in 3 patients only. In 2 compensated patients, the diagnosis was confirmed via *Toxoplasma* IgG blood test. In 2 individuals, negative serological *Toxoplasma* reactions were followed by neuronavigationally controlled biopsies. A patient with an extensive perifocal edema and, as a result, dislocated midline structures underwent decompressive craniectomy and mass removal. One female patient, with an unclear diagnosis, was operated for a suspected brain tumor. After additional assessments (including 4 histologies to confirm cerebral toxoplasmosis), all the patients were transferred to the infectious disease hospital for specific treatment.



**Keywords:** HIV infection; opportunistic infections; toxoplasmosis; neurosurgery

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Regional Clinical Hospital (Protocol No. 43, February 10, 2018).

**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:** 660022, Russia, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka Str., 1. Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky. E-mail: shnyakinpavel@mail.ru. Shnyakin P.G.

**For citation:** Shnyakin P.G., Botov A.V., Rudenko P.G., Khorzhevsky V.A., Usatova I.S. A case series of cerebral toxoplasmosis in neurological practice. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(1): 75–81. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.9>

Received 06.10.2022 / Accepted 28.11.2022 / Published 25.03.2023

## Введение

В России отмечается один из самых высоких в мире темпов ежегодного прироста ВИЧ-инфицированных, поэтому врачи разных специальностей всё чаще сталкиваются с осложнениями данного заболевания, нередко маскирующимися под другую патологию, особенно на стадии СПИДа [1, 2].

Поражение нервной системы у ВИЧ-инфицированных занимает второе место после изменений иммунного статуса и встречается у 40–80% пациентов на стадии СПИДа, что связано как с прямым повреждением вирусом нервных клеток, так и с развитием оппортунистических инфекций [2–4]. В 10–20% случаев неврологические нарушения — первые проявления ВИЧ [5]. Церебральный токсоплазмоз (ЦТ) — наиболее частая оппортунистическая инфекция, поражающая центральную нервную систему (ЦНС) у пациентов со СПИД [1, 5–8].

Диагностика оппортунистических инфекций у больных с ВИЧ при множественных церебральных очагах в большинстве случаев не вызывает затруднений и подтверждается результатами лабораторных исследований: иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР). Более сложна диагностика солитарных образований в головном мозге у ВИЧ-инфицированных [5, 9]. При этом, по данным ряда исследователей, одиночные очаги ЦТ встречаются примерно в 20% случаев [1]. В подобных ситуациях дифференциальный диагноз проводится с лимфомой ЦНС, первичными и метастатическими опухолями, туберкуломами, нейроцистицеркозом, эхинококкозом, альвеококкозом и другими заболеваниями [10, 11].

Нередко выявление токсоплазмоза усложняется из-за того, что на фоне ослабленной иммунной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией вырабатывается недостаточное количество специфических антител. В таких случаях ИФА на иммуноглобулины к токсоплазме может быть отрицательным. Также следует отметить, что чувствительность ПЦР к ДНК возбудителя при анализе спинномозговой жидкости колеблется в пределах 30–50% [6].

Наибольшие трудности диагностики возникают у пациентов без известного ВИЧ-статуса с солитарными очагами ЦТ [4, 8]. Эти больные нередко поступают в стационары в тяжёлом состоянии с клиническими проявлениями дислокационного синдрома, что делает невозможным проведение всего комплекса инструментально-диагностических мероприятий [10].

В данной статье представлен собственный опыт курации пациентов с солитарными очагами ЦТ. Во всех случаях первично при поступлении в нейрохирургическое отделение был выставлен диагноз «опухоль головного мозга».

## Материалы и методы

В исследование включены 6 пациентов с подтверждённым диагнозом солитарной формы ЦТ, наблюдавшиеся в нейрохирургическом отделении КГБУЗ «Краевая клиническая больница г. Красноярск» в 2018–2022 гг. Изначально всем им был установлен диагноз новообразования.

Проанализированы половой и возрастной состав пациентов, длительность ВИЧ-инфекции, клиническая манифестация токсоплазмоза, нейровизуализационные (мультиспиральная компьютерная (МСКТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография) характеристики очагов и лабораторные показатели.

Приведены клинические примеры и принципы установления окончательного диагноза.

Статистический анализ и обработка материала выполнены с помощью программы «Statistica v.6.0» («StatSoft Inc.». Нормальность распределения выборки не оценивали. Значимость различий между средними величинами определяли по U-критерию Манна–Уитни. Данные представлены в формате Me [25%;75%].

## Результаты

Среди анализируемых пациентов с ЦТ было 3 мужчин и 3 женщины. Возраст колебался от 37 лет до 61 года, в среднем составил 44,1 года.

Положительный ВИЧ-статус был известен при поступлении у 3 (50%) пациентов, при этом стаж заболевания составил более 10 лет (11, 15 и 16 лет). Никто из пациентов регулярную антиретровирусную терапию не получал. Ещё 1 пациент первоначально скрывал наличие ВИЧ-инфекции, но позже выяснилось, что он состоял на учёте у врача-инфекциониста около 12 лет и также системно не лечился. Все четверо страдали наркоманией, у 3 из них выявлен вирусный гепатит С. Ещё у 2 пациентов, социально благополучных и не страдающих наркоманией, ВИЧ-инфекция была выявлена впервые.

Двое больных были доставлены бригадой скорой помощью в тяжёлом состоянии, с нарушениями уровня бодрствования.



ния до глубокого оглушения-сопора (10–11 баллов по шкале комы Глазго). Четверо пациентов при поступлении были в сознании, при этом у 3 из них отмечались снижение критики, умеренная дезориентация и выраженная головная боль. У 3 пациентов определялся гемипарез (от умеренного до глубокого), у 1 пациентки — гемипарез и речевые нарушения.

В 4 (66,6%) наблюдениях отмечалась длительная (от 10 дней до 3 нед) лихорадка в пределах 37,3–38,0°C.

Из сопутствующих поражений, характерных для СПИДа, в нашей выборке только у 1 пациентки выявлен кандидоз полости рта.

МРТ головного мозга с парамагнетиком выполнена в 4 случаях, ещё 2 пациентам в связи с тяжестью состояния (нарушения уровня бодрствования) проведена МСКТ с контрастным усилением. Во всех наблюдениях были визуализированы солитарные образования с выраженным перифокальным отёком, кольцевидно накапливающие парамагнетик/контрастное вещество. Характерно, что в режиме T2-ВИ МРТ очаги токсоплазмоза имели гипоинтенсивный сигнал. Классический симптом «асимметричной мишени» наблюдался у 3 (50%) больных.

У всех пациентов определялось супратенториальное расположение очагов: в 2 случаях — в области зрительного бугра, в 2 — в путаменальной области, еще в 2 — на границе серого и белого вещества лобной доли. Максимальный размер образований колебался от 2,6 до 4,8 см, медиана — 3,2 [2,9; 3,7] см.

Во всех наблюдениях в анализах крови отмечалась лимфопения со снижением абсолютного количества лимфоцитов ниже  $1,0 \times 10^9$ . Пятерым пациентам выполнено исследование иммунного статуса — зарегистрировано снижение количества CD4-лимфоцитов в пределах 87–232 кл/мкл, медиана — 133 [103; 148] кл/мкл.

