

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 18 № 4

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Акселерометрия в диагностике функционального тремора
Транстиретиновая амилоидная полинейропатия в России
Активность холинэстеразы и когнитивный статус у пожилых женщин
Валидация Теста оценки равновесия

Экспериментальная неврология

Нейротрансплантация и транскраниальная электростимуляция
при паркинсонизме

Обзоры

Научный обзор

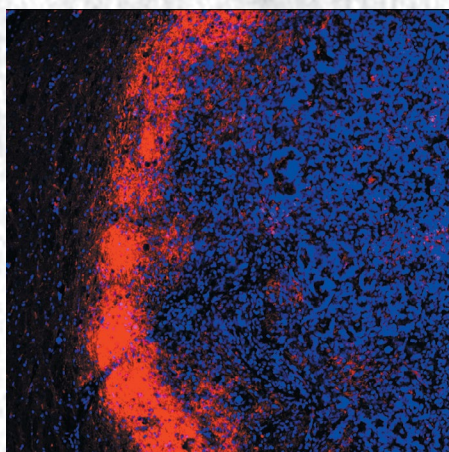
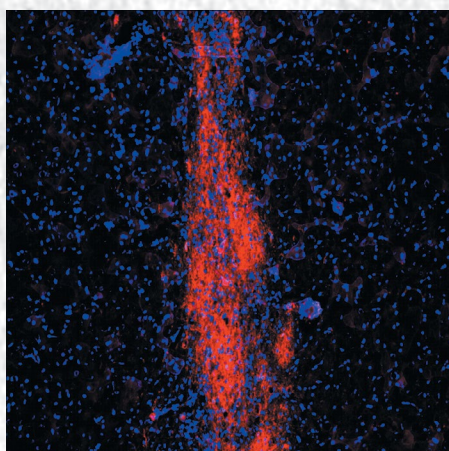
Генетические аспекты ишемического инсульта
Первичная прогрессирующая афазия
Аэробная физическая нагрузка при болезни Паркинсона
Детекция α -синуклеина в ткани слюнных желез при болезни
Паркинсона

Технологии

Изменения нервной ткани при ТМС

Клинические разборы

Синдром энцефалопатии с полиопией как осложнение COVID-19
Боковой амиотрофический склероз и миастения



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

ISSN 2075-5473 (PRINT)
ISSN 2409-2533 (ONLINE)
DOI prefix: 10.17816

Журнал открытого доступа, не берущий плату за публикацию.

Контент доступен по лицензии CC-BY 4.0.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год.

Журнал включен в следующие международные базы данных и информационно-справочные системы: Scopus, CrossRef, DOAJ, Science Index, RSCI, 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»
Адрес: Россия, 125367, Москва,
Волоколамское шоссе, д. 80.
E-mail: center@neurology.ru
WEB: <https://neurology.ru>

ИЗДАТЕЛЬСТВО:

ООО «Эко-Вектор»
Адрес: 191181, Россия, Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н.
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

Отдел рекламы

Тел.: +7 (968) 545 78 20
E-mail: adv2@eco-vector.com

Отдел подписки

Тел.: +7 (495) 409 83 39
E-mail: podpiska@eco-vector.com

РЕДАКЦИЯ:

Адрес: Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

Тел.: +7 (499) 740 80 79
E-mail: annaly-nevrologii@neurology.ru
WEB: <https://annaly-nevrologii.com>

Редакция не несёт ответственность за содержание рекламных материалов.

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов, размещёнными на сайте: www.annaly-nevrologii.com.

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

Дата выхода в свет: 25.12.2024

Отпечатано в типографии ООО «Риммини», адрес: 603081, г. Нижний Новгород, ул. Краснозвездная д. 7А, 2 этаж. E-mail: office@rimmini.ru

Тираж: 500 экз. Заказ 11861.

Отпускная цена свободная.

На 1-й стр. обложки: фрагмент рис. 6 к статье А.В. Ставровской и соавт. (с. 50).

Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 18 № 4 2024

www.annaly-nevrologii.com

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Габитов А.Г. – д.х.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

Гнедовская Е.В. – д.м.н. (Москва, Россия)

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

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

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

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

Мухина И.В. – д.б.н., проф. (Нижний Новгород, Россия)

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

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

Рейлман Р. – проф. (Мюнстер, Германия)

Ружичка Э. – проф. (Прага, Чехия)

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Боголепова И.Н. – д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

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

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

Залаялова З.А. – д.м.н., проф. (Казань, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Certificate of registration of the journal # FS77-83204

ISSN 2075-5473 (PRINT)
ISSN 2409-2533 (ONLINE)
DOI prefix: 10.17816

Publications are free of charge for all authors.

All accepted articles publish with the license CC BY 4.0.

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

INDEXATION:

- Scopus,
- CrossRef,
- DOAJ,
- Science Index,
- RSCI,
- Google Scholar

FOUNDER:

Research Center of Neurology
Address: 80, Volokolamskoe shosse, 125367,
Moscow, Russian Federation
E-mail: center@neurology.ru
WEB: <https://neurology.ru>

PUBLISHER:

Eco-Vector
Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok, 191181,
Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

Adv. Department
Phone: +7 (968) 545 78 20
E-mail: adv2@eco-vector.com

EDITORIAL OFFICE:

Address: 80, Volokolamskoe shosse, 125367,
Moscow, Russian Federation
E-mail: annaly-nevrologii@neurology.ru
WEB: <https://annaly-nevrologii.com>

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.

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

Published: 25.12.2024

Printing House: Rimmini LLC, 2nd floor, 7A,
Krasnozvezdnaya str., 603081, Nizhny Novgorod,
Russian Federation

On the front cover: part of the Figure 6 from the article
of A.V. Stavrovskaya et al. (p. 50).



Анналы

КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ

НЕВРОЛОГИИ

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

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Volume 18 No. 4 2024

www.annaly-nevrologii.com

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarionov 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)
Gnedovskaya E.V. – D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
Gulevskaya T.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.)
(Nizhny 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)
Skebitskiy 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)
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)
Likhberman 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

Акселерометрический анализ в диагностике функционального тремора 5
 К.М. Евдокимов, Е.О. Иванова, А.Г. Брутян, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин

Характеристики пациентов с наследственной формой транстиретиновой амилоидной полинейропатии и хронической идиопатической аксональной полинейропатией в российской популяции: результаты исследования «ПРАЙМЕР» 12
 Н.А. Супонева, О.Е. Зиновьева, Ф.Р. Стучевская, Т.Г. Саковец, Д.А. Гришина, М.С. Казиева, Э.И. Сафиулина, А.П. Соловьев, Е.А. Зорина

Активность сывороточной холинэстеразы у пожилых пациенток с различными скрининговыми показателями оценки когнитивного статуса и старческой астении 27
 А.Н. Козинцев, Л.И. Волкова

Тест оценки равновесия (Mini Balance Evaluation Systems Test – Mini-BESTest): лингвокультурная адаптация в России 38
 Д.Г. Юсупова, Е.А. Салина, А.Б. Зайцев, А.А. Зимин, А.О. Москвина, О.В. Колоколов, Н.В. Полехина, А.С. Федонников, Н.А. Супонева

Экспериментальная неврология

Опыт применения транскраниальной электростимуляции постоянным током с целью улучшения исходов нейротрансплантации у крыс с паркинсонизмом, индуцированным 6-гидроксидофамином 44
 А.В. Ставровская, Д.Н. Воронков, И.А. Потапов, Д.С. Титов, А.С. Ольшанский, А.К. Павлова, О.С. Лебедева, С.Н. Иллариошкин

Обзоры

Научный обзор

Генетические аспекты ишемического инсульта: последние достижения и направления развития 55
 P.K.Ch. Sekar, R. Veerabathiran

Первичная прогрессирующая афазия: варианты и основные речевые домены 68
 Д.Р. Ахмадулина, Е.Ю. Федотова

Аэробная физическая нагрузка в реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона 76
 О.В. Гусева

Анализ чувствительности и специфичности метода детекции α -синуклеина в ткани слюнных желёз в качестве диагностического гистологического маркера болезни Паркинсона: систематический обзор и метаанализ 83
 К.К. Хачева, С.Н. Иллариошкин, А.В. Карабанов

Технологии

Клеточные и молекулярные механизмы транскраниальной магнитной стимуляции: экспериментальные данные в оценке изменений нервной ткани 96
 А.П. Красильникова, А.В. Егорова, Д.Н. Воронков, А.Г. Пойдашева, В.В. Глинкина, В.С. Сухоруков

Клинический разбор

Осложнение коронавирусной инфекции: синдром умеренной энцефалопатии с обратимым поражением валика мозолистого тела 110
 Т.В. Матвеева, Р.Т. Гайфутдинов, Д.Ш. Камалова, Г.А. Фасахова

Боковой амиотрофический склероз и миастения гравис: коморбидность и дифференциальная диагностика 117
 Е.В. Первушина, М.А. Кутлубаев, Р.В. Магжанов, М.В. Бражников, С.М. Фаррахова

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

Accelerometry in diagnosis of functional tremor 5
K.M. Evdokimov, E.O. Ivanova, A.G. Brutyan, E.Yu. Fedotova, S.N. Illarionov

Characteristics of patients with hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy and chronic idiopathic axonal polyneuropathy in Russia: PRIMER study results 12
N.A. Suponeva, O.E. Zinovyeva, F.R. Stuchevskaya, T.G. Sakovets, D.A. Grishina, M.S. Kazieva, E.I. Safiulina, A.P. Solovyov, E.A. Zorina

Serum cholinesterase activity in elderly female patients with different screening cognitive status and frailty assessment scores 27
A.N. Kodincev, L.I. Volkova

Mini Balance Evaluation Systems Test (Mini-BESTest): cultural and linguistic adaptation in Russia 38
D.G. Yusupova, E.V. Salina, A.B. Zaytsev, A.A. Zimin, A.O. Moskvina, O.V. Kolokolov, N.V. Polekhina, A.S. Fedonnikov, N.A. Suponeva

Experimental neurology

Transcranial direct current stimulation for improvement of neurotransplantation outcomes in rats with 6-hydroxydopamine-induced parkinsonism 44
A.V. Stavrovskaya, D.N. Voronkov, I.A. Potapov, D.S. Titov, A.S. Olshansky, A.K. Pavlova, O.S. Lebedeva, S.N. Illarionov

Review articles

Reviews

A genetic perspective on ischemic stroke: recent advances and future directions 55
P.K.Ch. Sekar, R. Veerabathiran

Primary progressive aphasia: variants and main language domains 68
D.R. Akhmadullina, E.Yu. Fedotova

Aerobic exercise in rehabilitation of patients with Parkinson's disease 76
O.V. Guseva

Sensitivity and specificity of the diagnostic method for detecting α -synuclein as a histological marker for Parkinson's disease in salivary gland tissues: a systematic review and meta-analysis 83
K.K. Khacheva, S.N. Illarionov, A.V. Karabanov

Technologies

Cellular and molecular mechanisms underlying transcranial magnetic stimulation: experimental data for evaluating changes in nervous tissue 96
A.P. Krasilnikova, A.V. Egorova, D.N. Voronkov, A.G. Poydasheva, V.V. Glinkina, V.S. Sukhorukov

Clinical analysis

Complication of COVID-19: mild encephalopathy syndrome with reversible splenic lesion 110
D.M. Khasanova, Z.A. Zalaylova, G.R. Ilina, N.I. Bagdanova

Amyotrophic lateral sclerosis and myasthenia gravis: comorbidity and differential diagnosis 117
E.V. Pervushina, M.A. Kutlubayev, R.V. Magzhanov, M.V. Brazhnikov, S.M. Farrakhova



Акселерометрический анализ в диагностике функционального тремора

К.М. Евдокимов, Е.О. Иванова, А.Г. Брутян, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Функциональный тремор (ФТ) – наиболее часто встречающийся фенотип функционального двигательного расстройства. Электрофизиологическая оценка тремора входит в объём диагностики, однако нет единого стандарта дифференциальной диагностики ФТ.

Целью данного исследования являлась оценка возможности использования частотных характеристик тремора по данным акселерометрии для дифференциальной диагностики ФТ и органического тремора (ОТ).

Материалы и методы. В исследовании участвовали 19 пациентов с ФТ, 20 пациентов с эссенциальным тремором и 20 пациентов с болезнью Паркинсона, которым проводили электрофизиологическое исследование, включающее двухканальную акселерометрию с последующей обработкой полученных данных.

Результаты. В ходе исследования были выявлены различия в ширине частотного пика тремора по данным акселерометрии у пациентов с ФТ и ОТ, преимущественно на фоне когнитивной нагрузки. Данный показатель в исследуемой выборке продемонстрировал высокую чувствительность (100%) и специфичность (97,5%) для диагностики ФТ.

Заключение. Анализ характеристик тремора по данным акселерометрии с дополнительной задачей в виде когнитивной нагрузки может использоваться в качестве дополнительного теста для дифференциальной диагностики ФТ и ОТ.

Ключевые слова: функциональные двигательные расстройства; функциональный тремор; диагностика; акселерометрия

Этическое утверждение. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 10-3/22 от 23.11.2022).

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.
E-mail: evdokimov@neurology.ru. Евдокимов К.М.

Для цитирования: Евдокимов К.М., Иванова Е.О., Брутян А.Г., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Акселерометрический анализ в диагностике функционального тремора. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(4):5–11.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1144>

Поступила 31.05.2024 / Принята в печать 02.07.2024 / Опубликовано 25.12.2024

Accelerometry in Diagnosis of Functional Tremor

Konstantin M. Evdokimov, Ekaterina O. Ivanova, Amayak G. Brutyan, Ekaterina Yu. Fedotova, Sergey N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Functional tremor (FT) is the most common phenotype of functional movement disorders. Electrophysiological assessment is included in the diagnostic criteria for tremor; however, there is currently no consensus criteria for the differential diagnosis of FT.

The **objective** of this study was to evaluate the utility of tremor frequency characteristics derived from accelerometry for the differential diagnosis between FT and organic tremor (OT).

Materials and methods. Nineteen patients with FT, 20 patients with essential tremor, and 20 patients with Parkinson's disease were enrolled in the study and underwent electrophysiological examination with a two-channel accelerometer and subsequent data processing.

Results. The study results revealed the differences in the frequency peak widths in patients with FT and OT, predominantly while performing a cognitive load task. This criterion showed a high sensitivity (100%) and a high specificity (97.5%) for the diagnosis of FT in the study population.

Conclusion. Tremor characteristics recorded during accelerometry combined with cognitive load task can serve as an additional testing aid for differential diagnosis between functional and organic tremor.

Keywords: functional movement disorders; functional tremor; diagnosis, accelerometry

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. 10-3/22, November 23, 2022).

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: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia. Research Center of Neurology.
E-mail: evdokimov@neurology.ru. Evdokimov K.M.

For citation: Evdokimov K.M., Ivanova E.O., Brutyan A.G., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N. Accelerometry in diagnosis of functional tremor. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(4):5–11.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1144>

Received 31.05.2024 / Accepted 02.07.2024 / Published 25.12.2024

Введение

Тремор определяется как произвольные, ритмичные, быстрые возвратно-поступательные (осциллирующие) движения части тела [1, 2]. Данный гиперкинез является наиболее частой формой двигательных расстройств в клинической практике и может наблюдаться при большом числе заболеваний, имеющих различные патофизиологические основы [3].

В 1998 г. Международное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движения (Movement Disorders Society, MDS) представило первые критерии, основанные на синдромальной классификации тремора [4]. В 2018 г. классификация тремора была пересмотрена и, помимо описания синдромов тремора, были выделены 2 оценочные оси: клинических признаков и этиологии [2]. В первой оси учитываются анамнестические особенности, характеристики тремора, ассоциированные с тремором дополнительные симптомы и данные лабораторно-инструментального обследования, включая электрофизиологическую оценку. Для электрофизиологической оценки тремора авторы классификации предлагают использовать поверхностную электромиографию (ЭМГ) с целью подтверждения наличия тремора, измерения его частоты, оценки

паттерна и ритмичности ЭМГ-активности (например, для дифференциальной диагностики с миоклонусом), а также Фурье-анализ акселерометрических и ЭМГ-данных с нагрузкой весом и без неё для выявления генератора тремора (центральный нейрогенный или механически-рефлекторный), анализа частот и когерентности ЭМГ-активности нескольких конечностей для диагностики первичного ортостатического тремора [2]. В литературе есть также много сообщений о применении для оценки тремора гироскопических методов, методов видеорегистрации тремора с последующей обработкой данных, различных кинематических и тактильных систем регистрации тремора [1].

Функциональный (ранее – психогенный) тремор (ФТ) характеризуется отвлекаемостью, изменением частоты при совершении ритмичных движений контралатеральной конечностью (вовлекаемость), феноменом коактивации (одновременным сокращением мышц-антагонистов), увеличением амплитуды колебаний при нагрузке весом и регресс тремора при проведении баллистических движений контралатеральной конечностью [2, 5]. В мета-анализе, включающем 4905 пациентов с функциональными двигательными расстройствами (ФДР), ФТ являлся наиболее частым гиперкинезом, наблюдавшимся у 21,6% пациентов; ФТ также входил в категорию ФДР со сме-

шанным фенотипом, который отмечался у 23% пациентов. Наиболее часто изолированный ФТ возникал у женщин (71,2%) в возрасте 40–42 года [6].

В настоящее время нет единых критериев диагностики ФДР. В клинической практике широко используются критерии Fahn–Williams [7]. Впоследствии А. Gupta и соавт. предложили расширить данные критерии с использованием электрофизиологических исследований для оценки ФДР, преимущественно тремора и миоклонуса [8]. Для выявления ФТ необходимо оценивать различные параметры тремора: частоту ЭМГ-активности и колебаний акселерометра (включая анализ ширины частотного пика), продолжительность и паттерн ЭМГ-активности, вариабельность, отвлекаемость, регресс тремора при проведении баллистических движений, навязывание ритма, повышение амплитуды и частоты тремора при нагрузке весом, феномен коактивации, анализ когерентности ЭМГ-активности мышц, вовлечённых в тремор, с обеих сторон [5, 9–11]. В 2016 г. международной группой специалистов по ФДР были предложены электрофизиологические критерии ФТ – батарея тестов тремора (БТТ) [12]. БТТ состоит из 10 параметров, каждый можно оценить в 1 балл (табл. 1). Сумма баллов, рав-

ная 3 и больше, свидетельствует о наличии ФТ. Однако стоит отметить, что выполнение БТТ требует специального обучения, длительной записи и последующей обработки данных, что затруднительно в рутинной клинической практике, поэтому вопрос поиска более простого метода инструментальной диагностики ФТ остаётся открытым. До сих пор члены группы по изучению функциональных двигательных расстройств и нейрофизиологических методов исследования двигательных расстройств в составе MDS не пришли к единому протоколу оценки тремора.

Целью данного исследования являлась оценка возможности использования частотных характеристик тремора по данным акселерометрии для дифференциальной диагностики ФТ и органического тремора (ОТ).

Материалы и методы

В исследование были включены 19 пациентов с ФТ (14 женщин, возраст 38 [26; 46] лет); пациенты с ОТ были представлены двумя группами: 20 пациентов с эссенциальным тремором (ЭТ; 13 женщин; возраст 71 [55; 75] год) и 20 пациентов с тремором при болезни Паркинсона (БП; 9 женщин; возраст 57,5 [49,5; 62,5] года). Тип тремора

Таблица 1. БТТ (переведено и адаптировано из [12])

Table 1. Tremor Test Battery (translated and adapted from [12])

Параметр Parameter	Методика оценивания Assessment technique
Амплитуда тремора при нагрузке (1 балл) Tremor amplitude with weight loading (1 point)	Увеличение общей мощности спектра 30-секундной записи колебаний акселерометра наиболее вовлечённой руки при нагрузке массой 500 г по сравнению с исследованием без нагрузки An increase in total power of the spectra derived from a 30-second epoch of accelerometer oscillations recorded from more affected hand before and after 500-g loading
Ответ на баллистические движения (1 балл) Response to ballistic movements (1 point)	Паузы тремора или снижение частоты или амплитуды дрожания не менее 50% как минимум в 7 из 10 проб баллистических движений контралатеральной рукой Tremor pause or > 50% reduction in tremor frequency or amplitude in at least 7 of 10 contralateral ballistic movement tests
ЭМГ-когерентность мышц контралатеральных конечностей (1 балл) EMG coherence in contralateral limbs (1 point)	Балл присваивался при наличии значимой когерентности частот спектра ЭМГ-активности правого и левого разгибателей кисти при сопоставлении частоты, при которой отмечалась когерентность, с частотой тремора The point was assigned in case of significant EMG-coherence between frequency spectra from right and left wrist extensors by comparing the frequency where coherence was detected with the frequency of tremor
Феномен коактивации (1 балл) Tonic co-activation (1 point)	Фаза тонической коактивации определялась как тоническая активность мышц-антагонистов (сгибателей и разгибателей кисти) примерно за 300 мс до начала вспышек тремора The tonic co-activation phase was defined as tonic discharge of antagonist muscles (wrist flexors and wrist extensors) approximately 300 ms before the onset of tremor bursts
Точность выполнения тэппинга контралатеральной рукой (максимум 3 балла) Tapping task performance by contralateral tapping (max. 3 points)	Правильное выполнение тэппинга на частотах 1, 3 и 5 Гц расценивалось в диапазонах 0,5–1,5, 2,5–3,5 и 4,5–5,5 Гц соответственно Tapping performance at 1, 3, and 5 Hz was considered correct if it fell within the range of 0.5–1.5 Hz, 2.5–3.5 Hz, and 4.5–5.5 Hz, respectively
Изменение характеристик тремора более вовлечённой руки при тэппинге контралатеральной рукой (максимум 3 балла) Changes in tremor characteristics for more affected hand during contralateral tapping (max. 3 points)	Характеристики тремора на руке, не вовлечённой в тэппинг, оценивались на предмет наличия вовлечения, подавления тремора или патологического сдвига частоты, который определялся как сдвиг частотного пика по крайней мере на 19,0, 26,9 и 25,7% при тэппинге на частотах 1, 3 и 5 Гц соответственно Tremor in the ipsilateral hand during contralateral tapping was assessed for entrainment, tremor suppression, or a frequency shift, which was defined as pathological if the frequency peak shifted with 19.0, 26.9, and 25.7% during tapping at 1, 3, and 5 Hz, respectively

определяли согласно консенсусным критериям классификации тремора MDS [2]. Диагностика ФТ основывалась на клинических позитивных критериях диагностики: отвлекаемости, вовлекаемости при совершении ритмичных движений контралатеральной рукой, коактивацией мышц-антагонистов и переходе тремора на другую часть тела при внешней фиксации дрожащей руки. В исследование не включали пациентов с сочетанием различных типов тремора (например, ФТ на фоне БП, ЭТ + БП и др.). Электрофизиологическая оценка тремора включала двухканальную акселерометрию (акселерометр закреплялся на тыльной поверхности средней фаланги ука-

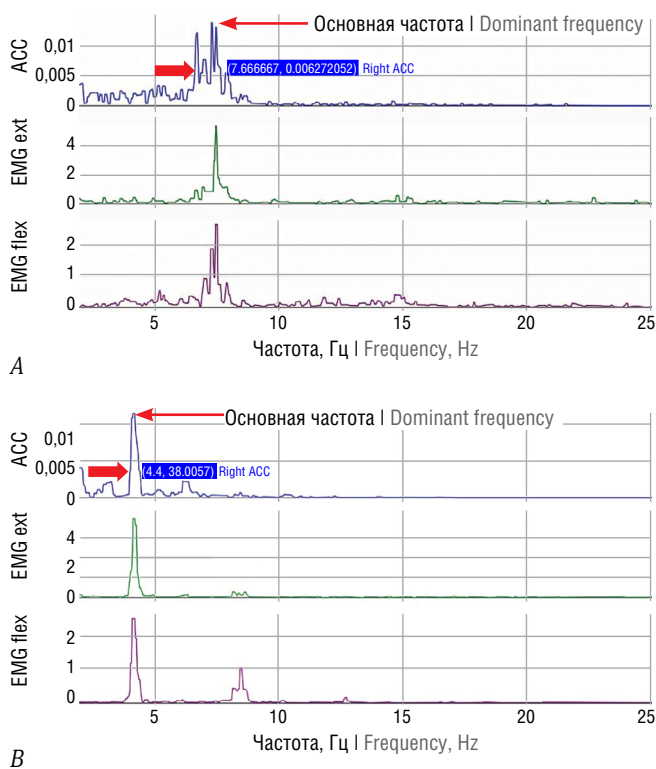


Рис. 1. Определение ширины пика частоты тремора в программе «Tremoroton».

Верхняя и нижняя границы пика частоты колебаний акселерометра определяется вручную на уровне 40–50% от высоты пика частоты. Ширина пика является разностью между верхней и нижней границами. Красной тонкой стрелкой обозначена точка определения основной частоты пика. Красной толстой стрелкой и синей полосой обозначены точки оценки ширины пика. А – спектр частот у пациента с ФТ; В – у пациента с БП. АСС – колебания акселерометра, EMG ext – ЭМГ-активность разгибателей, EMG flex – ЭМГ-активность сгибателей.

Fig. 1. Tremor frequency peak width was measured with Tremoroton software.

Upper and lower limits of the frequency peak of accelerometer oscillations were determined manually at 40–50% from the height of the frequency peak. The peak width is defined as a difference between upper and lower limits. The red thin arrow indicates the point where the dominant frequency of the peak is measured. The red bold arrow and blue bar indicate the points where the peak width was measured.

A – the frequency spectrum in a patient with FT; B – in a patient with PD; ACC – accelerometer oscillations; EMG ext – EMG-recordings from wrist extensors; EMG flex – EMG-recordings from wrist flexors.

зательного или среднего пальца руки). Запись тремора проводили на электродиагностической системе «Viking EDX» («Natus»). Тремор оценивали в состоянии покоя, в позе с вытянутыми руками (постуральный тремор, ПТ) в отсутствие и при наличии когнитивной нагрузки (КН) в виде вычитания по 13 из 100. Продолжительность каждой записи составляла 30 с.

Зарегистрированные сигналы экспортировали и обрабатывали с помощью открытого программного обеспечения «Tremoroton» (рис. 1) [13]. Проводили оценку частотных характеристик тремора по данным акселерометрии; оценивали основную частоту (верхняя точка частотного пика), ширину пика, верхнюю и нижнюю границы, среднюю амплитуду колебаний методом быстрого преобразования Фурье. Смещение минимальной и максимальной частот определяли как модуль разности частоты на фоне КН и в отсутствие КН. Под «расщеплением» частотного пика или полосы понимается ширина пика тремора более 0,5 Гц.

Обработку данных проводили в программах «Microsoft Excel» и «IBM SPSS Statistics v. 27». Для оценки различий между группами применяли Н-критерий Краскела–Уоллиса с последующими апостериорными попарными сравнениями между группами с поправкой Бонферрони. Для оценки различий внутри одной группы использовали W-критерий Вилкоксона. Уровень значимости принимали равным 0,05. Для оценки чувствительности и специфичности различий ширины пика проводили анализ ROC-кривых.

Результаты

Основная частота колебаний акселерометра в отсутствие и на фоне КН была сопоставима у пациентов с ФТ и ОТ без статистически значимых различий (табл. 2). При оценке ширины основного пика частоты по данным акселерометрии у пациентов с ФТ отмечались статистически значимые отличия по сравнению с пациентами с ЭТ и БП как в отсутствие КН (рис. 2, А), так и на фоне КН (рис. 2, В). При этом было отмечено нарастание ширины пика на фоне КН у пациентов с ФТ ($p_w = 0,002$). Ширина пика ПТ в отсутствие КН у пациентов с ЭТ несколько превышала данный параметр у пациентов с БП, однако на фоне КН у пациентов с ЭТ отмечалось снижение ширины частотного пика ($p_w = 0,002$), а у пациентов с БП – сохранение частоты пика ($p_w = 0,538$). Аналогичные результаты получаются при сравнении между группами показателя разности ширины пика ПТ у пациентов с КН и без неё (рис. 2, С).

Анализ изменений нижней и верхней границ частотного пика (минимальной и максимальной частот соответственно) показал, что смещение минимальной частоты пика у пациентов с ФТ имело различия при сравнении 3 групп ($p = 0,04$), однако не достигало уровня статистической значимости при проведении попарных сравнений (рис. 2, D), а изменение ширины частотного пика у пациентов с ФТ происходило в основном за счёт смещения в большую сторону верхней границы частотного пика, что подтверждалось при попарном сравнении с группами пациентов с ЭТ и БП (рис. 2, E).

Таблица 2. Частотные характеристики тремора по данным акселерометрии

Table 2. Accelerometric characteristics of tremor frequency

Параметр Parameter	ФТ FT	ЭТ ET	БП PD	<i>p</i>
Основная частота ПТ без КН Dominant PT frequency without CL	6 [3,2; 7,8]	5,3 [4,8; 5,7]	5,25 [4,75; 6,20]	0,800
Основная частота ПТ с КН Dominant PT frequency with CL	4,9 [3,8; 8,4]	5,3 [4,65; 5,95]	5,4 [4,80; 5,95]	0,968
Ширина пика ПТ без КН PT peak width without CL	1,4 [0,9; 1,9]	0,4 [0,3; 0,5]	0,3 [0,2; 0,4]	< 0,001
Ширина пика ПТ с КН PT peak width with CL	1,9 [1,4; 3,0]	0,25 [0,2; 0,3]	0,3 [0,2; 0,4]	< 0,001
Разность ширины пика ПТ без КН и ПТ с КН Difference in PT peak width without CL and with CL	0,6 [0; 1,2]	-0,1 [-0,3; 0]	-0,1 [-0,15; 0,10]	0,003
Смещение минимальной частоты при КН Shift of minimum frequency, with CL	0,4 [0,2; 2,8]	0,2 [0,10; 0,35]	0,2 [0,10; 0,40]	0,040
Смещение максимальной частоты при КН Shift of maximum frequency, with CL	1,3 [0,5; 3,0]	0,1 [0,10; 0,35]	0,25 [0,15; 0,4]	< 0,001

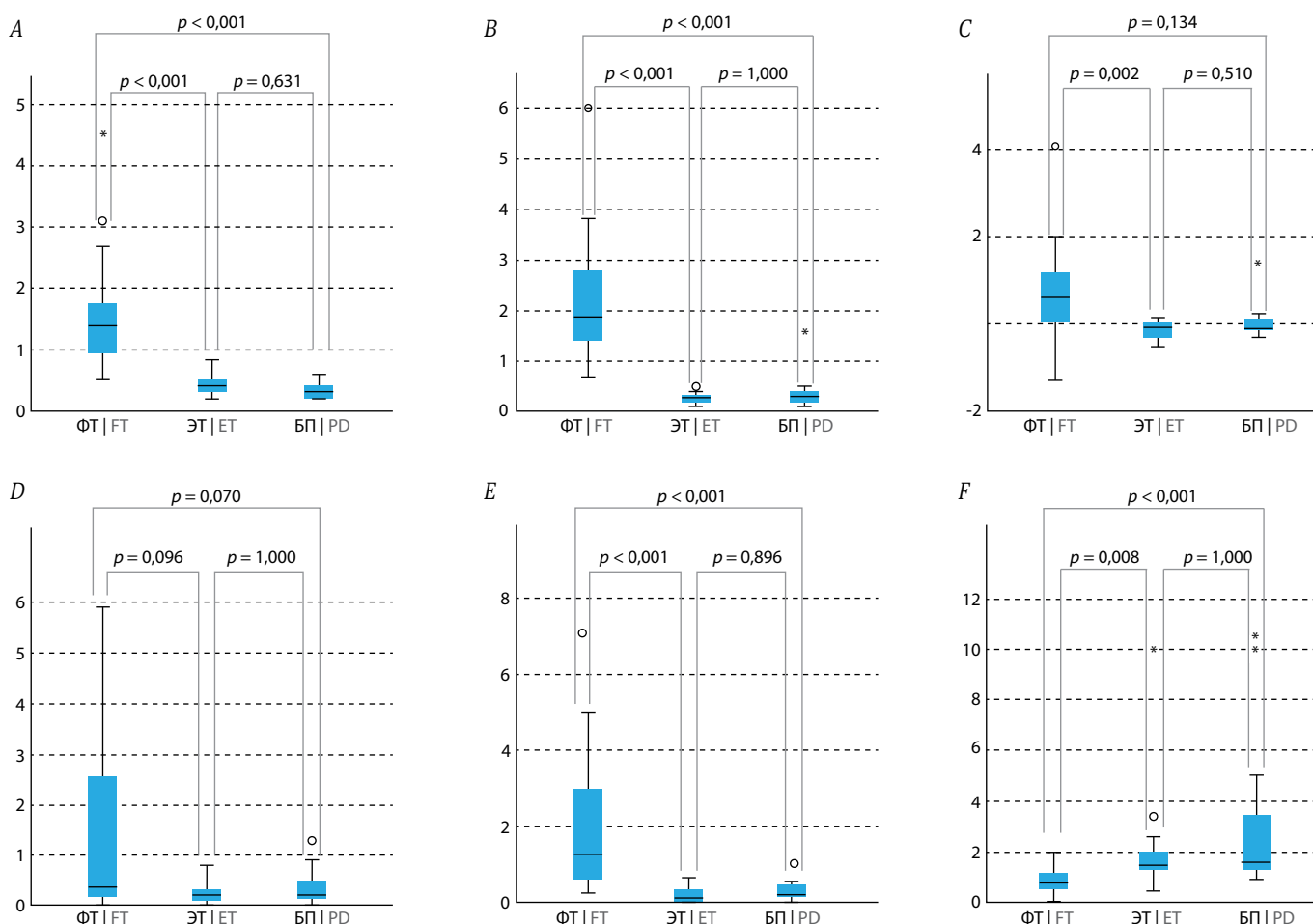


Рис. 2. Результаты апостериорных попарных сравнений между группами ФТ, ЭТ и БП.