У 2 больным с положительным ВИЧ-статусом и выявленными по ИФА IgG к токсоплазме диагноз опухоли головного мозга был снят, пациенты переведены в инфекционную больницу для получения специфической терапии.

Двоим пациентам с известным анамнезом ВИЧ-инфекции, но при отрицательном ИФА на антитела к токсоплазме и невозможности исследования ликвора на ПЦР к ДНК возбудителя из-за наличия объёмного образования с перифокальным отёком, была выполнена биопсия под нейронавигационным контролем. В обоих случаях клеток опухоли не обнаружено. Патогистологами высказано мнение о соответствии результатов биопсии токсоплазмозному энцефалиту. Пациенты без ухудшения состояния переведены в инфекционный госпиталь для дальнейшего обследования и лечения.

Двум больным выполнено микрохирургическое удаление объёмных образований. В 1 случае вмешательство проведено в срочном порядке, т.к. пациент доставлен бригадой скорой помощи в состоянии сопора. По данным МСКТ у него был выявлен очаг в правой путаменальной области, максимальным размером до 3,5 см и дислокацией срединных структур на 1,1 см. Пациент страдал полинаркоманией, ВИЧ-инфицированный, однако в связи с высоким

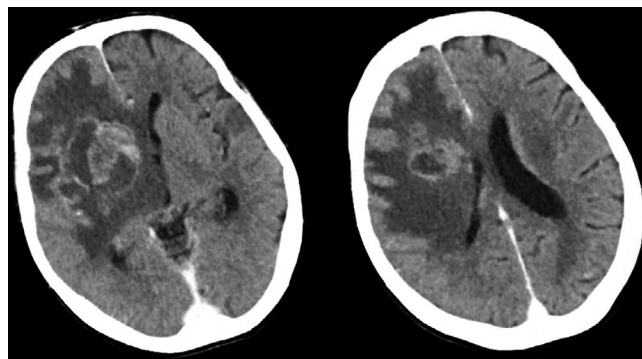
риском вклинения выполнена операция: декомпрессивная трепанация черепа, микрохирургическое удаление объёмного образования. У второй пациентки (клинический случай 2) без ВИЧ-инфекции в анамнезе токсоплазмоз первично заподозрен не был, и операция выполнялась как удаление опухоли головного мозга. В этих наблюдениях при гистологическом исследовании материала опухолевой ткани не обнаружено. Оба пациента были переведены в инфекционную больницу для дальнейшего лечения.

### Клинический случай 1

Пациентка Я., 39 лет, доставлена в приёмный покой бригадой скорой помощи с серией судорожных приступов. При поступлении предъявляла жалобы на головную боль и слабость в левых конечностях. Считает себя больной около 1 мес, когда появилась и стала нарастать головная боль, отмечались подъёмы температуры тела до 37,5–37,8°C, затем за неделю до обращения выросла слабость в левой руке. В день госпитализации у пациентки развился генерализованный судорожный приступ. В анамнезе полинаркомания на протяжении 15 лет, ВИЧ-инфекцию отрицает. На момент осмотра: сознание ясное, критика снижена, отмечается левосторонний гемипарез со снижением мышечной силы до 2 баллов в руке и 4 баллов в ноге. В приёмном покое выполнена МСКТ головного мозга, по результатам которой выявлено кистозно-солидное объёмное образование глубинных отделов правой лобной доли с выраженным перифокальным отёком, кольцевидно накапливающее контрастное вещество. Максимальный размер очага 4,8 см (рис. 1).

На следующий день планировалось проведение МРТ головного мозга с парамагнетиком, но за сутки пациентка стала более ажитирована, некритична, и выполнить исследование не удалось.

В лабораторных анализах выявлена лимфопения: лимфоциты отн. 8% (19–37), абс.  $1,0 \times 10^9/л$  (1,2–3,0). По результатам исследований подтверждена ВИЧ-инфекция. В иммунном статусе — снижение уровня CD4-лимфоцитов до 232 кл/мкл. Однако по данным ИФА антител к токсо-



**Рис. 1.** МСКТ головного мозга пациентки Я. с контрастным усилением.

Определяется объёмное образование глубинных отделов правой лобной доли, кольцевидно накапливающее контрастное вещество с выраженным перифокальным отёком и дислокацией срединных структур.

**Fig. 1.** Contrast-enhanced brain MSCT image of patient Ya. A mass deeply in the right frontal area, with a ring contrast enhancement, a significant perifocal edema, and dislocated midline structures.

плазме не обнаружено. Учитывая большие размеры очага и наличие выраженного перифокального отёка, от люмбальной пункции для взятия ликвора на ПЦР решено воздержаться. Поскольку МСКТ-картина была не вполне типичной для токсоплазмоза (единичный очаг размером до 4,8 см при отсутствии симптома «асимметричной мишени»), с целью окончательной дифференцировки токсоплазмоза ЦНС и внутримозговой опухоли (глиобластома) принято решение о биопсии. Последняя выполнена под нейронавигационным контролем из расширенного фрезевого отверстия. По результатам патогистологического исследования биопсийного материала опухолевых клеток не выявлено, морфологическая картина возможна при токсоплазмозе.

С диагнозом «СПИД, токсоплазмозный энцефалит» пациентка переведена в инфекционную больницу для дальнейшего лечения.

### Клинический случай 2

Пациентка Р., 61 год, поступила в приёмный покой Краевой клинической больницы с нарушениями речи и правосторонним гемипарезом. Со слов сопровождающего родственника известно, что она болеет на протяжении 3 нед, когда появились и стали нарастать головная боль и слабость в правых конечностях. В неврологическом статусе при поступлении: сознание ясное, сенсомоторная афазия, правосторонний гемипарез со снижением мышечной силы до 3 баллов. Выполнена МСКТ головного мозга, по результатам которой визуализировано кольцевидно накапливающее контрастное вещество объёмное образование левой лобной доли с выраженным перифокальным отёком (рис. 2).

Учитывая возраст пациентки и отсутствие данных о ВИЧ-инфекции, первично проводилась дифференциальная диагностика между глиобластомой, метастазом и абсцессом.

МРТ пациентке провести не удалось из-за выраженных артефактов от движений. Принято решение о хирургическом лечении. Выполнена операция: костно-пластическая трепанация черепа, микрохирургическое удаление объёмного образования. На следующие сутки после операции пациентка экстубирована, восстановился ясный уровень сознания, не-



Рис. 2. МСКТ головного мозга пациентки Р. с контрастным усилением при поступлении. Определяется объёмное образование левой лобной доли с выраженным перифокальным отёком, кольцевидно накапливающее контрастное вещество.

Fig. 2. Contrast-enhanced brain MSCT image of patient R. at admission. A mass in the left frontal area, with a ring contrast enhancement and significant perifocal edema.

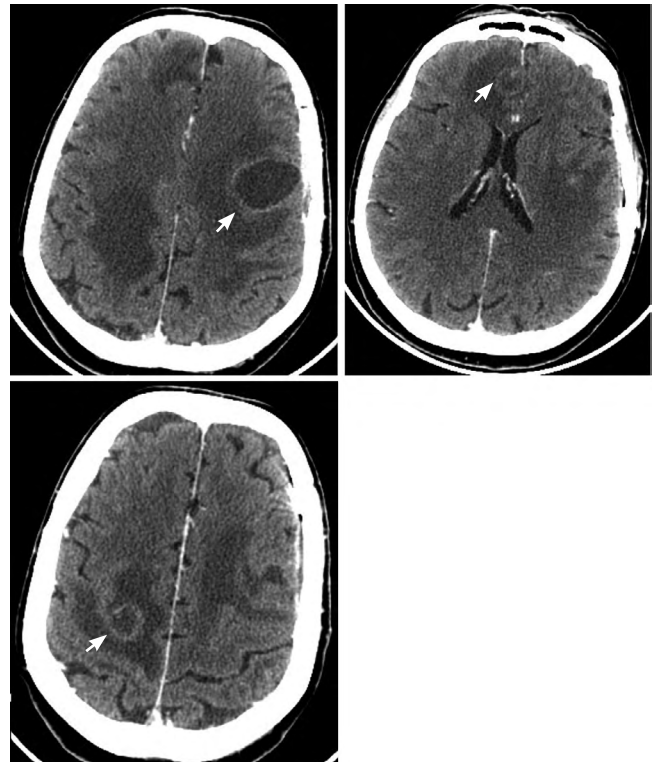


Рис. 3. МСКТ головного мозга пациентки Р. с контрастным усилением через 1 мес после операции.

Стрелки — объёмные образования обеих лобных и правой теменной долей с выраженным перифокальным отёком, кольцевидно накапливающие контрастное вещество.

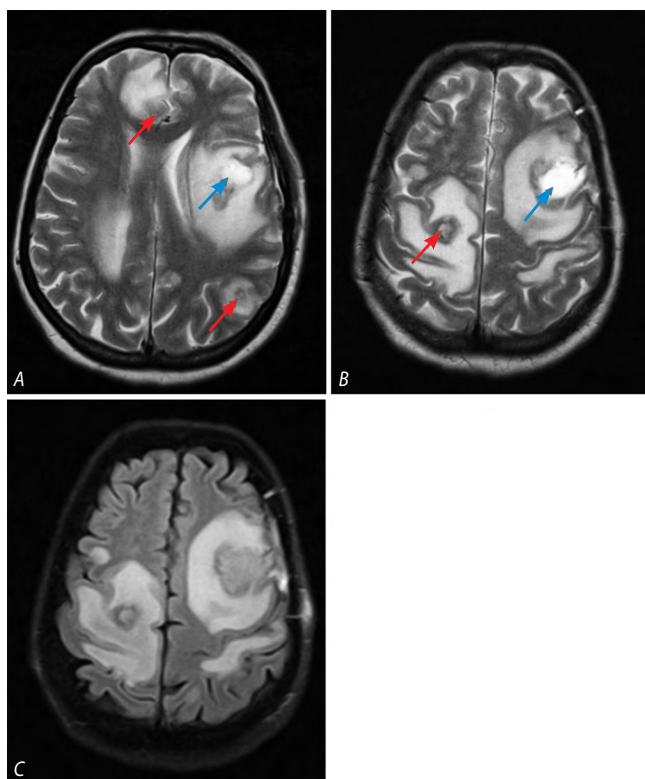
Fig. 3. Contrast-enhanced brain MSCT image one month postoperatively. Arrows — masses in both frontal areas and in the right parietal lobe, with a ring contrast enhancement and significant perifocal edema.

врологический дефицит соответствовал дооперационному уровню. По данным гистологического заключения: морфологическая картина глиальной опухоли, наиболее вероятно астроцитарной природы. Для уточнения диагноза проводилось иммуногистохимическое исследование (ИГХ), однако пациентка не дождалась верификации и вместе с родственником самовольно покинула больницу. По результатам ИГХ данных за опухоль не выявлено, определялись участки некроза с перифокальной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и реактивными изменениями глии.

Через 1 мес пациентка доставлена бригадой скорой помощи в тяжёлом состоянии с нарушением уровня бодрствования до глубокого оглушения и грубым правосторонним гемипарезом (мышечная сила 2 балла). По данным МСКТ визуализированы 3 очага, кольцевидно накапливающие контрастное вещество, с выраженным перифокальным отёком. Учитывая результаты ИГХ, данное состояние расценено как множественные абсцессы головного мозга (рис. 3).

Через 1 сут, после стабилизации состояния, выполнена МРТ головного мозга. Выявлены гипоинтенсивные на T2 и изоинтенсивные на T2-FLAIR внутримозговые очаги с выраженным перифокальным отёком, гиперинтенсивная на T2 и изоинтенсивная на T2-FLAIR послеоперационная киста левой лобной доли. Кроме того, визуализированы несколько внутримозговых гиперинтенсивных на T2 и T2-FLAIR очагов (рис. 4).





**Рис. 4.** МРТ головного мозга пациентки Р. в режимах T2-ВИ (A, B) и FLAIR (C) через 1 мес после операции.

Определяются гипоинтенсивные очаги с выраженным перифокальным отёком (красные стрелки), гиперинтенсивная послеоперационная киста (синие стрелки).

**Fig. 4.** T2 weighed (A, B) and FLAIR (C) brain MRI images of female patient R. one month postoperatively.

Hypointensive foci with significant perifocal edema (red arrows) and a hyperintensive postoperative cyst (blue arrows).

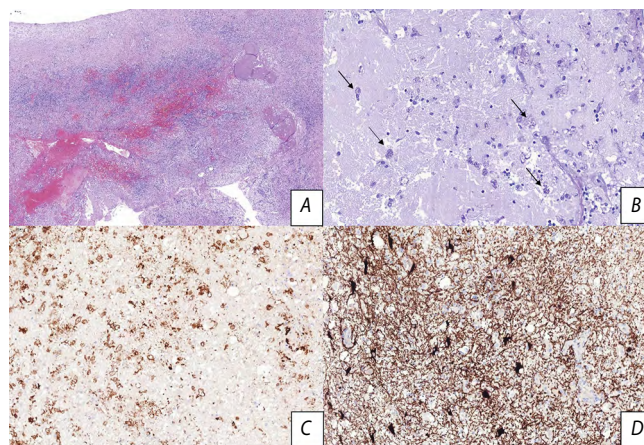
Принимая во внимание результаты ИГХ, особенности клинического течения заболевания и МРТ картину, принято решение о проведении дополнительного морфологического исследования с окраской препаратов на простейших (ШИК-реакция). Выявлены внутри- и внеклеточные колонии простейших, обнаруживаемые в клетках макрофагального ряда и клетках астроглии (рис. 5).

На основании всего перечисленного выдвинуто предположение о токсоплазмозе головного мозга. Дальнейшие анализы на ВИЧ и ИФА на антитела к токсоплазме подтвердили диагноз.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует тот факт, что даже у пожилых и социально благополучных пациентов без явного анамнеза ВИЧ-инфекции следует не забывать о её возможности.

## Обсуждение

ЦТ представляет собой инфекционный процесс, сопровождающийся гранулематозным воспалением — некротическим энцефалитом, обусловленным реактивацией латентной инфекции у иммунодефицитных пациентов, чаще всего вследствие ВИЧ или после трансплантации органов при проведении иммуносупрессивной терапии [3, 8].