A – ширина частотного пика ПТ без КН; *B* – ширина частотного пика ПТ с КН; *C* – разность ширины частотного пика ПТ без КН; *D* – оценка смещения минимальной частоты (нижней границы) частотного пика; *E* – оценка смещения максимальной частоты (верхней границы) частотного пика; *F* – отношение средней амплитуды колебаний ПТ с КН к ПТ без КН.

Fig. 2. Results of a posteriori pairwise comparison between FT, ET, and PD patients.

A – PT frequency peak width without CL; *B* – PT frequency peak width with CL; *C* – difference in PT frequency peak width without CL; *D* – shift of minimum frequency peak (lower limit); *E* – shift of maximum frequency peak (upper limit); *F* – ratio of the mean amplitude of PT oscillations with CL to the mean amplitude of PT oscillations without CL.

Дополнительным параметром, отличавшимся у пациентов с ФТ по сравнению с группами ЭТ и БП, было отношение средней амплитуды колебаний акселерометра при КН к этому показателю в отсутствие КН (рис. 2, Е). У пациентов с ОТ амплитуда колебаний увеличивалась: при ЭТ – в 1,43 [1,23; 2] раза ($p_w = 0,003$), при БП – в 1,63 [1,25; 3,38] раза ($p_w = 0,008$), тогда как у пациентов с ФТ отмечалось лёгкое снижение амплитуды колебаний с соотношением амплитуд 0,7 [0,47; 1,4] ($p_w = 0,031$).

Среди исследованных параметров наибольший интерес представляла ширина частотного пика по данным акселерометрии с проведением КН. Для оценки возможности использования данного метода в дифференциальной диагностике дрожательных гиперкинезов был проведён ROC-анализ. При ширине частотного пика ПТ без КН $\geq 0,55$ Гц чувствительность и специфичность метода определения ФТ равны 94,7 и 85,0% соответственно. На фоне КН ширина частотного пика $\geq 0,6$ Гц свидетельствует о наличии ФТ с чувствительностью 100,0% и специфичностью 97,5%. На исследованной выборке диагностическая точность метода без КН составила 98,3%, а с КН – 99,0%.

Обсуждение

Электрофизиологическая оценка тремора применяется всё в более широких масштабах. Данные нашего исследования подтверждают тот факт, что основная частота тремора сама по себе не может использоваться в качестве метода дифференциальной диагностики различных типов тремора (кроме ортостатического тремора, частота которого 13–18 Гц значительно превышает частоты 4–8 Гц, характерные для других типов ОТ) [4]. Исходя из этого, проводились исследования по поиску дополнительных маркеров ФТ и разрабатывались новые методы анализа тремора, такие как БТТ. Многие из этих методов требуют длительного времени для записи и последующей обработки данных. Например, проведение полного протокола БТТ с последующим анализом данных занимает около 30–40 мин, а акселерометрическая оценка ширины частотного пика и визуальная оценка спектрограммы двух записей (ПТ без КН и ПТ с КН) – около 5 мин. В настоящее время создаётся больше количество носимых устройств для акселерометрического анализа тремора на протяжении длительного времени в обычной жизни. Дополнительно стоит отметить, что единого протокола проведения треморографии пока нет, однако группа MDS по изучению нейрофизиологии двигательных расстройств активно обсуждает этот вопрос. Другим камнем преткновения для широкого распространения предлагаемых методик является то, что в лабораториях используется программное обеспечение какого-либо конкретного производителя электродиагностических машин либо собственной разработки. Использование открытой программы «Тремотор», которая анализирует экспортированный с прибора txt-файл, может облегчить распространение треморографии среди клинических нейрофизиологов.

В проведённом нами исследовании установлено, что ширина пика частот тремора по данным акселерометрии у пациентов с ФТ превышала 0,6 Гц, а у пациентов с ОТ ширина частотного пика была в пределах 0,5 Гц. Значение ширины частотного пика на фоне КН $\geq 0,6$ Гц по данным

акселерометрии может использоваться в качестве первичной электрофизиологической оценки тремора, что подтверждается данными ROC-анализа. Показатель ширины частотного пика в качестве критерия дифференцирования ФТ от ОТ используется, например, в клинике Mayo. На основании данного критерия в этой клинике проводится рутинное ЭМГ-исследование тремора, по данным которого пациенты отбираются на хирургическое лечение тремора методом стимуляции глубоких структур головного мозга или деструкции фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии. Применение дополнительной электрофизиологической оценки позволило определить ФТ у 12 (14%) из 87 пациентов, клинически отобранных на хирургическое лечение, что позволило избежать лишнего оперативного вмешательства и сохранить возможность лечения для других пациентов [14]. В нашем исследовании показано, что вместо трудоёмкой поверхностной ЭМГ можно без потери точности применять более простую в реализации акселерометрию.

Использование КН повышает чувствительность и специфичность метода. КН чаще всего используется при клинической оценке тремора и не была задействована в указанных выше электрофизиологических критериях диагностики ФТ, однако полученные результаты отражают её важность и при электрофизиологической оценке. В данном исследовании продемонстрировано влияние КН на изменение ширины частотного пика колебаний акселерометра, что позволяет быстро оценить тип тремора. Дополнительно электрофизиологически был подтверждён феномен «отвлекаемости» на фоне КН у пациентов с ФТ в виде расширения частотного пика и уменьшения средней амплитуды колебаний, тогда как у пациентов с ОТ, напротив, происходит сужение частотного пика и увеличение амплитуды тремора при смещении концентрации внимания с удержания тремора на когнитивную задачу.

В настоящее время создаётся большое количество носимых устройств для оценки тремора [15], преимущественно для объективизации течения БП [16]. С помощью носимых устройств (актиграфических часов) проводилось объективное сравнение суточной интенсивности тремора и субъективных ощущений у пациентов с ФТ и ОТ [17]. Учитывая простое устройство и дешевизну акселерометров, представляется перспективным создание устройства для быстрого, простого и дешёвого метода дифференциальной диагностики ФТ и ОТ, которое позволило бы шире использовать электрофизиологическую диагностику в клинической практике на амбулаторном этапе.

Предложенная методика после проведения полноценного валидационного исследования с большим количеством пациентов может использоваться для дифференциальной диагностики ФТ и ОТ. Универсальность файлов экспорта и быстрота обработки данных являются дополнительными факторами, облегчающими её широкое применение.

Своевременное и точное установление диагноза ФТ имеет большое значение, поскольку при этом состоянии тактика ведения значительно отличается от лечения ОТ и по большей мере основывается на реабилитационном, а не на медикаментозном подходе.

Список источников / References

1. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. М.; 2011. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. Trembling hyperkineses. Guide for doctors. Moscow; 2011. (In Russ.)
2. Bhatia K.P., Bain P., Bajaj N. et al. Consensus Statement on the classification of tremors. From the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov. Disord.* 2018;33(1):75–87. DOI: 10.1002/mds.27121
3. Иванова Е.О., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Тремор: патогенез, особенности клинической картины и лечение. *Неврологический журнал.* 2013;18(5):4–12. Ivanova E.O., Ivanova-Smolenskaya I.A., Illarioshkin S.N. Tremor: pathogenesis, clinical features and treatment. *Neurological Journal.* 2013;18(5):4–12.
4. Deuschl G., Bain P., Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. *Mov. Disord.* 1998;13(Suppl. 3):2–23. DOI: 10.1002/mds.870131303
5. Иванова Е.О., Федотова Е.Ю. Функциональные двигательные расстройства: позитивные критерии диагностики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(1):125–130. Ivanova E.O., Fedotova E.Yu. Functional movement disorders: positive diagnostic criteria. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2019;11(1):125–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-125-130
6. Lidstone S.C., Costa-Parke M., Robinson E.J. et al. Functional movement disorder gender, age and phenotype study: a systematic review and individual patient meta-analysis of 4905 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2022;93(6):609–616. DOI: 10.1136/jnnp-2021-328462
7. Fahn S., Williams D. Psychogenic dystonia. *Adv. Neurol.* 1988;50:431–455.
8. Gupta A., Lang A.E. Psychogenic movement disorders. *Curr. Opin. Neurol.* 2009;22(4):430–436. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32832dc169
9. Gresty M., Buckwell D. Spectral analysis of tremor: understanding the results. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1990;53(11):976–981. DOI: 10.1136/jnnp.53.11.976
10. Kamble N.L., Pal P.K. Electrophysiological evaluation of psychogenic movement disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016;22 (Suppl. 1):S153–158. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.016
11. Schwingenschuh P., Deuschl G. Functional tremor. *Handb. Clin. Neurol.* 2016;139:229–233. DOI: 10.1016/B978-0-12-801772-2.00019-9
12. Schwingenschuh P., Saifee T.A., Katschnig-Winter P. et al. Validation of “laboratory-supported” criteria for functional (psychogenic) tremor. *Mov. Disord.* 2016;31(4):555–562. DOI: 10.1002/mds.26525
13. Vial F., McGurrin P., Osterholt T. et al. Tremoroton, a new free online platform for tremor analysis. *Clin. Neurophysiol. Pract.* 2019;5:30–34. DOI: 10.1016/j.cnp.2019.11.004
14. Chou C.Z., Ahlskog J.E., Klassen B.T. et al. Utility of routine surface electrophysiology to screen for functional tremor prior to surgical treatment of essential tremor. *Clin. Park. Relat. Disord.* 2022;7:100149. DOI: 10.1016/j.prdoa.2022.100149
15. Moreau C., Rouaud T., Grabli D. et al. Overview on wearable sensors for the management of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 2023;9(1):153. DOI: 10.1038/s41531-023-00585-y
16. Vescio B., Quattrone A., Nisticò R. et al. Wearable devices for assessment of tremor. *Front. Neurol.* 2021;12:680011. DOI: 10.3389/fneur.2021.680011
17. Kramer G., Dominguez-Vega Z.T., Laarhoven H.S. et al. Similar association between objective and subjective symptoms in functional and organic tremor. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019;64:2–7. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.05.026

Информация об авторах

Евдокимов Константин Михайлович – аспирант, врач-невролог 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6217-4151>
Иванова Екатерина Олеговна – канд. мед. наук, н. с., врач-невролог 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3337-1759>
Брутян Амаяк Грачевич – канд. мед. наук, в. н. с., рук. лаб. клинической нейрофизиологии Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6381-2925>
Федотова Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, в. н. с., зав. 5-м неврологическим отделением Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>
Иллариошкин Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зам. директора по научной работе, директор Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Вклад авторов: *Евдокимов К.М.* – создание концепции исследования, проведение исследования, анализ данных; *Иванова Е.О.* – проведение исследования, разработка методологии; *Брутян А.Г.* – курирование данных, программное обеспечение; *Федотова Е.Ю.* – создание концепции исследования, разработка методологии, руководство научно-исследовательской работой; *Иллариошкин С.Н.* – руководство научно-исследовательской работой.

Information about the authors

Konstantin M. Evdokimov – postgraduate student, neurologist, 5th Neurology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6217-4151>
Ekaterina O. Ivanova – Cand. Sci. (Med.), researcher, neurologist, 5th Neurology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3337-1759>
Amayak G. Brutyan – Cand. Sci. (Med.), Head, Laboratory of clinical neurophysiology, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6381-2925>
Ekaterina Yu. Fedotova – D. Sci. (Med.), leading researcher, Head, 5th Neurology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>
Sergey N. Illarioshkin – D. Sci. (Med.), prof., RAS Full Member, Director, Brain Institute, Deputy director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Authors' contribution: *Evdokimov K.M.* – creating the research concept, conducting the research, analyzing the data; *Ivanova E.O.* – conducting the research, methodology development; *Brutyan A.G.* – data curation, software development; *Fedotova E.Yu.* – creation of the research concept, methodology development, supervising the research work; *Illarioshkin S.N.* – supervising the research work.



Характеристики пациентов с наследственной формой транстиретиновой амилоидной полинейропатии и хронической идиопатической аксональной полинейропатией в российской популяции: результаты исследования «ПРАЙМЕР»

Н.А. Супонева¹, О.Е. Зиновьева², Ф.Р. Стучевская^{3, 4, 5}, Т.Г. Саковец^{6, 7}, Д.А. Гришина¹, М.С. Казиева¹, Э.И. Сафиулина², А.П. Соловьев⁸, Е.А. Зорина⁸

¹Научный центр неврологии, Москва, Россия;

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия;

³Медицинский центр «Реавита Мед СПб», Санкт-Петербург, Россия;

⁴Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия;

⁵Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

⁶Республиканская клиническая больница, Казань, Россия;

⁷Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;

⁸«АстраЗенека Фармасьютикалз», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Наследственная транстиретиновая амилоидная полинейропатия (hATTR-PN) – прогрессирующее тяжёлое наследственное заболевание. Несмотря на доступность генетического тестирования для выявления вариантов гена транстиретина (TTR), своевременная диагностика затруднена вследствие разнообразия клинических проявлений. Частым ошибочным диагнозом является хроническая идиопатическая аксональная полинейропатия (ХИАП).

Цель исследования – описание исходных электрофизиологических, клинических и демографических характеристик пациентов с hATTR-PN и ХИАП и подбор критериев для отбора пациентов, которые подлежат генетическому тестированию.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ проведён у 42 пациентов с hATTR-PN и 58 пациентов с ХИАП (диагноз установлен в медицинской документации с 01.01.2017 по 01.03.2024). Демографические и клинические характеристики, результаты электрофизиологического исследования были собраны на момент постановки диагноза. Клинически релевантные параметры включили в модель логистической регрессии для выявления факторов, влияющих на вероятность наличия hATTR-PN.

Результаты. Средний возраст составил 57,7 (hATTR-PN) и 60,9 (ХИАП) года. В группе hATTR-PN по сравнению с ХИАП чаще встречались нарушения походки (64,3 и 37,9%), вегетативные симптомы (47,6 и 12,1%), проявления со стороны сердца (35,7 и 10,3%), желудочно-кишечного тракта (64,3 и 12,1%), непреднамеренная потеря веса (45,2 и 12,1%), сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса (26,2 и 6,9%), были хуже показатели проводящей функции периферических нервов. Модель логистической регрессии показала чувствительность 91% и специфичность 97% в отношении предсказания наличия hATTR-PN.

Заключение. Описаны демографические, клинические и электрофизиологические характеристики пациентов с hATTR-PN и ХИАП. На основании скрининговых данных возможно с хорошей точностью, чувствительностью и специфичностью предсказать наличие hATTR-PN у пациентов с ХИАП.

Ключевые слова: транстиретиновый амилоидоз; полинейропатия; транстиретин; скрининговый инструмент

Благодарность. Авторы благодарят всех врачей-исследователей, а также руководителей медицинских организаций за содействие в организации и проведении исследования.

Этическое утверждение. Протокол исследования одобрен Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (протокол № 21 от 24.11.2023). Получение информированного согласия не требовалось из-за ретроспективного характера исследования.

Источник финансирования. Финансирование исследования осуществлялось компанией «АстраЗенека Фармасьютикалз» без предоставления какого-либо лекарственного препарата. Представители компании не принимали участия в подготовке статьи, не несут ответственность за содержание статьи и любые возможные договорённости, относящиеся к данной статье, либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение представителей компании может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.
E-mail: suponeva@neurology.ru. Супонева Н.А.

Для цитирования: Супонева Н.А., Зиновьева О.Е., Стучевская Ф.Р., Саковец Т.Г., Гришина Д.А., Казиева М.С., Сафиулина Э.И., Соловьев А.П., Зорина Е.А. Характеристики пациентов с наследственной формой транстриетиновой амилоидной полинейропатии и хронической идиопатической аксональной полинейропатией в российской популяции: результаты исследования «ПРАЙМЕР». *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(4):12–26.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1213>

Поступила 17.10.2024 / Принята в печать 11.11.2024 / Опубликовано 25.12.2024

Characteristics of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloid Polyneuropathy and Chronic Idiopathic Axonal Polyneuropathy in Russia: PRIMER Study Results

Natalia A. Suponeva¹, Olga E. Zinovyeva², Fatima R. Stuchevskaya^{3, 4, 5}, Tatiana G. Sakovets^{6, 7}, Daria A. Grishina¹, Maria S. Kazieva¹, Elvira I. Safiulina², Anton P. Solovyov⁸, Eugenia A. Zorina⁸

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Medical Center “Reavita Med SPb”, Saint Petersburg, Russia;

⁴City Multidisciplinary Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia;

⁵First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia;

⁶Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

⁷Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁸AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (hATTR-PN) is a severe progressive hereditary disease. Even with the availability of genetic testing for transthyretin (TTR) gene variants, timely hATTR-PN diagnosis remains challenging due to a great variability in its clinical presentation. Patients with hATTR-PN are often misdiagnosed with chronic idiopathic axonal polyneuropathy (CIAP).