**Рис. 5.** Биоптат ткани головного мозга пациентки Р.

A — воспалительная смешанно-клеточная инфильтрация вещества головного мозга с обширными скоплениями макрофагов, фибриноидные некрозы, кровоизлияния; B — колонии ШИК-положительных микроорганизмов, обнаруживаемые в цитоплазме макрофагов и клеток астроглии (стрелки); C — обилие макрофагов, экспрессирующих CD68; D — разрыхление вещества головного мозга, экспрессия глиальными клетками GFAP.

Окраска: A — гематоксилином и эозином; B — ШИК-реакция; C, D — иммуногистохимическое исследование с антителами в отношении CD68 и GFAP соответственно. Увеличение: A —  $\times 50$ ; B —  $\times 400$ ; C, D —  $\times 200$ .

**Fig. 5.** Female patient R.'s brain biopate.

A — mixed inflammatory brain infiltration with vastly accumulated macrophages, fibrinoid necroses, and hemorrhages; B — PAS positive colonies in the macrophage and astrocyte cytoplasm (arrows); C — abundant CD68 expressing macrophages; D — loosened brain matter and GFAP expressed by glial cells.

Staining: A — hematoxylin and eosin; B — periodic acid — PAS reaction; C, D — CD68 and GFAP immunohistochemistry with antibodies. Magnification: A  $\times 50$ ; B  $\times 400$ ; C, D  $\times 200$ .

Сложности в разграничении ЦТ от других объёмных образований (в первую очередь опухолей) отмечаются многими авторами, особенно у пациентов с неизвестным ВИЧ-статусом [1, 8, 10, 12–14]. По данным Т.Н. Ермак и соавт., наблюдавших 207 больных с ЦТ, 30% госпитализированных не знали, что инфицированы ВИЧ [1]. В.Е. Олюшин с соавт. описали 7 пациентов с ЦТ, поступивших под «маской» опухоли, и только 2 из них сообщили о ВИЧ-инфекции [10]. В нашем исследовании у 2 (33,3%) из 6 пациентов неврологическая симптоматика, обусловленная токсоплазмозом, явилась манифестацией неизвестной до этого ВИЧ-инфекции.

Заболевание проявляется общемозговой симптоматикой (в первую очередь выраженной головной болью), лихорадкой, расстройством уровня бодрствования, очаговыми выпадениями, нарушениями поведения и судорожными приступами [6, 7, 9, 10]. Лихорадка отмечается более чем в 50% случаев, что необходимо учитывать в дифференциальной диагностике с церебральными новообразованиями. В нашей серии наблюдений гипертермия была зарегистрирована у 4 (66%) пациентов и продолжалась от 10 дней до 3 нед. Следует отметить, что ещё в 2 случаях подъёма температуры тела ни при поступлении, ни в анамнезе не наблюдалось. В этой связи при отсутствии лихорадки клиницист не должен исключать токсоплазмоз из дифференциального ряда поражений головного мозга.

ЦТ развивается при снижении уровня CD4-экспрессирующих Т-клеток менее 100–150 кл/мкл [6]. Однако, как от-

мечают некоторые авторы, его манифестация возможна и при более высоких показателях количества CD4-клеток, что может быть связано с функциональной недостаточностью поражённых лимфоцитов [1, 2]. По данным Т.Н. Ермак и соавт., у 7% пациентов содержание CD4-лимфоцитов было более 200 в 1 мкл [1]. У одной из наших больных (клинический пример 1) данный показатель составил 232 кл/мкл.

От трети до половины пациентов с ЦТ имеют другие проявления СПИДа: кандидоз слизистых оболочек, герпетическую или цитомегаловирусную инфекцию, дерматит, пневмоцистную пневмонию, что также может помочь в вопросах дифференциальной диагностики [1]. В нашей серии только у 1 (16,6%) больной выявлен кандидоз полости рта.

По данным Т.Н. Михайловой и соавт., средний возраст пациентов с ЦТ составил 34 года [6], в нашем исследовании — 44. Таким образом, для большинства пациентов с ЦТ характерен возраст моложе 50 лет и, как правило, они имеют стаж ВИЧ-инфекции больше 10 лет. На эти показатели можно ориентироваться в диагностическом поиске. Однако, как показано нами во клиническом примере 2, ЦТ может встречаться и в более старшем возрасте.

Очаги ЦТ в T2-ВИ режиме МРТ характеризуются гипоинтенсивным сигналом, что не типично для опухолей головного мозга. После введения парамагнетика отмечается его кольцеобразное накопление, нередко встречается симптом «асимметричной мишени», который может помочь в дифференциальной диагностике, но не является высокоспецифичным для ЦТ [10, 14]. Признак «асимметричной мишени» более характерен для очагов ЦТ при выполнении МРТ с парамагнетиком, чем МСКТ с контрастным усилением [4]. В нашем исследовании данный симптом был выявлен в 3 (50%) случаях. Не следует забывать, что небольшие очаги ЦТ могут иметь узловой характер накопления парамагнетика/контрастного вещества [10]. О. Rapalino и соавт. для дифференциального диагноза между ЦТ и злокачественной глиомой рекомендуют проводить МРТ-перфузию. При опухолевом поражении отмечается повышение объёма церебральной крови, что не типично для ЦТ [8].

По данным ряда авторов и наших наблюдений, очаги ЦТ в сравнении с другими поражениями характеризуются максимально выраженным перифокальным отёком [8]. Однако следует отметить, что встречаются случаи без выраженного отёка вокруг очага ЦТ, что затрудняет диагноз [10].

Результаты нашего исследования демонстрируют, что на основании клинических, нейровизуализационных и лабораторных данных в большинстве случаев возможно установление диагноза ЦТ. Однако, по данным ряда авторов, для окончательной диагностики в 10–20% наблюдений требуется проведение биопсии [5, 7, 11]. Это касается в первую очередь серонегативных случаев.

Возможной тактикой у ВИЧ-инфицированных пациентов с характерной МРТ-картиной солитарного объёмного образования головного мозга, находящихся в компенсиро-

ванном состоянии, но серонегативных в отношении токсоплазмы, является назначение специфической терапии. На фоне целенаправленного лечения в течении 2–4 нед отмечается положительная клиническая и МР-динамика, чего не будет при других заболеваниях и опухолях головного мозга [5, 6, 8]. В случаях отсутствия улучшения в эти сроки рекомендуется проведение биопсии с окончательной верификацией диагноза по результатам гистологических и иммуногистохимических исследований [4, 7, 10]. Специальные методы окраски (ШИК-реакция, метенамин-серебро) позволяют выявить колонии токсоплазм [9, 10].

Удаление очага при известном ВИЧ-статусе и высокой вероятности ЦТ может потребоваться при проявлениях нарастающего дислокационного синдрома, однако результаты таких операций в большинстве случаев оказываются неудовлетворительными [10]. В одном из наших наблюдений удаление одиночного очага привело к диссеминации ЦТ по обоим полушариям головного мозга (клинический пример 2).

## Заключение

В ряде случаев пациенты с внутримозговыми новообразованиями требуют проведения дифференциального диагноза с солитарными формами ЦТ. Поражение базальных структур, гипоинтенсивный МР-сигнал в T2-ВИ режиме, выраженный перифокальный отёк и симптом «асимметричной мишени» в T1-ВИ режиме с парамагнетиком позволяют заподозрить ЦТ, хотя и не являются абсолютными признаками. В диагностическом поиске необходимо учесть относительно молодой возраст пациентов, наличие лихорадки, сопутствующих СПИДу поражений кожи и слизистых оболочек.

В случаях исходного ВИЧ-положительного статуса диагностика существенно облегчается и, в большей степени, направлена на разграничение ВИЧ-ассоциированных поражений ЦНС (токсоплазмоз, лимфома, туберкулома, криптококкоз и пр.). Пациентам без ВИЧ-анамнеза следует провести тест на наличие вируса, выполнить иммунограмму (количество CD4-лимфоцитов) и ИФА на антитела к токсоплазме. Если нет дислокации мозговых структур по данным нейровизуализации и стойких явлений на глазном дне, возможно выполнение люмбальной пункции с ПЦР-исследованием спинномозговой жидкости для обнаружения ДНК токсоплазмы. Необходимо помнить, что серологические реакции на фоне сниженного иммунитета могут быть отрицательными, и ДНК токсоплазмы обнаруживается в ликворе не всегда.

При серьёзном подозрении на ЦТ возможно назначение специфической медикаментозной терапии на 10–14 дней под нейровизуальным и клиническим контролем. Отсутствие положительной динамики уменьшает вероятность ЦТ. Последним этапом диагностики является биопсия очага, в том числе с возможностью окраски на простейших для определения колоний *Toxoplasma gondii*.

## Список источников / References

1. Ермак Т.Н., Перегудова А.Б. Локализация очагов при токсоплазмозе головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией. *Терапевтический архив*. 2014; 86(11): 24–28.
2. Хорева М.А., Афанасьева А.И., Ельчанинова Е.Ю. и др. Неврологические маски ВИЧ-инфекции. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018; (1): 65–68.
3. Horeva M.A., Afanas'eva A.I., El'chaninova E.Yu. et al. Neurological masks of HIV infection. *International Research Journal*. 2018; (1): 65–68. (In Russ.)
4. Graham A.K., Sharma S., Yamamura D. et al. Brain toxoplasmosis and bacterial infection after liver transplantation. *Can. J. Neurol. Sci.* 2021; 50(1): 155–157. doi: 10.1017/cjn.2021.494
5. Shyambabu C., Satishchandra P., Mahadevan A. et al. Usefulness of stereotactic biopsy and neuroimaging in management of HIV-1 Clade C associated focal brain lesions with special focus on cerebral toxoplasmosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013; 115(7): 995–1002. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.10.012
6. Acosta M.C., Kundro M., Vilorio G. et al. The role of brain biopsy in the clinical management of HIV-related focal brain lesions. *HIV Med.* 2018; 19(10): 673–678. doi: 10.1111/hiv.1264
7. Михайлова Н.Р., Калинина Т.Н., Тучков Д.Ю. и др. Токсоплазмоз головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией в городе Оренбурге. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015; (1): 138–144.
8. Mikhailova N.R., Kalinina T.N., Tuchkov D.Yu. et al. Toxoplasmosis of the brain in patients with HIV infection in Orenburg. *Bulletin of the Orenburg State University*. 2015; (1): 138–144. (In Russ.)
9. Omar A.T. 2<sup>nd</sup>, Nepomuceno M.J., Salvana E.M.T. et al. Intracranial mass lesions in human immunodeficiency virus patients in the philippines: a retrospective cohort study. *World Neurosurg.* 2021; 145: e149–e154. doi: 10.1016/j.wneu.2020.09.141
10. Rapalino O., Mullins M.E. Intracranial infectious and inflammatory diseases presenting as neurosurgical pathologies. *Neurosurgery*. 2017; 81(1): 10–28. doi: 10.1093/neuros/nyx201
11. Lee S.-B., Lee T.-G. Toxoplasmic encephalitis in patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Brain Tumor Res. Treat.* 2017; 5(1): 34–36. doi: 10.14791/btrt.2017.5.1.34
12. Олюшин В.Е., Кияшко С.С., Маслова Л.Н. и др. Токсоплазмоз головного мозга при ВИЧ-инфекции: неврологические и нейрохирургические проблемы. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2017; (8): 61–75.
13. Olyushin V.E., Kiyashko S.S., Maslova L.N. et al. Toxoplasmosis of the brain in HIV infection: neurological and neurosurgical problems. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2017; (8): 61–75. (In Russ.)
14. Elicer I. Approach to an intracranial mass in patients with HIV. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2020; 20(9): 43. doi: 10.1007/s11910-020-01058-y
15. Heath J.A. Neurosurgical aspects of central nervous system infections. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2012; 22(4): 791–799. doi: 10.1016/j.nic.2012.05.005
16. Philip-Ephraim E.E., Charidimou A., Williams E. et al. Stroke-like presentation of cerebral toxoplasmosis: two HIV-infected cases. *Cerebrovasc. Dis. Extra.* 2015; 5(1): 28–30. doi: 10.1159/000375180
17. Ueno H., Norose K., Kamimura T. et al. Metastatic malignant lymphoma mimicking cerebral toxoplasmosis with the “target sign”. *Case Reports Intern. Med.* 2019; 58(8): 1157–1162. doi: 10.2169/internalmedicine.1156-18

## Информация об авторах

**Шнякин Павел Геннадьевич** — д.м.н., доцент, зав. каф. травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; зам. рук. регионального сосудистого центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6321-4557>

**Ботов Антон Витальевич** — к.м.н., ассистент каф. травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; зав. отд. нейрохирургии № 2 КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6393-0430>

**Руденко Павел Геннадьевич** — к.м.н., ассистент каф. травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 1 КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3756-1445>

**Хоржевский Владимир Алексеевич** — к.м.н., зав. каф. патологической анатомии им. проф. П.Г.Подзолкова ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; зам. начальника по патолого-анатомической работе КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>

**Усатова Ирина Сергеевна** — ассистент каф. травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия; врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 2 КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6813-8776>

**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

**Pavel G. Shnyakin** — D. Sci. (Med.), Associated Professor, Head, Department of traumatology, orthopedics and neurosurgery with a postgraduate course Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; Head, Regional Cardiovascular Diseases Center, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6321-4557>

**Anton V. Botov** — Cand. Sci. (Med.), assistant, Department of traumatology, orthopedics and neurosurgery with a postgraduate course, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; Head, Neurosurgical department No. 2, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6393-0430>

**Pavel G. Rudenko** — Cand. Sci. (Med.), assistant, Department of traumatology, orthopedics and neurosurgery with a postgraduate course, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; neurosurgeon, Neurosurgical department No. 1, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3756-1445>

**Vladimir A. Khorzhevsky** — Cand. Sci. (Med.), Head, Pathological anatomy department named after Prof. P.G. Podzolkov, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; Deputy Head for pathological and anatomical work, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>

**Irina S. Usatova** — assistant, Department of traumatology, orthopedics and neurosurgery with a postgraduate course, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; neurosurgeon, Neurosurgical department No. 2, Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6813-8776>

**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.



# Постковидное поражение нервной системы (собственный опыт)

Л.А. Щепанкевич<sup>1,2,3</sup>, И.Е. Архипов<sup>1,2</sup>, В.В. Полянская<sup>1,2</sup>, И.А. Веретельников<sup>2</sup>, Е.В. Танеева<sup>2</sup>, К.В. Рерих<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

## Аннотация

**Введение.** Помимо высокой смертности от пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), всё большее внимание привлекают её отсроченные последствия. По мере накопления данных исследований стало очевидным, что COVID-19 способен индуцировать как прямое, так и опосредованное воздействие на нервную систему.