The **objective of our study** is to describe the baseline electrophysiological, clinical, and demographic characteristics of hATTR-PN and CIAP patients and to establish patients' pre-selection criteria for genetic testing.

Materials and methods. Retrospective analysis was performed in 42 hATTR-PN patients and 58 CIAP patients (according to diagnosis defined in medical records from 1 January 2017 to 1 March 2024). Demographic, clinical, and electrophysiological data were collected at diagnosis. To identify factors influencing the likelihood of the hATTR-PN presence, a logistic regression model including clinically relevant variables was developed.

Results. The mean age of hATTR-PN and CIAP patients was 57.7 and 60.9 years, respectively. As compared with CIAP patients, those with hATTR-PN more frequently exhibited gait disturbances (64.3% vs 37.9%), autonomic (47.6% vs 12.1%), cardiac (35.7% vs 10.3%) and gastrointestinal symptoms (64.3% vs 12.1%), unintentional weight loss (45.2% vs 12.1%), and heart failure with preserved ejection fraction (26.2% vs 6.9%). Peripheral nerve conduction scores were also lower in the hATTR-PN group. In predicting hATTR-PN, the logistic regression model had a sensitivity of 91% and a specificity of 97%.

Conclusion. Demographic, clinical, and electrophysiological characteristics of patients with hATTR-PN and CIAP were described. Based on the screening data, it is feasible to predict hATTR-PN in CIAP patients with relatively high accuracy, sensitivity, and specificity.

Keywords: transthyretin amyloidosis; polyneuropathy; transthyretin; screening tool

Acknowledgment. The authors wish to express their gratitude to the investigators and the leaders of the medical institutions for their support in organizing and conducting this study.

Ethics approval. The study protocol was approved by the Independent multidisciplinary clinical research ethics committee (Pro-

tocol No. 21 dated 24 November 2023). Informed consent was not required due to the retrospective nature of the study.

Source of funding. The study was funded by AstraZeneca Pharmaceuticals LCC without providing any medicinal product for the study. Company representatives were not involved in the preparation of the article and hold no responsibility for its contents, nor for any potential agreements related to this article, nor for any financial arrangements with any third parties. The opinions of company representatives may differ from those of the authors of this article and the editors.

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

For correspondence: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia. Research Center of Neurology.
E-mail: suponeva@neurology.ru. Suponeva N.A.

For citation: Suponeva N.A., Zinovyeva O.E., Stuchevskaya F.R., Sakovets T.G., Grishina D.A., Kazieva M.S., Safulina E.I., Solovyov A.P., Zorina E.A. Characteristics of patients with hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy and chronic idiopathic axonal polyneuropathy in Russia: PRIMER study results. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(4):12–26.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1213>

Received 17.10.2024 / Accepted 11.11.2024 / Published 25.12.2024

Введение

Наследственный транстиретиновый амилоидоз представляет собой прогрессирующее, тяжёлое, мультисистемное заболевание, вызванное вариантами гена транстиретина (*TTR*), который кодирует белок *TTR* [1]. В четырёхэкзонном гене *TTR*, расположенном на хромосоме 18, в настоящее время описано более 160 патогенных вариантов [2]. Точечное изменение, которое приводит к замене метионина на валин в позиции 30 зрелого белка (Val30Met, или p.Val50Met), вызывает большинство случаев наследственной транстиретиновой амилоидной полинейропатии (hATTR-PN, прежнее название: семейная амилоидная полинейропатия) [3]. Мутировавший тетрамерный белок *TTR* нестабилен и диссоциирует на неправильно свёрнутые мономеры, которые накапливаются в основном в сердце и периферической нервной системе, приводя к развитию кардиомиопатии и прогрессирующей аксональной полинейропатии соответственно [4].

hATTR-PN – заболевание с вариабельной пенетрантностью, которое наследуется по аутосомно-доминантному типу и клинически проявляется во взрослом возрасте [5, 6]. Накопление амилоидных фибрилл *TTR* в периферической нервной системе приводит к развитию симптомокомплекса сенсомоторной и вегетативной полинейропатии, которая носит прогрессирующий и инвалидизирующий характер. Смерть пациентов наступает в среднем в течение 10 лет от начала симптомов [7].

Распространённость hATTR-PN на 1 млн человек варьирует от 0,9 до 204 и от 0,3 до 56 в эндемичных и неэндемичных странах соответственно [8]. Эндемичными странами считаются Португалия, Швеция и Япония, однако во всём мире наблюдается растущее число случаев, часто носящих спорадический характер. Прогнозируется, что с улучшением диагностики, во многом благодаря более широкому использованию генетического тестирования, особенно в районах, где заболевание не является эндемичным, частота выявления новых случаев hATTR-PN

будет увеличиваться [1, 4, 6]. Данные по распространённости hATTR-PN в России отсутствуют. На основании экстраполяции зарубежных данных [9] можно предположить, что рассчитанное значение распространённости для России составляет 0,32 (на 1 млн населения). Данная оценка является ориентировочной и получена с использованием наиболее низких показателей распространённости в других странах.

Сложность своевременной диагностики hATTR-PN в основном обусловлена тем, что симптомы заболевания разнообразны, с признаками поражения не только периферических нервов, но и многих внутренних органов и систем. Клинические проявления hATTR-PN часто имитируют другие, более распространённые заболевания [10]. В связи с этим ранняя диагностика этого редкого заболевания особенно сложна для невролога, ведущего практику в неэндемичных регионах. В этих условиях диагноз hATTR-PN подозревается только в 26–38% случаев при первоначальном обследовании [5]. Задержка в диагнозе может составлять до 3–4 лет, что непосредственно влияет на функциональный и витальный прогноз пациентов.

Симптомокомплекс хронической симметричной сенсорной либо сенсомоторной и вегетативной полинейропатии при hATTR-PN не уникален, подобные неврологические нарушения могут наблюдаться при многих состояниях, каждое из которых может стать ошибочным клиническим диагнозом [11]. Обычно hATTR-PN первоначально диагностируют как хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулопатию (ХВДП), стеноз поясничного отдела позвоночника, диабетическую полинейропатию, синдром запястного (карпального) канала (СЗК), паранеопластическую полинейропатию, парапротеинемическую полинейропатию и реже как наследственную полинейропатию или боковой амиотрофический склероз [10]. По-прежнему пациентам с hATTR-PN часто ошибочно устанавливают диагноз хронической идиопатической аксональной полинейропатии (ХИАП), которая представляет собой заболевание

периферических нервов неустановленной этиологии. В России таких пациентов принято стратифицировать как имеющих полинейропатию неуточнённого либо смешанного генеза. ХИАП встречается у 20–30% пациентов с полинейропатией. Заболевание прогрессирует медленно, и большинство больных остаются амбулаторными с лёгкой или умеренной инвалидностью, однако у всех пациентов наблюдается снижение качества жизни из-за полинейропатии [12].

Согласно современным рекомендациям, у пациентов без семейного анамнеза амилоидоза диагноз hATTR-PN следует в первую очередь рассматривать, если у них имеется прогрессирующая идиопатическая аксональная полинейропатия или атипичная ХВДП. Особое внимание следует уделять тем лицам, у кого имеются вегетативная дисфункция, раннее появление нарушений походки, желудочно-кишечные расстройства, СЗК или предшествующее хирургическое вмешательство по поводу двустороннего СЗК, сопутствующие нарушения сердечной деятельности или необъяснимая потеря веса [5]. Таких пациентов необходимо направлять на генетическое тестирование с целью выявления вариантов гена *TTR*.

Настоящее многоцентровое наблюдательное исследование было проведено с целью описания исходных электрофизиологических, клинических и демографических характеристик пациентов с диагнозом hATTR-PN и ХИАП в России. Вторичной целью была разработка системы баллов для отбора пациентов с аксональной полинейропатией, которые подлежат скринингу на варианты гена *TTR*.

Материалы и методы

Дизайн и популяция исследования

Многоцентровое неинтервенционное наблюдательное ретроспективное исследование со сбором вторичных данных было проведено на базе 4 специализированных неврологических учреждений России:

- Научный центр неврологии (Москва);
- Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет; Москва);
- Медицинский центр «Реавита Мед СПб» (Санкт-Петербург);
- Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан (Казань).

Учитывая неинтервенционный характер, данное исследование не предусматривало вмешательства в рутинную практику или выполнения процедур и обследований для пациентов. Все обследования, результаты которых собирались ретроспективно из медицинской документации, были проведены в рамках стандартной клинической практики участвовавших центров.

В исследование включались взрослые пациенты с установленным диагнозом hATTR-PN или ХИАП (согласно первичной медицинской документации), соответствующие следующим критериям включения:

- пациенты с hATTR-PN или ХИАП либо его эквивалентами – полинейропатией неуточнённого генеза, полинейропатией смешанного генеза (пациентами с hATTR-PN считались пациенты с аксональной полинейропатией, несущие патогенный вариант гена *TTR*);
- диагноз hATTR-PN или ХИАП был установлен в период с 1 января 2017 г. по 1 марта 2024 г.;
- наличие минимум 1 мес между датой постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП и датой включения в исследование;
- возраст ≥ 18 лет на момент постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП.

Критерием невключения являлось участие в любом клиническом исследовании исследуемого препарата с момента постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП до окончания периода ретроспективного наблюдения.

Письменное информированное согласие для этого исследования не требовалось из-за его ретроспективного характера. Все данные были собраны ретроспективно, в анонимной форме, на основании медицинской документации исследовательского центра.

Сбор данных

Данное исследование проводилось с использованием вторичных данных. Уполномоченные и обученные сотрудники исследовательских центров переносили все требуемые протоколом данные из медицинской документации, имеющейся в наличии в центре, в разработанную для исследования электронную Индивидуальную регистрационную карту (ЭИРК) по каждому пациенту, у которого соблюдались критерии включения/невключения. Все пациенты идентифицировались в ЭИРК по уникальному коду (номеру), данные, которые могли бы идентифицировать личность пациента, не вносились в ЭИРК.

Ретроспективный сбор данных пациентов исследования был начат 23.01.2023 и завершился 27.06.2024. База данных была закрыта 18.07.2024.

Включением пациента в исследование считался момент, когда исследователь признал пациента отвечающим требованиям критериев включения/невключения и принял решение о внесении данных пациента в ЭИРК. Пациенты включались в исследование последовательно, начиная от самой ранней даты постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП до более поздней (в течение заданного периода: с 01.01.2017 по 01.03.2024). Период ретроспективного наблюдения для пациента длился с даты постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП и до момента включения пациента в исследование либо до момента смерти пациента или его потери для наблюдения, если эти события наступили раньше. Таким образом, если пациент умер или перестал наблюдаться в центре за период ретроспективного наблюдения, его данные также включались в исследование.

Данные собирались по результатам 3 последовательных визитов пациентов, которые произошли согласно рутинной практике за период ретроспективного сбора данных

и были зафиксированы в медицинской документации. Были собраны все доступные данные по этим визитам за период ретроспективного наблюдения, даже если на момент какого-либо визита они были доступны не в полном объеме.

При включении пациента в исследование, после подтверждения соблюдения критериев включения/невключения, собирались исходные демографические, электрофизиологические и клинические характеристики и другие исходные данные (медицинский анамнез, сопутствующие заболевания и т. д.) на момент постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП (данный момент времени обозначался как Визит 1). На последующих 2 визитах ретроспективного наблюдения (Визит 2 и Визит 3) оценивали изменения интересующих показателей по сравнению с Визитом 1.

Статистический анализ

Учитывая, что hATTR-PN – редкое заболевание (в России – примерно от 0,32 случая на 1 млн населения), размер выборки был основан на фактически доступном количестве пациентов с установленным диагнозом hATTR-PN. Планируемый размер выборки включал около 50 пациентов с hATTR-PN и сопоставимое количество пациентов с ХИАП (итого 100 пациентов).

Статистическую обработку данных проводили в программе «R-Studio v. 2023.06.1» с использованием языка программирования R версии 4.2.2. Результаты представлены с использованием описательной статистики для всех включённых в анализ пациентов, по каждой группе (среднее и стандартное отклонение, абсолютные частоты и проценты).

При межгрупповом анализе демографических, клинических и электрофизиологических характеристик точный критерий Фишера или критерий χ^2 Пирсона использовали для сравнения качественных переменных, критерий Стью-

дента или критерий Вилкоксона–Манна–Уитни – для количественных переменных (в зависимости от характера распределения).

С помощью модели логистической регрессии выявляли факторы, вносящие вклад в вероятность наличия диагноза hATTR-PN. Клинически релевантные параметры были включены в модель. На основании модели был разработан калькулятор для отбора пациентов с аксональной полинейропатией, которые подлежат скринингу на варианты гена *TTR*.

Результаты

Клинические и демографические характеристики пациентов

В исследование было включено 42 пациента с установленным согласно медицинской документации диагнозом hATTR-PN и 58 пациентов с установленным согласно медицинской документации диагнозом ХИАП (либо его эквивалентами – полинейропатией неуточнённого генеза, полинейропатией смешанного генеза) в 4 клинических центрах России. В популяцию для анализа вошли все 100 пациентов. Два пациента являлись умершими на момент включения (оба в группе hATTR-PN, причина смерти неизвестна).

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Выборка была представлена пациентами из 6 федеральных округов; почти половина (42/100) пациентов проживали в Центральном федеральном округе. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза (Визит 1) составил $57,7 \pm 12,8$ года в группе hATTR-PN и $60,9 \pm 11,9$ года в группе ХИАП ($p = 0,201$). В группе hATTR-PN преобладали мужчины (57,1%), в группе ХИАП – женщины (60,3%; $p = 0,127$). Группы статистически значимо не различались по возрасту и полу, при этом различа-

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients

Показатель Parameter	hATTR-PN (n = 42)	ХИАП CIAP (n = 58)	p
Возраст, лет Age, years	57,7 ± 12,8	60,9 ± 11,9	0,201
Мужской пол Male	24 (57,1%)	23 (39,7%)	0,127
Женский пол Female	18 (42,9%)	35 (60,3%)	
Федеральный округ (регион проживания): Federal district (region of residence):			0,020
Центральный Central	17 (40,5%)	25 (43,1%)	
Северо-Западный Northwestern	10 (23,8%)	19 (32,8%)	
Приволжский Volga	10 (23,8%)	4 (6,9%)	
Южный Southern	3 (7,1%)	2 (3,5%)	
Северо-Кавказский North Caucasian	1 (2,4%)	1 (1,7%)	
Уральский Ural	1 (2,4%)	0 (0%)	
неизвестно unknown	0 (0%)	7 (12,1%)	
ИМТ, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	22,6 ± 5,0	27,4 ± 4,0	< 0,001
Пониженная масса тела (ИМТ < 18,5 кг/м ²) Underweight (Body mass index < 18.5 kg/m ²)	2 (4,8%)	0 (0%)	0,317
Злоупотребление алкоголем в анамнезе History of excessive alcohol use	4 (9,5%)	3 (5,2%)	0,669