**Цель работы** — изучение характеристик неврологических вариантов постковидного синдрома на примере неврологической клиники ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» за период с июля 2020 г. по февраль 2022 г.

**Материалы и методы.** Ретроспективный анализ 1500 историй болезни пациентов, имеющих в анамнезе COVID-19 и поступивших с манифестом различных неврологических заболеваний за период с июля 2020 г. по январь 2022 г.

**Результаты.** Из 455 пациентов с выявленной временной и патогенетической связью с перенесённым COVID-19 преимущественное поражение центральной нервной системы отмечено в 91,6% случаев, периферической нервной системы — в 8,1%, скелетно-мышечная патология, представленная идиопатической миодистрофией, — в 0,3%.

**Заключение.** Частота неврологических вариантов постковидного синдрома на настоящий момент остаётся неизвестной, однако наблюдается тенденция к большей предрасположенности пациентов с тяжёлыми формами COVID-19 к развитию неврологических осложнений после перенесённой инфекции в периоде до 6 мес.

**Ключевые слова:** COVID-19; постковидный синдром; ассоциированные неврологические варианты; синдром Гийена—Барре; аутоиммунный энцефаломиелит; энцефалопатия; инсульт

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 630091, Новосибирск, Красный просп., д. 52. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет». E-mail: shepankevich@ Rambler.ru. Щепанкевич Л.А.

**Для цитирования:** Щепанкевич Л.А., Архипов И.Е., Полянская В.В., Веретельников И.А., Танеева Е.В., Рерих К.В. Постковидное поражение нервной системы (собственный опыт). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023; 17(1): 82–86.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.10>

Поступила 12.12.2022 / Принята в печать 27.12.2022 / Опубликовано 25.03.2023

## Post-Covid disorders of nervous system: personal experience

Larisa A. Shchepankevich<sup>1,2,3</sup>, Ivan E. Arkhipov<sup>1,2</sup>, Veronika V. Polyanskaya<sup>1,2</sup>, Elena V. Taneeva<sup>2</sup>, Ivan A. Veretelnikov<sup>2</sup>, Ksenya V. Rerikh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup>Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

## Abstract

**Introduction.** In the COVID-19 pandemic, high lethality as well as long-term outcomes are getting more and more relevant. According to the accumulated study results, COVID-19 affects the nervous system both directly and indirectly.

**Objective:** to study the variants of post-COVID syndrome based on the data from the State Novosibirsk Regional Clinical Hospital from July 2020 to February 2022.

**Materials and methods.** We have performed post hoc analysis of the medical records of 1,500 patients with a past history of COVID-19 admitted following various neurological disorders manifested from July 2020 to February 2022.

**Results.** While temporary and pathogenetic association with past COVID-19 was revealed in 455 patients, primary involvement of the central nervous system was reported in 91.6% of cases, primary involvement of the peripheral nervous system — in 8.1% of cases, and musculoskeletal disorder (idiopathic myodystrophy) — in 0.3% of cases.

**Conclusion.** Prevalence of the neurological variants of post-COVID syndrome is still unknown. However, patients with severe COVID-19 are more susceptible to neurological complications during the following six months.



**Keywords:** COVID-19; post-COVID syndrome; associated neurological variants; Guillain–Barré syndrome; autoimmune encephalomyelitis; encephalopathy; stroke

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

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

**For correspondence:** 630091, Russia, 630091, Novosibirsk, Krasny Prospekt, 52. Novosibirsk State Medical University. E-mail: shepankevich@rambler.ru. Shchepankevich L.A.

**For citation:** Shchepankevich L.A., Arkhipov I.E., Polyanskaya V.V., Taneeva E.V., Veretelnikov I.A., Rerikh K.V. Post-Covid disorders of nervous system: personal experience. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(1): 82–86. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.1.10>

Received 12.12.2022 / Accepted 27.12.2022 / Published 25.03.2023

## Актуальность

После первых упоминаний о распространении нового заболевания, возбудителем которого стал вирус SARS-CoV-2, 11.03.2020 ВОЗ объявила пандемию новой коронавирусной инфекции. С момента вспышки SARS-CoV-2 распространился более чем в 235 странах, и по состоянию на 01.02.2022 отмечено 382 млн случаев заражения, из них 5 692 117 — с летальным исходом. Помимо высокой смертности от пандемии COVID-19, всё большее внимание привлекают отсроченные или поздние последствия инфекции. Появился новый термин — «постковидный синдром» (ПКС), описывающий признаки и симптомы, которые развиваются в течение или после заболевания COVID-19 и продолжаются более 12 нед (а в 2,3% случаев — дольше), возникают волнообразно или на постоянной основе и не имеют альтернативного диагноза. ПКС получил официальный статус болезни и появился в новой редакции МКБ-10 под кодом «U09.9. Post-COVID-19 condition» [1–4].

Согласно имеющимся в настоящее время данным, COVID-19 может поражать любой орган человеческого тела, приводя к острым повреждениям и долгосрочным последствиям. По мере накопления данных клинических и лабораторных исследований стало очевидным, что новая коронавирусная инфекция способна индуцировать как прямое, так и опосредованное повреждение центральной и периферической нервной системы, в том числе необратимое [5–8].

**Цель** нашего исследования — клиничко-эпидемиологическая характеристика неврологических вариантов ПКС (на примере пациентов неврологической клиники областной больницы).

## Материалы и методы

Выполнен комплексный поиск литературы в SCOPUS, Embase, Google Scholar и LitCOVID28 (база включает все статьи, связанные с COVID-19, опубликованные в PubMed и Medline) до февраля 2022 г. Использовали следующие термины в сочетании: «long-haul» COVID-19, «post-COVID», «post-acute COVID syndrome (PACS)», and «post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC)».

Осуществлён ретроспективный анализ более 1500 историй болезни пациентов, имеющих в анамнезе COVID-19, поступивших в ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» с манифестом различ-

ных неврологических заболеваний за период с июля 2020 г. по февраль 2022 г.

## Результаты

При анализе более 1500 историй болезни выявлено 455 человек с лабораторно подтверждённым COVID-19 и манифестом неврологических состояний.

Тщательный анамнез неврологической симптоматики этих пациентов (таблица) обнаружил подавляющее преобладание токсико-метаболических энцефалопатий — у 412 человек. Эта патология проявлялась преимущественно синдромами спутанности и угнетения сознания у 211 (51,2%) человек, когнитивными нарушениями (умеренные когнитивные нарушения, деменции) вследствие токсико-метаболических изменений, вызванных вирусным агентом, а также агрессивно проводимой противовирусной и антибактериальной терапии — у 201 (48,8%).

У 3 пациентов были зарегистрированы случаи провокации аутоиммунного энцефаломиелита с явлениями гипоталамического синдрома. Особенностью манифестации этих состояний явилось вовлечение гипоталамической системы, проявляющееся лихорадкой центрального генеза, несладким диабетом, многоуровневым поражением центральной нервной системы (ЦНС) — наиболее часто встречались оптические невриты, центральный тетрапарез, нижний парапарез, проводниковые чувствительные нарушения, нейропатический болевой синдром, нарушения функции тазовых органов по центральному типу.