Продолжение табл. 1 | Continuation of the Table 1

Показатель Parameter	hATTR-PN (n = 42)	ХИАП CIAP (n = 58)	p
Семейный анамнез: Family history:			
смерть от сердечно-сосудистых причин в возрасте до 50 лет у близких родственников premature cardiovascular death (age < 50) in close relatives	4 (9,5%)	0 (0%)	0,058
сердечная недостаточность у близких родственников heart failure in close relatives	7 (16,7%)	2 (3,4%)	0,033
прогрессирующая полинейропатия у близких родственников progressive polyneuropathy in close relatives	22 (52,4%)	7 (12,1%)	< 0,001
Время от первых симптомов нейропатии до постановки диагноза полинейропатии, лет: Time from symptom onset to polyneuropathy diagnosis, years:			0,166
число валидных случаев number of valid cases	40	58	
<i>M ± SD</i>	2,48 ± 3,33	2,03 ± 3,11	
медиана median	1,5	1,0	
Время от первого проявления полинейропатии до постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП, лет: Time from polyneuropathy symptom onset to hATTR-PN or CIAP diagnosis, years:			0,088
число валидных случаев number of valid cases	40	58	
<i>M ± SD</i>	3,10 ± 3,26	2,45 ± 3,21	
медиана median	2,0	1,0	
Время от диагноза полинейропатии до постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП, лет: Time from polyneuropathy diagnosis to hATTR-PN or CIAP diagnosis, years:			0,170
число валидных случаев number of valid cases	42	54	
<i>M ± SD</i>	0,64 ± 1,32	0,39 ± 1,29	
медиана median	0	0	
Хроническая сенсорная или сенсомоторная полинейропатия* Chronic sensory or sensorimotor polyneuropathy*	–	55 (94,8%)	–
Прогрессирующая хроническая полинейропатия* Chronic progressive polyneuropathy*	–	3 (5,2%)	–
Первично предполагаемая этиология полинейропатии, по мнению врача**: Initially suggested polyneuropathy etiology, as per physician opinion**:			
число валидных случаев number of valid cases	40	45	
сахарный диабет diabetes mellitus	0 (0%)	2 (4,4%)	0,497
алкогольная этиология alcohol-related	0 (0%)	0 (0%)	–
токсическая этиология toxicity-related	0 (0%)	2 (4,4%)	0,497
другие наследственные факторы other hereditary factors	26 (65,0%)	4 (8,9%)	< 0,001
дефицит витаминов vitamin deficiency	0 (0%)	4 (8,9%)	0,120
иммунная этиология immunity-related	2 (5,0%)	6 (13,3%)	0,275
гематологическая этиология hematology-related	1 (2,5%)	0 (0%)	0,465
инфекционная этиология infection-related	0 (0%)	0 (0%)	–
идиопатическая этиология idiopathic	9 (22,5%)	19 (42,2%)	0,104
другие причины*** other causes***	4 (10,0%)	11 (24,4%)	0,153
Исследование гена <i>TTR</i> : <i>TTR</i> -gene sequencing:			< 0,001
исследование проводилось, изменение (генетический вариант) выявлено performed, gene mutation (gene variant) detected	38 (90,5%)	–	
исследование проводилось, изменение (генетический вариант) не выявлено performed, no gene mutation (gene variant) detected	–	9 (15,5%)	
нет данных в медицинской документации пациента no data available in patient's medical record	4 (9,5%)	49 (84,5%)	
Выявленные варианты гена <i>TTR</i> **** (n = 38): <i>TTR</i> -gene variants detected**** (n = 38):			
<i>NM_000371.4(TTR):c.148G>A (p.Val50Met)</i>	20 (52,6%)	–	–
<i>NM_000371.4(TTR):c.379A>G (p.Ile127Val)</i>	6 (15,8%)	–	–
<i>NM_000371.4(TTR):c.220G>C (p.Glu74Gln)</i>	4 (10,5%)	–	–
<i>NM_000371.4(TTR):c.368G>A (p.Arg123His)</i>	1 (2,6%)	–	–
<i>NM_000371.4(TTR):c.200G>C (p.Gly67Ala)</i>	1 (2,6%)	–	–

Показатель Parameter	hATTR-PN (n = 42)	ХИАП CIAP (n = 58)	p
NM_000371.4(TTR):c.323A>G (p.His108Arg)	1 (2,6%)	–	
NM_000371.4(TTR):c.233T>A (p.Leu78His)	1 (2,6%)	–	
NM_000371.4(TTR):c.157T>A (p.Phe53Ile)	1 (2,6%)	–	
NM_000371.4(TTR):c.179C>A (p.Thr60Asn)	1 (2,6%)	–	
NM_000371.4(TTR):c.272T>C (p.Val91Ala)	1 (2,6%)	–	
вариант не указан в медицинской документации пациента gene variant is not specified in patient's medical record	1 (2,6%)	–	
Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса Heart failure with preserved ejection fraction	11 (26,2%)	4 (6,9%)	0,016
Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца Hypertension with predominant cardiac involvement	5 (11,9%)	19 (32,8%)	0,018
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.: Systolic blood pressure, mm Hg:			0,006
число валидных случаев number of valid cases	25	34	
M ± SD	114,7 ± 17,7	127,4 ± 15,5	
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.: Diastolic blood pressure, mm Hg:			0,016
число валидных случаев number of valid cases	25	34	
M ± SD	72,4 ± 10,7	80,2 ± 10,8	
Частота сердечных сокращений, уд/мин: Heart rate, bpm:			0,911
число валидных случаев number of valid cases	28	34	
M ± SD	72,8 ± 9,7	73,1 ± 9,3	

Примечание. *Показатель оценивали только у пациентов с ХИАП. **Из-за неравномерного распределения пациентов с пропущенными данными анализ был проведён без учёта числа отсутствующих данных; у пациента могло быть указано более 1 варианта этиологии. ***В качестве «другой этиологии» были указаны депрессия с анорексией, лучевая терапия, гипотиреоз, наследственный генез, химиотерапия, дефицитарная, дисметаболическая, воспалительная этиология. ****Названия генетических вариантов приведены согласно номенклатуре HGVS (Human Genome Variation Society).

Note. *The parameter was assessed only in patients with CIAP. **Missing data were not included in the analysis due to unequal distribution of patients whose data was missing; a patient could have more than 1 variant etiology indicated. ***Other etiology encompassed depression with anorexia, radiation therapy, hypothyroidism, hereditary conditions, chemotherapy, deficit-, dysmetabolic-, and inflammatory-related conditions. ****Gene variant names according to HGVS (Human Genome Variation Society) nomenclature.

лись по индексу массы тела (ИМТ): в группе hATTR-PN ИМТ был ниже и составил $22,6 \pm 5,0$ кг/м² ($27,4 \pm 4,0$ кг/м² в группе ХИАП; $p < 0,001$), также в группе hATTR-PN были 2 (4,8%) пациента с ИМТ $< 18,5$ кг/м² (0% в группе ХИАП).

Согласно сведениям из медицинской документации, на момент постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП (Визит 1) в группе hATTR-PN наиболее частыми (> 50%) клиническими проявлениями полинейропатии были сенсорные (88,1% пациентов), моторные (85,7%), желудочно-кишечные (64,3%) и вегетативные симптомы (47,6%). В группе ХИАП наиболее частыми (> 50%) клиническими проявлениями были сенсорные (82,8% пациентов) и моторные (67,2%) симптомы. Некоторые проявления полинейропатии отмечались в группе hATTR-PN статистически значимо чаще, чем в группе ХИАП: нарушения походки в виде неуверенности при ходьбе, слабости в стопах, неустойчивости и нарушений координации (64,3 и 37,9% пациентов; $p = 0,016$), желудочно-кишечные (64,3 и 12,1%; $p < 0,001$), вегетативные симптомы (47,6 и 12,1%; $p < 0,001$), непреднамеренная потеря веса (45,2 и 12,1%; $p < 0,001$) и сердечная недостаточность (23,8 и 1,7%; $p = 0,001$; табл. 2).

В группе hATTR-PN было статистически значимо больше пациентов с установленным, согласно медицинской документации, диагнозом сердечной недостаточности с сохра-

нённой фракцией выброса: 11 (26,2%) пациентов по сравнению с группой ХИАП – 4 (6,9%); $p = 0,016$. Сохранённой считалась фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$ (табл. 1).

Диагноз СЗК был установлен у 8 (19,0%) пациентов группы hATTR-PN и 4 (6,9%) пациентов группы ХИАП. Сведения о перенесённом оперативном вмешательстве по поводу СЗК в анамнезе присутствовали у 2 пациентов каждой группы.

Другие сопутствующие заболевания

В группе hATTR-PN наиболее частыми (> 10%) сопутствующими заболеваниями были хронический гастрит – у 8 (19,1%) пациентов, гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца – у 5 (11,9%), хроническая сердечная недостаточность – у 5 (11,9%). В группе ХИАП наиболее частыми (> 10%) сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца – у 19 (32,8%) пациентов, хронический гастрит – у 12 (20,7%), остеохондроз – у 6 (10,3%), варикозное расширение вен нижних конечностей – у 7 (12,1%); в группе hATTR-PN – 0%. Статистически значимые различия отмечались для частоты гипертонической болезни с преимущественным поражением сердца ($p = 0,018$) и варикозного расширения вен нижних конечностей ($p = 0,020$).

Таблица 2. Клинические проявления полинейропатии на момент диагноза hATTR-PN или ХИАП

Table 2. Clinical manifestations of polyneuropathy at hATTR-PN or CIAP diagnosis

Клинические проявления Clinical manifestations	hATTR-PN (n = 42)	ХИАП CIAP (n = 58)	p
Сенсорные симптомы: Sensory symptoms:	37 (88,1%)	48 (82,8%)	0,575
парестезия paresthesia	22 (52,4%)	26 (44,8%)	0,587
гипалгезия/аналгезия hypoalgesia/analgesia	11 (26,2%)	13 (22,4%)	0,842
нейропатическая боль neuropathic pain	21 (50,0%)	25 (43,1%)	0,631
Нарушение равновесия Balance disorder	25 (59,5%)	22 (37,9%)	0,053
Моторные симптомы: Motor symptoms:	36 (85,7%)	39 (67,2%)	0,061
мышечная слабость muscular weakness	28 (66,7%)	30 (51,7%)	0,197
нарушение походки (неуверенность при ходьбе, слабость в стопах) gait disturbances (walking imbalance, foot weakness)	27 (64,3%)	22 (37,9%)	0,016
Желудочно-кишечные симптомы: Gastrointestinal symptoms:	27 (64,3%)	7 (12,1%)	< 0,001
диарея diarrhea	11 (26,2%)	1 (1,7%)	< 0,001
запор constipation	6 (14,3%)	0 (0%)	0,004
чередование эпизодов диареи и запора switching between diarrhea and constipation	5 (11,9%)	0 (0%)	0,011
стойкие тошнота и рвота persistent nausea and vomiting	3 (7,1%)	0 (0%)	0,071
чувство быстрого насыщения early satiety	0 (0%)	0 (0%)	–
Вегетативные симптомы: Autonomic symptoms:	20 (47,6%)	7 (12,1%)	< 0,001
ортостатическая гипотензия orthostatic hypotension	17 (40,5%)	3 (5,2%)	< 0,001
нарушение потоотделения sweating disorders	9 (21,4%)	1 (1,7%)	0,002
нарушение мочеиспускания dysuria	8 (19,1%)	4 (6,9%)	0,116
сексуальная дисфункция sexual dysfunction	4 (9,5%)	0 (0%)	0,029
Непреднамеренная потеря веса Unintentional weight loss	19 (45,2%)	7 (12,1%)	< 0,001
Проявления со стороны сердца: Cardiac disorders:	15 (35,7%)	6 (10,3%)	0,005
сердечная недостаточность heart failure	10 (23,8%)	1 (1,7%)	0,001
аритмии arrhythmias	5 (11,9%)	4 (6,9%)	0,486
блокада проводимости heart block	3 (7,1%)	3 (5,2%)	0,694
Нарушения со стороны центральной нервной системы: Central nervous system disorders:	9 (21,4%)	10 (17,2%)	0,788
атаксия ataxia	5 (11,9%)	6 (10,3%)	1,000
судороги seizures	2 (4,8%)	3 (5,2%)	1,000
прогрессирующая деменция progressive dementia	0 (0%)	1 (1,7%)	1,000
головная боль headache	0 (0%)	0 (0%)	–
Глазные проявления: Eye disorders:	7 (16,7%)	5 (8,6%)	0,350
изменённые кровеносные сосуды глазного дна abnormal changes in fundus blood vessels	4 (9,5%)	1 (1,7%)	0,158
помутнение стекловидного тела vitreous opacities	3 (7,1%)	3 (5,2%)	0,694
глаукома glaucoma	1 (2,4%)	0 (0%)	0,420
патология зрачков pupil abnormalities	0 (0%)	0 (0%)	–
сухость глаз dry eyes	1 (2,4%)	1 (1,7%)	1,000
Синдром запястного канала Carpal tunnel syndrome	8 (19,0%)	4 (6,9%)	0,116
Проявления со стороны почек: Renal disorders:	4 (9,5%)	3 (5,2%)	0,449
почечная недостаточность renal failure	4 (9,5)	2 (3,5%)	0,235
протеинурия proteinuria	1 (2,4%)	0 (0%)	0,420
Стеноз спинно-мозгового канала в поясничном отделе Lumbar spinal stenosis	2 (4,8%)	1 (1,7%)	0,571
Разрыв сухожилия двуглавой мышцы плеча Biceps tendon rupture	1 (2,4%)	2 (3,5%)	1,000

Лечение

Лекарственные препараты для лечения основного заболевания получали 33 (78,6%) пациента группы hATTR-PN и 47 (81,0%) пациентов группы ХИАП ($p = 0,804$). В част-

ности, тафамидис был назначен 18 (42,9%) пациентам с диагнозом hATTR-PN. Лекарственные препараты для лечения сопутствующих заболеваний принимали в общей сложности 14 (33,3%) и 29 (50,0%) пациентов с hATTR-PN и ХИАП соответственно ($p = 0,107$).

Шкала нарушения функций при полинейропатии

Шкала нарушения функций при полинейропатии (PND) оценивает влияние нейропатии на способность передвигаться [13] следующим образом:

- стадия 0 – нарушения отсутствуют;
- стадия I – сенсорные нарушения при сохранной способности к ходьбе;
- стадия II – нарушена способность к ходьбе, сохранена способность передвигаться без трости и костылей;
- стадия IIIA – ходьба только с помощью одной трости или костыля;
- стадия IIIB – ходьба с помощью двух тростей или костылей;
- стадия IV – пациент прикован к инвалидной коляске или постели.

В группе hATTR-PN стадию I имели 16 (38,1%) пациентов, стадию II – 9 (21,4%), стадию IIIA – 6 (14,3%), стадию IIIB – 4 (9,5%), стадию IV – 4 (9,5%); стадия не была указана в медицинской документации у 3 (7,1%) пациентов. В группе ХИАП стадию I имел 31 (53,5%) пациент, стадию II – 12 (20,7%), стадию IIIA – 6 (10,3%), стадию IIIB – 3 (5,2%), стадию IV – 2 (3,5%); стадия не была указана у 4 (6,9%) пациентов. Пациентов со стадией 0 в обеих группах не было. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,577$).

Модифицированная шкала Рэнкина

Модифицированная шкала Рэнкина (MRS) – универсальный инструмент оценки независимости и инвалидизации пациентов [14].

Оценка проводится с присвоением балла по одной из следующих категорий:

0. нет симптомов;
1. отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: способен выполнять все повседневные обязанности;
2. лёгкое нарушение жизнедеятельности: не способен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи;
3. умеренное ограничение жизнедеятельности: потребность в некоторой помощи, но способен к самостоятельному хождению;
4. выраженное нарушение жизнедеятельности: не способен ходить без посторонней помощи, не способен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи;
5. тяжёлое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра персонала;
6. смерть.

Данные по MRS были доступны у 42 пациентов группы hATTR-PN и 56 пациентов группы ХИАП. В группе hATTR-PN средний балл по MRS был статистически значимо выше и составил $2,50 \pm 1,35$ по сравнению с группой ХИАП – $1,82 \pm 0,92$ ($p = 0,014$). Балл MRS варьировал от 1 до 5 в группе hATTR-PN и от 1 до 4 в группе ХИАП,

медиана 2,5 и 2,0 соответственно. Таким образом, пациенты с hATTR-PN характеризовались более тяжёлым нарушением жизнедеятельности.

Шкала INCAT

Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (INCAT) широко используется для оценки ограничения активности у пациентов с ХВДП. Разработана русскоязычная версия данной шкалы [15]. Оценивают отдельно функции верхних и нижних конечностей по 5-балльной шкале (от 0 – нет нарушений до 5 – конечность не функционирует), затем суммируют баллы, получая общую оценку.

Для нижних конечностей средний балл INCAT составил $1,38 \pm 1,41$ в группе hATTR-PN и $1,19 \pm 1,21$ в группе ХИАП (без статистически значимой разницы), количество пациентов с доступными для анализа данными: 39 в группе hATTR-PN и 53 в группе ХИАП. Различия выявлены для верхних конечностей: $1,36 \pm 1,16$ и $0,54 \pm 0,80$ соответственно ($p = 0,001$; количество пациентов с доступными для анализа данными: 39 в группе hATTR-PN и 48 в группе ХИАП) и суммы баллов: $2,74 \pm 2,36$ и $1,57 \pm 1,60$ соответственно ($p = 0,021$; количество пациентов с доступными для анализа данными: 39 в группе hATTR-PN и 47 в группе ХИАП). Таким образом, у пациентов с hATTR-PN, в сравнении с ХИАП, ограничения активности были более выраженными, в том числе связанные с поражением верхних конечностей.

Результаты электрофизиологического исследования

Результаты электронейромиографии выполненной на момент постановки диагноза, представлены в табл. 3. У пациентов с hATTR-PN в целом наблюдалось худшее состояние проводящей функции периферических нервов по сравнению с пациентами с ХИАП. Наибольшие различия между группами были выявлены для срединного, икроножного, локтевого и поверхностного малоберцового нервов. В группе hATTR-PN следующие показатели были статистически значимо ниже, чем в группе ХИАП: суммарный мышечный потенциал действия (СМАР) срединного нерва: $3,70 \pm 3,28$ мВ (hATTR-PN) и $8,96 \pm 12,37$ мВ (ХИАП; $p = 0,012$); скорость проведения по двигательным волокнам (MNCV) срединного нерва: $48,64 \pm 8,50$ м/с (hATTR-PN) и $55,02 \pm 8,80$ м/с (ХИАП; $p = 0,040$) и MNCV локтевого нерва: $44,12 \pm 8,03$ м/с и $52,95 \pm 7,39$ м/с соответственно ($p = 0,006$).

Кроме того, количество пациентов с отсутствием возможности зарегистрировать сигнал при электрофизиологическом исследовании также различалось между группами. Статистически значимые отличия выявлены для сенсорного потенциала действия (SAP) поверхностного малоберцового нерва и икроножного нерва (8 (19,1%) в группе hATTR-PN и 1 (1,7%) в группе ХИАП; $p = 0,004$ в обоих случаях) и для скорости проведения по сенсорному нерву (SNCV) поверхностного малоберцового нерва и икроножного нерва (7 (16,7%) в группе hATTR-PN и 1 (1,7%) в группе ХИАП; $p = 0,009$ в обоих случаях).

Таблица 3. Результаты электронейромиографии

Table 3. Results of nerve conduction study

Нерв Nerve	Показатель Parameter	hATTR-PN			ХИАП CIAP			p
		n	среднее mean	SD	n	среднее mean	SD	
Срединный нерв Median nerve	CMAP, мВ mV	15	3,70	3,28	20	8,96	12,37	0,012
	DML, мс ms	15	6,39	2,68	20	4,98	2,61	0,129
	MNCV, м/с m/s	15	48,64	8,50	19	55,02	8,80	0,040
	SAP, мкВ μ V	6	9,11	12,76	13	16,12	9,61	0,267
	SNCV на уровне кисти, м/с SNCV at wrist level, m/s	6	41,27	14,40	13	55,75	12,63	0,064
Малоберцовый нерв Peroneal nerve	CMAP, мВ mV	8	2,95	2,61	16	3,12	2,63	0,883
	DML, мс ms	8	5,41	1,64	13	5,76	4,93	0,818
	MNCV, м/с m/s	8	44,06	9,82	14	43,06	10,58	0,825
Поверхностный малоберцовый нерв Superficial peroneal nerve	SAP, мкВ μ V	2	5,80	3,96	4	3,08	2,39	0,500
	SNCV, м/с m/s	2	41,80	8,20	4	47,45	8,44	0,509
Икроножный нерв Sural nerve	SAP, мкВ μ V	2	15,50	7,78	6	4,17	2,60	0,278
	SNCV, м/с m/s	2	43,40	3,39	6	47,88	9,44	0,365
Большеберцовый нерв Tibial nerve	CMAP, мВ mV	8	4,64	5,58	15	3,40	3,08	0,574
	DML, мс ms	9	6,49	3,39	14	6,84	6,42	0,867
	MNCV, м/с m/s	9	42,80	7,77	13	40,25	7,07	0,443
Локтевой нерв Ulnar nerve	CMAP, мВ mV	13	4,97	3,42	17	6,84	1,90	0,094
	DML, мс ms	13	4,55	2,54	17	4,47	3,08	0,217
	MNCV, м/с m/s	13	44,12	8,03	15	52,95	7,39	0,006
	SAP, мкВ μ V	9	9,97	9,33	12	12,07	8,45	0,601
	SNCV, м/с m/s	9	44,44	12,72	12	50,89	9,74	0,225

Примечание. DML — дистальная двигательная латентность. Указано количество пациентов с ненулевыми значениями.

Note. DML — distal motor latency. The number of patients with non-zero values of these parameters is indicated.

Динамика клинических и электрофизиологических характеристик

В качестве поисковой цели исследования была предусмотрена оценка динамики клинических и электрофизиологических характеристик пациентов от момента постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП к Визитам 2 и 3 ретроспективного наблюдения. Данную оценку провести было затруднительно ввиду большого числа пациентов с отсутствующими данными. Однако стоит отметить, что за период ретроспективного динамического наблюдения было выявлено ухудшение стадии по шкале PND по сравнению с исходным уровнем к Визиту 2 у 2 (4,8%) пациентов в группе hATTR-PN и у 0 пациентов группы ХИАП. К Визиту 3 количество пациентов с ухудшением составило 3 (7,1%) и 1 (1,7%) соответственно. Эти данные могут свидетельствовать о тенденции к более быстрому прогрессированию неврологических нарушений у пациентов с hATTR-PN.

Выявление пациентов, которые подлежат молекулярно-генетическому скринингу на hATTR

Показатели, влиявшие на прогнозирование, были включены в модель логистической регрессии для определения вероятности диагноза hATTR-PN или ХИАП. Переменные были оценены по их значимости в модели, что позволя-

ло определить, какие именно факторы наиболее сильно влияют на прогнозирование диагноза (табл. 4). Из модели были исключены показатели, которые расценивались как незначимые с клинической точки зрения (некоторые сопутствующие заболевания, отдельные аспекты неврологического обследования и др.). Данная модель продемонстрировала точность 94%, чувствительность 91% и специфичность 97% в отношении предсказания наличия hATTR-PN. AUC (площадь под кривой характеристики «чувствительность–специфичность») составила 0,96. По результатам этого анализа разработан калькулятор, учитывающий факторы, вносящие вклад в вероятность наличия hATTR-PN у пациента.

Обсуждение

hATTR-PN — редкое заболевание. Своевременная диагностика hATTR-PN затруднена вследствие разнообразия клинических проявлений, которые ошибочно можно принять за другие неврологические диагнозы.

В данном неинтервенционном наблюдательном ретроспективном исследовании со сбором вторичных данных были описаны исходные (на момент постановки диагноза) электрофизиологические, клинические и демографические характеристики пациентов с hATTR-PN и ХИАП в России. Кроме того, полученные результаты позволили

Таблица 4. Прогностическая ценность предикторов наличия hATTR-PN в модели логистической регрессии
Table 4. Prognostic value of the hATTR-PN diagnosis predictors in a logistic regression model

Фактор Factor	Вес Significance score
Другие наследственные факторы (этиология полинейропатии) Other hereditary factors (of polyneuropathy etiology)	3,05
ИМТ Body mass index	2,65
Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца в анамнезе History of hypertension with predominant cardiac involvement	1,89
Проявления со стороны сердца Cardiac manifestations	1,25
Срединный нерв, СМАР Median nerve, СМАР	1,14
Сердечная недостаточность у близких родственников Heart failure in close relatives	1,14
Срединный нерв, МNCV Median nerve, МNCV	0,93
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. Diastolic blood pressure, mm Hg	0,87
Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса Heart failure with preserved ejection fraction	0,78
Желудочно-кишечные симптомы Gastrointestinal symptoms	0,73
Локтевой нерв, МNCV Ulnar nerve, МNCV	0,63
Сумма INCAT INCAT total score	0,56
INCAT верхних конечностей Upper limb INCAT score	0,56
Вегетативные симптомы Autonomic symptoms	0,41
Прогрессирующая полинейропатия у близких родственников Progressive polyneuropathy in close relatives	0,38
MRS, баллы mRS score	0,31
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mm Hg	0,27

построить модель для предсказания наличия hATTR-PN с использованием этих данных. Диагноз hATTR-PN или ХИАП был установлен в первичной медицинской документации.

Не выявлено статистически значимых различий между пациентами с hATTR-PN и ХИАП по возрасту и полу. В обеих группах средний возраст на момент постановки диагноза составлял примерно 60 лет. У 90% пациентов с диагнозом hATTR-PN (38/42) были доступны результаты генетического тестирования, проведённого в рутинной практике. Вариант Val30Met/Val50Met (p.Val50Met) был выявлен в 53% случаев, что согласуется с общемировыми данными [1, 7].

Исследование позволило установить принципиальные различия между пациентами с hATTR-PN и ХИАП, характерные для российской популяции. Как известно, одним из «красных флагов» при подозрении на транстиретиновый амилоидоз выступают наследственные факторы. В данном исследовании доля пациентов с наследственной этиологией полинейропатии, по мнению врача, была намного выше в группе hATTR-PN (65% по сравнению с 8,9% в группе ХИАП). Также чаще отмечался отягощённый семейный анамнез в виде сердечной недостаточности у близких родственников (16,7 и 3,4% в группах hATTR-PN и ХИАП соответственно) и прогрессирующей полинейропатии у близких родственников (52,4 и 12,1% в группах hATTR-PN и ХИАП соответственно).

У пациентов с hATTR-PN чаще, чем у пациентов с ХИАП, отмечались нарушение походки (64,3 и 37,9%), вегетативные проявления (47,6 и 12,1%), симптомы со стороны сердца (35,7 и 10,3%) и желудочно-кишечного тракта (64,3 и 12,1%), непреднамеренная потеря веса (45,2 и 12,1%), наличие сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (26,2 и 6,9%). Частота СЗК в анамнезе (который часто возникает при ранней и поздней hATTR-PN из-за локального отложения амилоида в области ладонной связки) не достигала статистической значимости между группами, тем не менее в группе hATTR-PN СЗК встречался чаще, чем в группе ХИАП (19,0% и 6,9%). Это также подтверждается результатами электрофизиологического исследования проводящей функции срединных нервов, показавшими достоверное снижение амплитуды дистальной М-волны и замедление СРВ на уровне предплечья в группе hATTR-PN в сравнении с ХИАП (табл. 3).

У пациентов с hATTR-PN были ниже средние значения систолического и диастолического артериального давления (в среднем примерно на 10 мм рт. ст.), что косвенно может указывать на склонность к артериальной гипотензии как проявление вегетативной недостаточности. Также при hATTR-PN в целом наблюдалось худшее состояние проводящей функции периферических нервов по сравнению с пациентами с ХИАП.

В исследовании с похожим дизайном с включением 90 пациентов, проведённом в Италии, S. Tozza и соавт. выявили более высокую частоту встречаемости при hATTR-PN

по сравнению с ХИАП моторных симптомов (86 и 54%) и СЗК в анамнезе (57 и 24%) в качестве проявлений полинейропатии, а также нарушение походки, различия для которой не достигали статистической значимости [16]. В другом исследовании при сравнении пациентов с hATTR-PN и ХИАП J.K. Warendorf и соавт. отмечали при hATTR-PN более частое наличие двустороннего СЗК (80,0 и 23,9%), поражения сердца (60,0 и 2,2%), отягощённого семейного анамнеза (86,7 и 12,0%) и вегетативных проявлений (86,7 и 51,1%) [17].

Были выявлены факторы, вносящие вклад в вероятность наличия hATTR-PN у пациента, в модели логистической регрессии с чувствительностью 91% и специфичностью 97% в отношении предсказания наличия hATTR-PN. На основании модели был разработан калькулятор для отбора пациентов с аксональной полинейропатией, которые подлежат скринингу на наличие вариантов гена *TTR*. Полученные результаты моделирования указывают на то, что на основании скрининговых данных возможно с хорошей точностью, чувствительностью и специфичностью предсказать диагноз hATTR-PN у пациентов с аксональной полинейропатией и, соответственно, направить этих пациентов на генетическое тестирование.

Представленное в данной статье исследование подтвердило разнообразие клинических проявлений полинейропатии у пациентов с hATTR-PN [18], которые затрудняют дифференциальную диагностику данного заболевания. В то же время ранняя верификация и своевременно назначенное лечение способствуют замедлению прогрессирования неврологических нарушений и других признаков заболевания, что подтверждает актуальность полученных сравнений и попытки разработать балльную систему для скрининга. В настоящее время в России доступны все необходимые методы диагностики наследственного транстиретинового амилоидоза в виде, в первую очередь, молекулярно-генетического тестирования, поэтому ключевое значение для улучшения диагностики и течения заболевания имеет своевременное направление пациентов в специализированные учреждения.

Ограничения и сильные стороны исследования. Данное исследование проведено на базе клинических центров, специализирующихся на ведении пациентов с hATTR-PN, что позволило ретроспективно оценить клинические и электрофизиологические характеристики пациентов наиболее полным образом. В исследование была включена отобранная группа (когорта) пациентов с hATTR-PN или ХИАП, соответствующих критериям включения/не-включения. Размер выборки был ограничен количеством фактически доступных пациентов с hATTR-PN в центрах. Включались пациенты с диагнозом hATTR-PN или ХИАП, установленным в заданный интервал времени. Данное временное ограничение было необходимо, чтобы оценить характеристики пациентов за последние несколько лет (с 2017 г.), поскольку стандартная практика (и, соответственно, интересующие результаты) могла существенно измениться с течением времени. Согласно неинтервенционному дизайну, все процедуры, результаты которых были собраны из первичной медицинской документации, являются частью стандартной клинической практики.

Как следствие, при статистическом анализе имели место пропущенные данные вследствие отсутствия их в медицинской документации, в частности, по визитам наблюдения после постановки диагноза. В то же время исходные данные (на момент постановки диагноза) были собраны практически в полном объёме. В наблюдательном исследовании невозможно стандартизировать процедуры и лечение пациентов, что закономерно приводит к неоднородности полученных результатов между исследовательскими центрами. Однако, учитывая, что в исследовании участвовали специально отобранные центры, данное ограничение можно считать несущественным. Для оценки функциональных нарушений при hATTR-PN и ХИАП в данной работе была использована шкала INCAT, изначально разработанная для другой формы полинейропатии – ХВДП. Русскоязычная версия шкалы INCAT разработана и валидирована только для данной нозологии, но не для hATTR-PN и/или ХИАП. Данное допущение в выборе оценочной шкалы было применено с учётом того, что ХВДП является первой нозологией в дифференциально-диагностическом ряду hATTR-PN, что отражает сходство клинических симптомов-комплексов. Кроме того, было важно оценить функциональные нарушения не только со стороны нижних, но и верхних конечностей, т. к. при hATTR-PN в патологический процесс чаще вовлекается срединный нерв. Это и было подтверждено выявленными нами сравнениями между группами: при hATTR-PN степень тяжести поражения и инвалидизации больше выражена, в сравнении с ХИАП.

Также с целью минимизации разнородности данных была разработана стандартизированная форма сбора данных (ЭИРК), которая использовалась во всех центрах, а всем исследователям были предоставлены подробные инструкции по оценке и сбору данных.

Заключение

Описаны демографические, клинические и электрофизиологические характеристики пациентов с hATTR-PN и ХИАП в России на момент постановки диагноза. У пациентов с hATTR-PN чаще отмечались вегетативные симптомы, проявления со стороны сердца и желудочно-кишечного тракта, нарушения походки, непреднамеренная потеря веса, сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, а также были хуже показатели проводящей функции периферических нервов. Было показано, что на основании данных скрининга (клинических и электрофизиологических показателей) возможно с хорошей точностью, чувствительностью и специфичностью предсказать наличие hATTR-PN у пациентов с аксональной полинейропатией и, соответственно, направить этих пациентов на генетическое тестирование.

Референтные центры по транстиретиновой амилоидной полинейропатии:

1. Федеральные центры:

- 1) Научный центр неврологии, Москва;
- 2) Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва;

- 3) Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова, Москва;
 - 4) Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва;
 - 5) Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург;
 - 6) Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург;
 - 7) Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург;
 - 8) Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург.
2. Региональные центры:
- 1) Северный государственный медицинский университет, Архангельск;
 - 2) Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань;
 - 3) ООО «Профимед» – «Сибирский медицинский центр», Барнаул;
 - 4) Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток;
 - 5) Волгоградская областная клиническая больница № 1, Волгоград;
 - 6) Медицинский центр «Здоровый ребенок», Воронеж;
 - 7) Воронежская областная клиническая больница № 1, Воронеж;
 - 8) Клиническая больница № 4 г. Грозного, Грозный;
 - 9) Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург;
 - 10) ООО Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург;
 - 11) Первая республиканская клиническая больница, Ижевск;
 - 12) Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, Иркутск;
 - 13) Городская клиническая больница № 7 имени М.Н. Садыкова, Казань;
 - 14) ООО Сосудистый медицинский центр «Импульс-Ангио», Казань;
 - 15) Республиканская клиническая больница, Казань;
 - 16) Областная клиническая больница Калининградской области, Калининград;
 - 17) Калужская областная клиническая больница, Калуга;
 - 18) Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева, Кемерово;
 - 19) Центр кардиологии и неврологии, Киров;
 - 20) Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского, Краснодар;
 - 21) Краевая клиническая больница № 2, Краснодар;
 - 22) Краевая клиническая больница, Красноярск;
 - 23) Липецкая областная клиническая больница, Липецк;
 - 24) Республиканская клиническая больница имени А.В. Вишневского, Махачкала;
 - 25) Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова, Москва;
 - 26) Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва;
 - 27) Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко, Нижний Новгород;
 - 28) Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск;
 - 29) ООО «ЭЗРАМЕД КЛИНИК», Омск;
 - 30) Областная клиническая больница № 2, Оренбург;
 - 31) Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза;
 - 32) Пермская краевая клиническая больница, Пермь;
 - 33) МЦ «Философия красоты и здоровья», Пермь;
 - 34) Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону;
 - 35) Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону;
 - 36) Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону;
 - 37) Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина, Самара;
 - 38) Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург;
 - 39) Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов;
 - 40) Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь;
 - 41) Тульская областная клиническая больница, Тула;
 - 42) Областной лечебно-реабилитационный центр, Тюмень;
 - 43) Областная клиническая больница № 1, Тюмень;
 - 44) Ульяновская областная клиническая больница, Ульяновск;
 - 45) Республиканский медико-генетический центр, Уфа;
 - 46) Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова, Уфа;
 - 47) Хабаровский центр развития психологии и детства «Психология», Хабаровск;
 - 48) Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск;
 - 49) Челябинская областная клиническая больница, Челябинск;
 - 50) Городская клиническая больница № 1, Челябинск;
 - 51) Клиническая больница № 2, Ярославль.