Течение оптического неврита также имело особенности — у пациентов отсутствовала болезненность при движении глазами яблоками, наблюдалось снижение остроты зрения с дебюта заболевания до уровня полной слепоты (амавроз), однако отмечался значительный положительный эффект с полным восстановлением функции после проведения пульс-терапии глюкокортикостероидами.

Зарегистрирован случай манифестации цереброваскулярной патологии в виде острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой верхней мозжечковой артерии у женщины 36 лет, не имеющей в анамнезе сосудистых факторов риска. Это подтверждает наличие васкулопатии артерий среднего и мелкого калибра как одного из звеньев патологического процесса COVID-19, описанное в литературе как редкое осложнение в постковидном периоде. Поскольку работа проводилась

## Неврологические состояния у обследованных пациентов (n = 455)

Neurological conditions in the examined patients (n = 455)

| Область повреждения<br>Target area                          | Патология<br>Condition  | n   | %    |
|---|---|-----|------|
|   | Всего   Total   | 417 | 91,6 |
|   | в том числе:   including  |     |      |
| Центральная нервная система<br>Central nervous system       | менингоэнцефалит<br>meningoencephalitis   | 1   | 0,3  |
|   | энцефалопатии различного генеза<br>encephalopathies of various origin                             | 412 | 90,5 |
|   | ишемический инсульт<br>ischemic stroke  | 1   | 0,3  |
|   | аутоиммунный энцефаломиелит<br>autoimmune encephalomyelitis                                       | 3   | 0,6  |
|   | Всего   Total   | 37  | 8,1  |
|   | в том числе:   including  |     |      |
| Периферическая нервная система<br>Peripheral nervous system | синдром Гийена–Барре<br>Guillain–Barré syndrome   | 27  | 5,9  |
|   | хроническая демиелинизирующая полинейропатия<br>chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy | 10  | 2,2  |
| Нервно-мышечная система<br>Neuromuscular system             | Идиопатическая миодистрофия<br>Idiopathic myodystrophy  | 1   | 0,3  |

на базе неврологического отделения общего профиля, не занимающегося острыми нарушениями мозгового кровообращения, единственный случай не отражает истинную картину распространённости осложнения.

Патология периферической нервной системы наиболее часто была представлена синдромом Гийена–Барре. Наиболее часто регистрировалось его типичное течение, однако в ряде случаев отмечена склонность к быстрому прогрессированию. Обнаружены перекрёстные варианты течения — сочетание тяжёлого течения синдрома Гийена–Барре с транзиторной демиелинизацией волокон среднего мозга, что было подтверждено результатами нейровизуализации. Данный «overlap»-фенотип ассоциировался с худшим восстановлением на фоне проводимой терапии.

Выявлено 10 случаев хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, 7 из которых клинически представлены в виде типичной формы с постепенным восходящим периферическим тетрапарезом, полиневритическими расстройствами чувствительности, развивающимися в течение более 2 мес от момента дебюта заболевания. Отсутствие рефлексов, периферический тетрапарез (слабость как в проксимальных, так и в дистальных отделах конечностей), полиневритический тип расстройств чувствительности, белково-клеточная диссоциация по результатам общего анализа ликвора, отрицательные результаты онкологического поиска позволили подтвердить диагноз и назначить патогенетическую терапию.

Зарегистрирован случай идиопатической миодистрофии, клинико-патоморфологически отличающейся от типичного течения полимиозита в виде недостаточно выраженной клинико-лабораторной воспалительной активности. Клинически у пациентки отмечались миопатический синдром, периферический проксимальный тетрапарез (в руках — до

3 баллов, в ногах — до 2 баллов), с сохранением сухожильных рефлексов, отсутствовали чувствительные и координаторные нарушения. Гистологическое исследование кожно-мышечного лоскута левого и правого бедра подтвердило полимиозит. При магнитно-резонансной томографии мышц плечевого и тазового пояса выявлены диффузные выраженные отёчные изменения крупных мышц конечностей, общее уменьшение объёма мышечной ткани бёдер.

### Обсуждение

Имеется много патогенетических гипотез ПКС, однако в настоящее время нет единого их восприятия. Все гипотезы не противоречат друг другу, и рассматриваемые в них факторы могут вносить свой вклад в формирование ПКС. Несомненно, что патогенез ПКС связан с базовыми механизмами развития и течения COVID-19.

Первоначально считалось, что вирус SARS-CoV-2 не может преодолевать гематоэнцефалический барьер, однако последующие исследования заставили пересмотреть эту точку зрения [6, 9]. Во-первых, рецептор связывания S-белка SARS-CoV-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2 в высокой степени экспрессируется в чёрной субстанции, сосудистых сплетениях, желудочках, средней височной извилине, задней части поясной извилины и обонятельной луковице. S-белок также экспрессируется в цитоплазме нейрональных и глиальных клеток головного мозга человека, в симпатических путях ствола мозга и в моторной коре, а транскриптомный анализ показал, что ангиотензинпревращающий фермент 2 в высокой степени экспрессируется как в возбуждающих, так и в тормозных нейронах, астроцитах, олигодендроцитах и эндотелиальных клетках [7, 9]. Во-вторых, S-белок может вызывать воспалительную реакцию эндотелиальных клеток в микроциркуляторном русле, которая изменяет функцию гематоэнцефалического

барьера [5, 7]. Таким образом, SARS-CoV-2 может как непосредственно, так и опосредованно повреждать гематоэнцефалический барьер и проникать в головной мозг, способствуя появлению неврологических симптомов. Кроме того, SARS-CoV-2 может проникать в головной мозг посредством трансинаптического переноса через каналы зрительного и обонятельного нервов и эндотелиальных клеток сосудов. Также выявлены альтернативные гипотетические пути попадания SARS-CoV-2 в ЦНС — через дыхательную систему (эпителий путей к капиллярам или альвеолярные клетки пневмоцитов к капиллярам), что приводит к проникновению вируса в лёгочную/общую циркуляцию и через желудочно-кишечный тракт (энтероцитарная и паразентероцитарная инфекция, обеспечивающая доступ вируса к подслизистой капиллярной сети системы воротной вены; инфицирование воспалительных клеток в подслизистой соединительной ткани; нервный путь, возникающий в результате инфекции нейронов подслизистого сплетения и/или мышечно-кишечного сплетения, для прямого попадания вирионов в ЦНС по пути нейрон–нейрон) [7].

Существенную роль в повреждении нервной системы играет массивный синдром системного воспаления, вызываемый вирусом. Увеличение содержания медиаторов воспаления — интерлейкина-6, -12, -15 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ , называемое «цитокиновым штормом», может отчасти объяснить влияние SARS-CoV-2 на ЦНС. Провоспалительные цитокины увеличивают проницаемость сосудов в ЦНС и вызывают нарушение свёртываемости крови с образованием микротромбов, облегчая проникновение SARS-CoV-2 через гематоэнцефалический барьер в головной мозг [10–12].