Список источников / References

- Luigetti M., Romano A., Di Paolantonio A. et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) polyneuropathy: current perspectives on improving patient care. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2020;16:109–123. DOI: 10.2147/TCRM.S219979
- Адян Т.А., Поляков А.В. Наследственный транстриетиновый амилоидоз. *Нервно-мышечные болезни.* 2019;9(4):12–25. Adyan T.A., Polyakov A.V. Hereditary transthyretin amyloidosis. *Neuromuscular Diseases.* 2019;9(4):12–25. DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-12-25
- Rowczenio D.M., Noor I., Gillmore J.D. et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum. Mutat.* 2014;35(9):E2403–E2412. DOI: 10.1002/humu.22619
- Adams D., Koike H., Slama M., Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2019;15(7):387–404. DOI: 10.1038/s41582-019-0210-4
- Adams D., Ando Y., Beirão J.M. et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J. Neurol.* 2021;268(6):2109–2122. DOI: 10.1007/s00415-019-09688-0
- Vélez-Santamaría V., Nedkova-Hristova V., Morales de la Prida M., Casanovas C. Hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: monitoring and management. *Int. J. Gen. Med.* 2022;15:8677–8684. DOI: 10.2147/IJGM.S338430
- Planté-Bordeneuve V., Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol.* 2011;10(12):1086–1097. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70246-0
- Schmidt H., Cruz M.W., Botteman M.F. et al. Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review. *Amyloid.* 2017;24(sup1):111–112. DOI: 10.1080/13506129.2017.1292903
- Schmidt H.H., Waddington-Cruz M., Botteman M.F. et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2018;57(5):829–837. DOI: 10.1002/mus.26034
- Gertz M., Adams D., Ando Y. et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam. Pract.* 2020;21(1):198. DOI: 10.1186/s12875-020-01252-4
- Conceição I., González-Duarte A., Obici L. et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2016;21(1):5–9. DOI: 10.1111/jns.12153
- Hanewinkel R., van Oijen M., Ikram M.A., van Doorn P.A. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur. J. Epidemiol.* 2016;31(1):5–20. DOI: 10.1007/s10654-015-0094-6
- Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2013;6(2):129–139. DOI: 10.1177/1756285612470192
- Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Жирова Е.С. и др. Валидация модифицированной шкалы Рэнкина (the modified Rankin Scale, mRS) в России. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):36–39. Suponeva N.A., Yusupova D.G., Zhirova E.S. et al. Validation of the modified Rankin Scale in Russia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):36–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-36-39
- Арестова А.С., Мельник Е.А., Зайцев А.Б. и др. Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) для оценки степени инвалидизации у больных хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией: лингвокультурная адаптация в России. *Нервно-мышечные болезни.* 2021;11(4):26–33. Arestova A.S., Melnik E.A., Zaytsev A.B. et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Scale for the assessment of disability level in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: linguocultural ratification in Russia. *Neuromuscular Diseases.* 2021;11(4):26–33. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-26-33
- Tozza S., Severi D., Spina E. et al. A compound score to screen patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *J. Neurol.* 2022;269(8):4281–4287. DOI: 10.1007/s00415-022-11056-4
- Warendorf J.K., van der Star G.M., Dooijes D. et al. Red flags and adjusted suspicion index for distinguishing hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy from idiopathic axonal polyneuropathy. *Neurol. Sci.* 2023;44(10):3679–3685. DOI: 10.1007/s10072-023-06859-w
- Никитин С.С., Бардаков С.Н., Супонева Н.А. и др. Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики транстриетинового амилоидоза с полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни.* 2021;11(3):12–36. Nikitin S.S., Bardakov S.N., Suponeva N.A. et al. Phenotypic heterogeneity and diagnostic features of transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Neuromuscular Diseases.* 2021;11(3):12–36. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36

Информация об авторах

Супонева Наталья Александровна – д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Зиновьева Ольга Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>

Стучевская Фатима Рамазановна – канд. мед. наук, доцент каф. неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; врач-невролог Медицинского центра «Реавита Мед СПб», Санкт-Петербург, Россия; врач-невролог, зав. неврологическим отделением № 3 Городской многопрофильной больницы № 2, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3181-4229>

Саковец Татьяна Геннадьевна – канд. мед. наук, врач-невролог Республиканской клинической больницы, Казань, Россия; доцент каф. неврологии и реабилитации Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0713-9836>

Гришина Дарья Александровна – канд. мед. наук, рук. Центра заболеваний периферической нервной системы Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>

Казиева Мария Сергеевна – врач-невролог Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-5683-0934>

Сафиулина Эльвира Ирекловна – канд. мед. наук, врач-невролог Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1233-7626>

Соловьев Антон Павлович – медицинский советник ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-3407-7220>

Зорина Евгения Александровна – руководитель терапевтического направления ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0004-9283-5714>

Вклад авторов: *Супонева Н.А.* – создание концепции исследования, проведение исследования, курирование данных, подготовка черновика и редактирование рукописи; *Зиновьева О.А., Стучевская Ф.Р., Саковец Т.Г., Казиева М.С., Сафиулина Э.И.* – проведение исследования; *Гришина Д.А.* – проведение исследования, курирование данных, подготовка черновика и редактирование рукописи; *Соловьев А.П.* – создание концепции исследования, разработка методологии; *Зорина Е.А.* – создание концепции исследования.

Information about the authors

Natalya A. Suponeva – Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Director of the Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Olga E. Zinovieva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of nervous system diseases and neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>

Fatima R. Stuchevskaya – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Neurology department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; neurologist, Medical Center “Reavita Med SPb”, Saint-Petersburg, Russia; Head, Neurological department No. 3, City Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3181-4229>

Tatyana G. Sakovets – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Neurology and rehabilitation department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; neurologist, Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0713-9836>

Darya A. Grishina – Cand. Sci. (Med.), Head, Center for Peripheral Nervous System Diseases, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>

Maria S. Kazieva – neurologist, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-5683-0934>

Elvira I. Safulina – Cand. Sci. (Med.), neurologist, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1233-7626>

Anton P. Soloviev – medical advisor, AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0001-3407-7220>

Evgenia A. Zorina – Head, Therapeutic direction, AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0004-9283-5714>

Authors' contribution: *Suponeva N.A.* – conceptualization, investigation, data curation, writing – original draft preparation, writing – review and editing; *Zinovieva O.A., Stuchevskaya F.R., Sakovets T.G., Kazieva M.S., Safulina E.I.* – investigation; *Grishina D.A.* – investigation, data curation, writing – original draft preparation; *Solovyov A.P.* – conceptualization, methodology; *Zorina E.A.* – conceptualization.



Активность сывороточной холинэстеразы у пожилых пациенток с различными скрининговыми показателями оценки когнитивного статуса и старческой астении

А.Н. Кодинцев¹, Л.И. Волкова²

¹Институт высокотемпературной электрохимии, Екатеринбург, Россия;

²Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Старческая астения (СА) и умеренные когнитивные нарушения (УКН) являются распространёнными гериатрическими синдромами. Периферическая холинэстераза (ПХЭ) сыворотки крови является потенциальным лабораторным показателем, отражающим дисфункцию холинергических процессов в центральной нервной системе. Опубликованы данные, свидетельствующие о возможности использования ПХЭ в качестве маркера различных нейродегенеративных заболеваний.

Цель – выявление и изучение взаимосвязи активности ПХЭ сыворотки крови у пациенток с различными скрининговыми показателями когнитивного статуса, СА и метаболических параметров.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 женщин старше 60 лет. Проведено скрининговое клиническое обследование: Монреальская когнитивная шкала, Краткая шкала оценки когнитивного статуса, батарея тестов на лобную дисфункцию, опросник «Возраст не помеха», индекс коморбидности Чарлсона. Выполнено биохимическое обследование, включавшее определение ПХЭ сыворотки крови кинетическим колориметрическим методом.

Результаты. Показатели опросника «Возраст не помеха» и активность ПХЭ обладают обратной умеренной корреляцией, коэффициент Спирмена (r_s) = $-0,31$, 95% доверительный интервал (ДИ): $-0,54$ – $(-0,03)$; $p < 0,05$. Показатели шкалы MoCA и активность ПХЭ также обладали умеренной обратной корреляцией: r_s = $-0,32$; 95% ДИ $-0,55$ – $(-0,05)$; $p < 0,05$. Пороговая точка активности ПХЭ 9978 ЕД/л позволяет с чувствительностью 47% и специфичностью 97% определить высокий риск умеренных когнитивных нарушений. Ассоциация между показателями ПХЭ и распространённостью когнитивных нарушений сохранялась при введении в регрессионную модель социально-демографических и метаболических параметров: отношение шансов 1,0005; 95% ДИ 1,0001–1,009; $p = 0,01$.

Заключение. У женщин старше 60 лет, наблюдающихся амбулаторно, выявлена обратная корреляция показателей опросника «Возраст не помеха» и активности ПХЭ. Уровень активности ПХЭ 9978 ЕД/л и выше ассоциировался с высоким риском сопутствующих умеренных когнитивных нарушений, при этом важно учитывать большую вероятность ложноотрицательных результатов. Данная ассоциация сохранялась в условиях воздействия различных клинических и метаболических факторов.

Ключевые слова: старческая астения; когнитивные нарушения; холинэстераза; биомаркер; диагностика

Этическое утверждение. Исследование проведено при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 18.12.2020).

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках гранта, полученного по результатам конкурса молодых учёных «Научная высота – 2023», финансируемого Институтом высокотемпературной электрохимии УрО РАН.

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

Адрес для корреспонденции: 620066, Свердловская область, Екатеринбург, ул. Академическая, д. 20. Институт высокотемпературной электрохимии УрО РАН. E-mail: antonkodintsev@mail.ru. Кодинцев А.Н.

Для цитирования: Кодинцев А.Н., Волкова Л.И. Активность сывороточной холинэстеразы у пожилых пациенток с различными скрининговыми показателями оценки когнитивного статуса и старческой астении. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(4):27–37.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1097>

Поступила 22.02.2024 / Принята в печать 29.07.2024 / Опубликовано 25.12.2024

Serum Cholinesterase Activity in Elderly Female Patients with Different Screening Cognitive Status and Frailty Assessment Scores

Anton N. Kodincev¹, Larisa I. Volkova²

¹Institute of High Temperature Electrochemistry, Ekaterinburg, Russia;

²Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Frailty and mild cognitive impairment (MCI) are common geriatric syndromes. Peripheral serum cholinesterase (pChE) is a laboratory indicator that may reflect dysfunction of cholinergic processes in the central nervous system. Published data demonstrate the potential utility of pChE as a marker for a range of neurodegenerative disorders.

Aim. This study aimed to identify and investigate the relationship between serum pChE levels in patients and various screening scores of cognitive status, frailty, and metabolic parameters.

Materials and methods. The study included 50 women aged over 60 years. Screening clinical examinations were conducted, including Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini-Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Age Is Not a Hindrance questionnaire, and Charlson Comorbidity Index. A blood chemistry analysis was performed, including a kinetic colorimetric assay of serum pChE.

Results. The Age Is Not a Hindrance score and pChE activity exhibited a moderate inverse correlation with a Spearman coefficient (r_s) of -0.31 ; 95% confidence interval (CI) -0.5 to -0.03 ; $p < 0.05$. The MoCA scores and pChE levels also showed a moderate inverse correlation with r_s of -0.32 ; 95% CI: -0.55 to -0.05 , $p < 0.05$. A high risk of MCI is defined by a pChE activity threshold point of 9978 U/L, with a sensitivity of 47% and a specificity of 97%. The association between pChE activity and the prevalence of cognitive impairment remained significant even when different socio-demographic and metabolic parameters were included in the regression model, odds ratio (OR) 1.0005; 95% CI: 1.0001–1.009; $p = 0.01$.

Conclusion. Women over 60 years of age in an outpatient setting exhibited an inverse correlation between the Age Is Not a Hindrance questionnaire score and the pChE activity. A pChE activity of 9978 U/L or higher was associated with an elevated risk of concomitant mild cognitive impairment. However, it is important to consider the high probability of false negatives in this context. This association persisted across a variety of clinical and metabolic factors.

Keywords: frailty; cognitive impairment; cholinesterase; biomarker; diagnosis

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of patients. The study protocol was approved by the local Ethical Committee of the Ural State Medical University (protocol No 9, December 18, 2020).

Source of funding. The study was carried out within the framework of the grant received as a result of the young scientist contest “Scientific Height – 2023”, financed by the Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences.

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

For correspondence: 20 Akademicheskaya str., Ekaterinburg, 620066, Russia. Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. E-mail: antonkodintsev@mail.ru. Kodincev A.N.

For citation: Kodincev A.N., Volkova L.I. Serum cholinesterase activity in elderly female patients with different screening cognitive status and frailty assessment scores. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(4):27–37.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1097>

Received 22.02.2024 / Accepted 29.07.2024 / Published 25.12.2024

Введение

Увеличение продолжительности жизни обуславливает рост в России доли лиц пожилого и старческого возраста, что диктует необходимость развития персонифицированной медицинской помощи пациентам старше 60 лет. Старение сопровождается появлением гериатрических симптомов – многофакторного возраст-ассоциированного клинического состояния, повышающего риск развития неблагоприятных исходов и функциональных нарушений [1]. В связи с этим врачи различных специальностей всё чаще в практиче-

ской деятельности сталкиваются с клиническими проявлениями синдрома старческой астении (СА) и когнитивными нарушениями (КН). Старческая преастения и СА чаще встречаются у женщин, чем у мужчин [2]. Опубликованы данные, свидетельствующие о взаимосвязи СА и КН. В частности, наличие СА ассоциируется с увеличением риска КН различной этиологии и наоборот [3, 4]. Более того, в настоящее время выделяют отдельную нозологию, сочетающую признаки СА и КН, – когнитивную астению. Распространённость когнитивной астении составляет 6–16% в популяции старше 60 лет [5].

В связи с изложенным возрастает необходимость своевременной диагностики и персонализации тактики ведения пациентов с высоким риском развития СА в сочетании с КН. Актуальным диагностическим направлением является поиск потенциальных биомаркеров, которые могут использоваться в качестве системы стратификации пациентов, так как в настоящее время диагностика СА и КН осуществляется преимущественно методом клинического обследования.

Лабораторно-инструментальная диагностика КН при болезни Альцгеймера (схема β -амилоид–тау-белок–нейродегенерация) является дорогостоящей и малодоступной, включает использование трудоёмких методов (позитронно-эмиссионная томография, люмбальная пункция, биопсия) [6]. Данный подход в повседневной клинической практике практически не применяется, поэтому продолжается поиск более доступных и сопоставимых по точности биомаркеров [7].

В частности, доступным показателем является уровень периферической холинэстеразы (ПХЭ) сыворотки крови, изменение активности которого может отражать развитие и прогрессирование нейродегенеративных процессов, сопровождающихся КН [8]. ПХЭ является α -гликопротеином, синтезируемым в печени, и функционирует в виде двух основных форм: ацетилхолинэстеразы (АЦХ) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ). В крови соотношение БХЭ и АЦХ составляет 412,5 : 1, однако АЦХ является более активным ферментом [9]. В клинической практике оценка уровня БХЭ и ПХЭ используется для диагностики отравления фосфорорганическими веществами [10].

В последнее время появляется всё больше данных, свидетельствующих об уменьшении активности ПХЭ при развитии СА, однако ряд научных работ демонстрирует различные изменения уровня АЦХ и БХЭ при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных процессах, что затрудняет формирование единых диагностических алгоритмов [11–13]. Несмотря на определённую взаимосвязь активности ПХЭ с показателями оценки СА и когнитивных функций, валидизация и клиническая значимость данного параметра не изучены, в том числе при наличии сопутствующих метаболических нарушений. Отсутствуют данные о пороговых уровнях активности фермента, которые могут быть использованы в качестве предикторных значений. Таким образом, исследование диагностической роли ПХЭ может быть перспективным направлением персонифицированной медицины. Потенциально данный параметр может использоваться не только в качестве лабораторного маркера КН и СА, но и в качестве лабораторного показателя эффективности медикаментозной терапии данных состояний.

Цель исследования – выявление и изучение взаимосвязи активности ПХЭ сыворотки крови у пожилых пациенток с различными скрининговыми показателями когнитивного статуса, СА и метаболических параметров.