Особо надо отметить ятрогенную составляющую поздних неврологических осложнений. Длительное применение глюкокортикостероидов в больших дозах, моноклональных антител, направленных на различные звенья воспалительного каскада, проведение длительной аппаратной дыхательной поддержки являются факторами, которые активно и в большей части негативно влияют на кровоток в головном и спинном мозге и напрямую или косвенно воздействуют на метаболизм нервных клеток. Прослеживается тенденция к увеличению частоты и выраженности неврологических осложнений в случаях тяжёлого течения COVID-19, что свидетельствует в пользу данного предположения [14, 15, 19].

На настоящий момент выделяют 3 группы неврологических осложнений, связанных с перенесённой инфекцией SARS-CoV-2: поражение ЦНС, поражение периферической нервной системы; поражение скелетно-мышечной системы, нередко в сочетании с неспецифическими симптомами в виде головной боли, спутанности сознания, головокружения, усталости, повышенной утомляемости, снижения работоспособности и т.д. [13–15].

В опубликованном в 2021 г. ретроспективном анализе когорты из 236 379 выживших после COVID-19 у них отмечена 33,6% заболеваемость любыми неврологическими и психическими осложнениями. В их число вошли тревога (17,4%), депрессия (13,7%), бессонница (5,4%), энцефалопатия (4,7%), плекситы/невриты (2,85%), ишемический инсульт (2,1%), деменция (2,67%), психоз (1,4%), нервно-мышечные и мышечные заболевания (0,5%), геморрагический инсульт (0,56%) и паркинсонизм (0,11%), энцефалиты (0,1%), синдром Гийена–Барре (0,08%) [16].

В другом метаанализе по данным 47 910 пациентов показано, что у 80% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, развился один или несколько длительных симптомов, наиболее частыми из которых были усталость (58%), головная боль (44%) и расстройство внимания (27%). Кроме того, были зарегистрированы anosmia (21%), потеря памяти (16%), потеря слуха или шум в ушах (15%), озноб (7%), головокружение (3%) и инсульт (3%) [16]. Бульбарные нарушения при COVID-19 выявлены только в исследовании J.R. Lechien и соавт., которое было проведено в Европе (средний возраст пациентов составил 39 лет): частота дисфонии — 28%, дисфагии — 19% случаев [1].

По данным L. Мао и соавт., по результатам обследования 214 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, частота острого нарушения мозгового кровообращения составила 2,8%, а при тяжёлом течении COVID-19 — 5,7% [2].

Острый миелит является достаточно редким осложнением COVID-19, однако требует внимания из-за тяжести неврологических нарушений. В обзоре G.C. Román и соавт., включившем 43 наблюдения острого поперечного миелита, ассоциированного с COVID-19, у пациентов из 21 страны, частота развития данного осложнения составила 0,5 на 1 млн человек, поровну у мужчин и женщин. Основными клиническими проявлениями являлись тетраплегия (58%) и параплегия (42%), которые развивались у большинства (68%) через 10–42 сут после дебюта COVID-19, в 32% случаев этот период составлял от 15 ч до 5 дней. В 70% случаев объём поражения спинного мозга был представлен 4 сегментами [3].

Таким образом, описанные нами клинические неврологические проявления у 455 пациентов, перенёвших COVID-19, в целом совпадают с данными литературы. Частота неврологических вариантов ПКС на настоящий момент остаётся точно не известной, однако наблюдается тенденция к тому, что пациенты, перенёвшие COVID-19 в тяжёлой форме, в течение 6 мес более предрасположены к развитию неврологических осложнений. Вместе с тем наблюдаются единичные атипичные клинические варианты ПКС, в том числе у молодых пациентов, перенёвших COVID-19 в лёгкой форме, которые в целом не влияют на статистические данные, но требуют дальнейшего изучения.

## Список источников / References

1. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8
2. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6): 683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127

3. Román G.C., Gracia F., Torres A. et al. Acute Transverse Myelitis (ATM): clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222). *Front. Immunol.* 2021; (12): 653786. doi: 10.3389/fimmu.2021.653786
4. Stefanou M.I., Palaïodimou L., Bakola E. et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022; 13: 20406223221076890. doi: 10.1177/20406223221076890

5. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci. Adv.* 2020; 6(31): eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801

6. Танашиян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. Неврологические аспекты COVID-19. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020; 14(2): 62–69.

Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A. Neurological aspects of COVID-19. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(2): 62–69. (In Russ.) doi: 10.25692/ACEN.2020.2.8

7. Barrantes F.J. Central nervous system targets and routes for SARS-CoV-2: current views and new hypotheses. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11(18): 2793–2803. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00434

8. Palaiodimos L., Stefanou M.I., Katsanos A.H. et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28(10): 3517–3529. doi: 10.1111/ene.14860

9. Pezzini A., Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat. Rev. Neurol.* 2020; 16: 636–644. doi: 10.1038/s41582-020-0398-3

10. Graham E.L., Clark J.R., Orban Z.S. et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized COVID-19 “long haulers”. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2021; 8(5): 1073–1085. doi: 10.1002/acn3.51350

## Информация об авторах

*Шепанкевич Лариса Александровна* — д.м.н., доцент, зав. каф. неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия; куратор 8-го неврологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия; г.н.с. ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6951-2205>

*Архипов Иван Евгеньевич* — врач-невролог 8-го неврологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2740-6388>

*Полянская Вероника Владимировна* — студентка ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия; помощник врача 8-го неврологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5122-2549>

*Веретельников Иван Александрович* — зав. 8-м неврологическим отделением ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8587-5679>

*Танеева Елена Викторовна* — зав. Регионального сосудистого центра № 2, № 2 ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6538-6069>

*Рерих Ксения Викторовна* — врач-невролог Регионального сосудистого центра № 2 ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4141-9161>

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

11. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(6): e46–e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2

12. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020; 277(8): 2251–2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1

13. Mainali S., Darsie M.E. Neurologic and neuroscientific evidence in aged COVID-19 patients. *Front. Aging Neurosci.* 2021; 13: 648662. doi: 10.3389/fnagi.2021.648662

14. Wang F., Kream R.M., Stefano G.B. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med. Sci. Monit.* 2020; 26: e928996. doi: 10.12659/MSM.928996

15. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клиническая практика.* 2020; 11(2): 60–80.

Belopasov V.V., Yachou Ya., Samoilo E.M., Baklaushev V.P. The nervous system damage in COVID-19. *Journal of Clinical Practice.* 2020; 11(2): 60–80. (In Russ.) doi: 10.17816/clinpract34851

16. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8(5): 416–427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5

## Information about the authors

*Larisa A. Shepankevich* — D. Sci. (Med.), Associated Professor, Head, Neurology department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; curator, 8<sup>th</sup> Neurology department, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia; main researcher, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6951-2205>

*Ivan E. Arkhipov* — neurologist, 8<sup>th</sup> Neurology department, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2740-6388>

*Veronika V. Polyanskaya* — student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; assistant of neurologist, 8<sup>th</sup> Neurology department, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5122-2549>

*Ivan A. Veretelnikov* — Chief, 8<sup>th</sup> Neurology department, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8587-5679>

*Elena V. Taneeva* — Chief, Regional Vascular Center No. 2, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6538-6069>

*Ksenya V. Rerikh* — neurologist, Regional Vascular Center No. 2, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4141-9161>

**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.