Материалы и методы

В одномоментное исследование методом случайной выборки были включены 50 женщин старше 60 лет, наблю-

давшихся в поликлинике Института высокотемпературной электрохимии УрО РАН (Екатеринбург). В результате комплексного клинического обследования в соответствии с критериями включения/невключения была сформирована основная клиническая выборка. Протокол исследования и форма информированного согласия одобрены локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 18.12.2020).

Дизайн исследования: одномоментное кросс-секционное исследование.

Критерии включения:

- женский пол;
- возраст старше 60 лет;
- подписание информированного согласия.

Критерии невключения:

- наличие тяжёлой декомпенсированной соматической, неврологической или психиатрической патологии;
- невозможность выполнения нейропсихологического тестирования ввиду тяжести соматического состояния и психических нарушений (деменция и/или депрессия по результатам нейропсихологического тестирования: 5 баллов и более по гериатрической шкале депрессии-15, данные анамнеза жизни);
- приём препаратов групп: М-холиномиметики, М-холиноблокаторы, ингибиторы АЦХ;
- наличие хронического гепатита, тяжёлой и декомпенсированной патологии печени.

Для оценки степени выраженности СА использовали валидизированный опросник «Возраст не помеха». Показатели опросника оценивали следующим образом: 0 – отсутствие признаков СА; 1–2 балла – признаки старческой преаестии; 3 балла и более – признаки СА. Для более достоверной оценки показатели 0–2 балла расценивали в качестве низкого риска СА, 3 и более балла – высокого риска СА [14]. Данные показатели опросника «Возраст не помеха» обладают большей чувствительностью для выявления высокого риска СА по сравнению с пороговыми значениями, предложенными в клинических рекомендациях, посвящённых СА [15, 16]. В работе О.Н. Ткачевой и соавт. продемонстрировано, что чувствительность порогового уровня ≥ 3 баллов составляет 87%, при пороговом уровне ≥ 5 баллов – 46,7% относительно индекса СА. В сравнении с моделью фенотипа хрупкости чувствительность показателя ≥ 3 баллов составила 93%, ≥ 5 баллов – 46,4%. Таким образом, пороговая точка ≥ 3 баллов опросника «Возраст не помеха» является более ценной в качестве скрининга СА [16].

Для оценки когнитивного статуса использовали три валидизированные шкалы: Краткую шкалу оценки когнитивного статуса (MMSE), Монреальскую когнитивную шкалу (MoCA), батарею тестов на лобную дисфункцию. Умеренные КН (УКН) диагностировали при показателях шкалы MoCA < 26 баллов и шкалы MMSE > 24 баллов. Результаты батареи тестов на лобную дисфункцию интерпретировали в совокупности с показателями шкал MMSE и MoCA.

Для оценки прогноза пациентов с длительными сроками наблюдения использовали индекс коморбидности Чарлсона.

Данные о сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа (СД2), постменопаузальный остеопороз, неалкогольная жировая болезнь печени) установлены анамнестически (данные амбулаторной карты).

Измерение активности периферической холинэстеразы крови

Для измерений концентрации ПХЭ в процедурном кабинете проводили забор венозной крови. Уровень ПХЭ оценивали кинетическим колориметрическим методом («Cobas 6000», «Roche Diagnostics») в ООО «НПФ «Хеликс». Данный тест основан на методе, опубликованном E. Schmidt и соавт. [17].

Статистический анализ

Для обработки данных использовали статистические пакеты «Statistica v. 10» («StatSoft Inc.»), MedCalc, OpenEpi (<http://www.openepi.com>). Выбор критерия и теста для статистического анализа базировался на оценке нормальности распределения каждого параметра по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Если данные подчинялись закону нормального распределения, то для описания использовали значения среднего и стандартного отклонения, анализ выполняли с использованием параметрических методов. В остальных случаях описание производили с помощью медианы, нижнего и верхнего квартилей, для анализа использовали непараметрические тесты. Качественные данные сравнивали по критерию χ^2 и точному критерию Фишера (при невозможности

использования критерия χ^2) ввиду независимости выборок. В работе применены ROC-анализ с оценкой области под кривой (area under curve, AUC), логистическая одно- и многофакторная регрессия, множественная линейная регрессия. Уровень статистической значимости – $p < 0,05$. В случае отрицательных результатов оценивали вероятность ошибки второго рода, рассчитывали мощность исследования.

Результаты

Всего в исследование включено 50 женщин в возрасте старше 60 лет (средний возраст $70,2 \pm 4,2$ года). В соответствии с оценками показателей СА и когнитивных функций пациентки были разделены на 4 группы (табл. 1). Большинство пациенток (37–74%) имели низкий риск СА, чаще без УКН ($n = 24$).

Пациентки в группах значимо не различались по возрасту и ИМТ (двухфакторный ANOVA; $p > 0,05$), распространённости артериальной гипертензии, СД2, постменопаузального остеопороза и наличию высшего образования (критерий $\chi^2 > 0,05$). Таким образом, полученные выборки были сопоставимы по основным социально-демографическим и ряду клинических показателей.

При проведении теста Краскела–Уоллиса с последующим подгрупповым анализом выявлено, что, несмотря на отсутствие статистически достоверного различия активности ПХЭ ($N = 5,6$; $p = 0,13$), в группах пациенток с УКН (независимо от риска СА) наблюдались более высокие показатели ПХЭ (табл. 2).

Таблица 1. Основные демографические и клинические характеристики пациенток

Table 1. Patient demographic and clinical profile

Группа Group	<i>n</i>	Средний возраст, лет Mean age, years	Индекс массы тела Body mass index	Артериальная гипертензия, <i>n</i> Hypertension, <i>n</i>	СД2, <i>n</i> Type 2 diabetes mellitus, <i>n</i>	Высшее образование, <i>n</i> Higher education, <i>n</i>	Постменопаузальный остеопороз, <i>n</i> Postmenopausal osteoporosis, <i>n</i>
Низкий риск СА, нет УКН Low frailty risk, no MCI	24	$70,8 \pm 3,3$	$27,7 \pm 4,8$	19	4	15	10
Низкий риск СА, УКН Low frailty risk, MCI	13	$69,5 \pm 4,2$	$27,3 \pm 3,6$	10	3	7	6
Высокий риск СА, нет УКН High frailty risk, no MCI	8	$72,5 \pm 3,5$	$26,5 \pm 4,5$	7	0	3	1
Высокий риск СА, УКН High frailty risk, MCI	5	$69,6 \pm 5,9$	$31,5 \pm 6,0$	4	1	2	1
Всего Total	50			40	8	27	18

Таблица 2. Медианный уровень ПХЭ сыворотки крови в группах пациенток

Table 2. Median serum cholinesterase levels in patient groups

Группа Group	<i>n</i>	ПХЭ, ЕД/л Serum cholinesterase, U/l	
		медиана median	min-max
Низкий риск СА, нет УКН Low frailty risk, no MCI	24	8195	6962–9467
Низкий риск СА, УКН Low frailty risk, MCI	13	9603*	9061–10 952
Высокий риск СА, нет УКН High frailty risk, no MCI	8	8137	7772–9339
Высокий риск СА, УКН High frailty risk, MCI	5	8685*	7206–8714

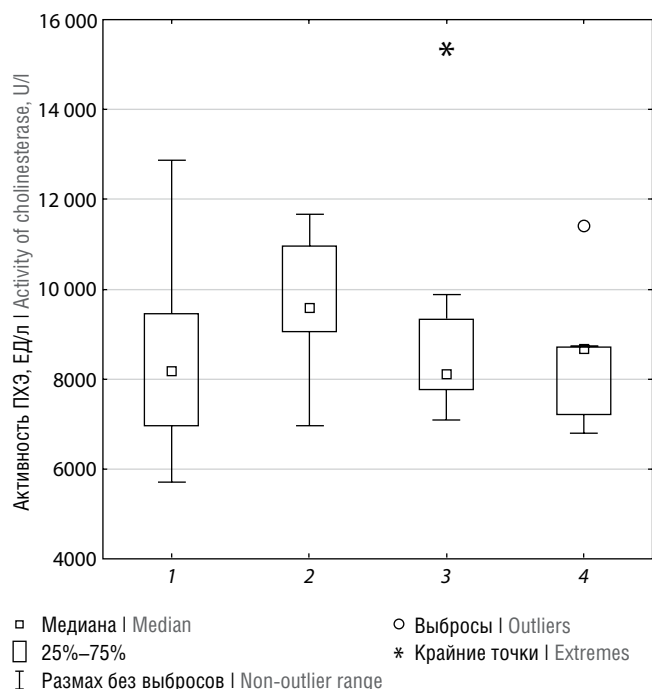


Рис. 1. Медианные показатели уровня ПХЭ крови в группах пациенток.

1 – низкий риск СА, нет УКН; 2 – низкий риск СА, УКН; 3 – высокий риск СА, нет УКН; 4 – высокий риск СА, УКН.

Fig. 1. Median blood cholinesterase levels in patient groups. 1 – low frailty risk, no MCI; 2 – low frailty risk, MCI; 3 – high frailty risk, no MCI; 4 – high frailty risk, MCI.

Таким образом можно сделать предположение о большей взаимосвязи уровня ПХЭ с КН, нежели с высоким риском СА (рис. 1). Для уточнения данной взаимосвязи потребовалось изучение концентрации ПХЭ, показателей оценки СА и когнитивного статуса.

Взаимосвязь уровня холинэстеразы с оценкой старческой астении

При оценке корреляции была выявлена обратная взаимосвязь между уровнем ПХЭ и результатами опросника «Возраст не помеха», коэффициент корреляции Спирмена (r_s) = $-0,31$, 95% доверительный интервал (ДИ): $-0,541$ – $(-0,0334)$; $p < 0,05$. Однако активность ПХЭ достоверно не отличалась в группах пациенток с низким и высоким риском СА (9095 (7613–9978) и 8137 (7457–8756) ЕД/л соответственно), уровень значимости критерия Манна–Уитни ($p_{МУ}$) $> 0,05$ (рис. 2). Таким образом, изменение концентрации ПХЭ достоверно не связано с высоким риском СА, несмотря на обратную корреляцию опросника «Возраст не помеха» с активностью ПХЭ.

При построении модели логистической регрессии повышение уровня ПХЭ достоверно не ассоциировалось с увеличением риска СА, отношение шансов (ОШ) = -1 ; 95% ДИ $0,99$ – $1,0003$. Более того, отсутствие достоверной взаимосвязи ($p = 0,09$) не позволяло построить рабочую модель линейной регрессии ввиду очень низкого значения коэффициента детерминации ($R^2 < 0,3$), ненормального распределения остатков (критерий Шапиро–Уилка = $0,0075$).

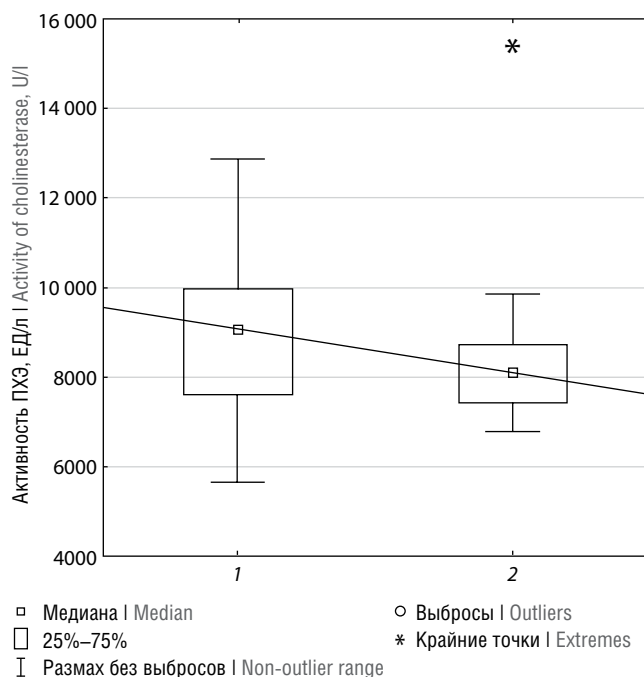


Рис. 2. Медианный уровень ПХЭ в группах пациенток с низким (1) и высоким (2) риском СА.

Fig. 2. Median cholinesterase levels in low (1) and high (2) frailty risk groups.

Для исключения ложноотрицательных результатов был выполнен расчёт мощности исследования, которая составила менее 80%, что позволяет предположить высокую вероятность ошибки второго рода. Таким образом, несмотря на наличие корреляции между уровнем активности ПХЭ и показателями опросника «Возраст не помеха», для оценки достоверной взаимосвязи данных параметров необходимо изучение данной ассоциации на более крупной выборке.

Взаимосвязь уровня холинэстеразы с оценкой когнитивного статуса

При оценке взаимосвязи уровня ПХЭ и шкалы МоСА была выявлена обратная корреляция умеренной силы: $r_s = -0,32$ (95% ДИ $-0,55$ – $(-0,05)$); $p < 0,05$. Согласно критерию Манна–Уитни, концентрация ПХЭ достоверно отличалась в группах пациенток без УКН – 8173 (7110–9256) ЕД/л и с УКН – 9603 (8267–11418) ЕД/л, $p_{МУ} = 0,008$. Таким образом, наблюдалась обратная взаимосвязь между показателями шкалы МоСА и концентрацией ПХЭ. Более высокий уровень фермента ассоциировался с более низким показателем данной шкалы: ОШ = $-1,0005$; 95% ДИ $1,0001$ – $1,009$; $p = 0,01$, что подтверждает роль холинергического дефицита в развитии КН.

Несмотря на взаимосвязь уровня ПХЭ и шкалы МоСА достоверной ассоциации изменений активности ПХЭ и шкал MMSE, батареи тестов на лобную дисфункцию не выявлено. В клинической практике шкала МоСА обладает большей чувствительностью для диагностики различных вариантов УКН, нежели шкала MMSE у пациентов старше 60 лет [18]. Таким образом, можно сделать вывод

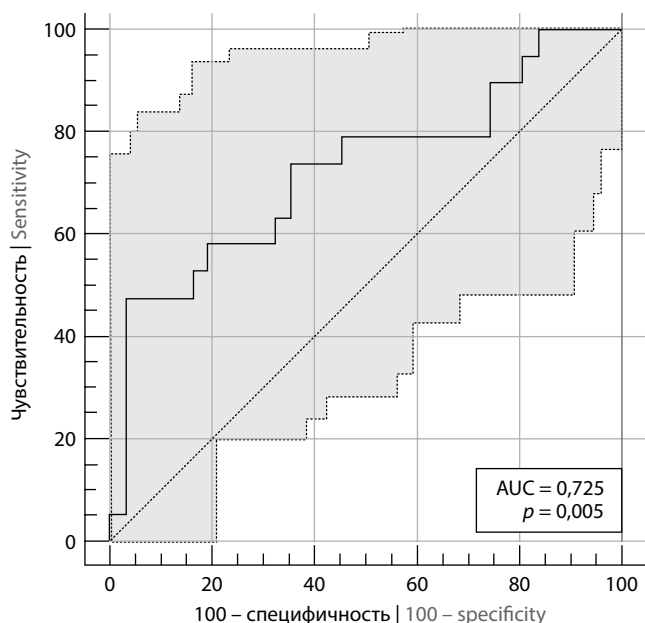


Рис. 3. ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности ПХЭ крови для диагностики УКН.

Fig. 3. ROC curve assessing the sensitivity and specificity of serum pChE level for the diagnosis of MCI.

об ассоциации уровня ПХЭ и УКН. Для более подробной оценки был выполнен ROC-анализ (рис. 3).

По данным ROC-анализа, чувствительность порогового значения активности ХЭ в 9978 ЕД/л (согласно индексу Юдена) для выявления УКН – 47% (95% ДИ 24,4–71,1); специфичность – 97% (95% ДИ 83,3–99,9); AUC = 0,725; $p = 0,005$. Положительное предиктивное значение теста – 55,6%; отрицательное предиктивное значение теста – 83%; диагностическая точность – 78%; отношение правдоподобия для положительного теста – 14,68; для отрицательного теста – 0,54; каппа Коэна – 48,6%. Низкая чувствительность уровня ПХЭ не позволяет использовать активность данного фермента в качестве лабораторного скрининга УКН, однако высокая специфичность позволяла заподозрить УКН у пациенток с активностью ПХЭ > 9978 ЕД/л в связи с очень низким риском ложноположительного результата.

Несмотря на взаимосвязь концентрации ПХЭ, шкалы MoCA и показателей опросника «Возраст не помеха», корреляции между уровнем шкалы MoCA и опросником «Возраст не помеха» не выявлено.

Взаимосвязь активности холинэстеразы с метаболическими показателями

В настоящее время опубликованы данные о влиянии ряда метаболических факторов на активность ПХЭ сыворотки крови, что необходимо учитывать при оценке взаимосвязи активности данного фермента с показателями когнитивных функций. Основным источником ПХЭ является печень, и оценка влияния основных метаболических параметров (в том числе патологии печени) на активность данного фермента играет важную роль в разработке диагностической модели. В частности, у пациенток с СД2 ак-

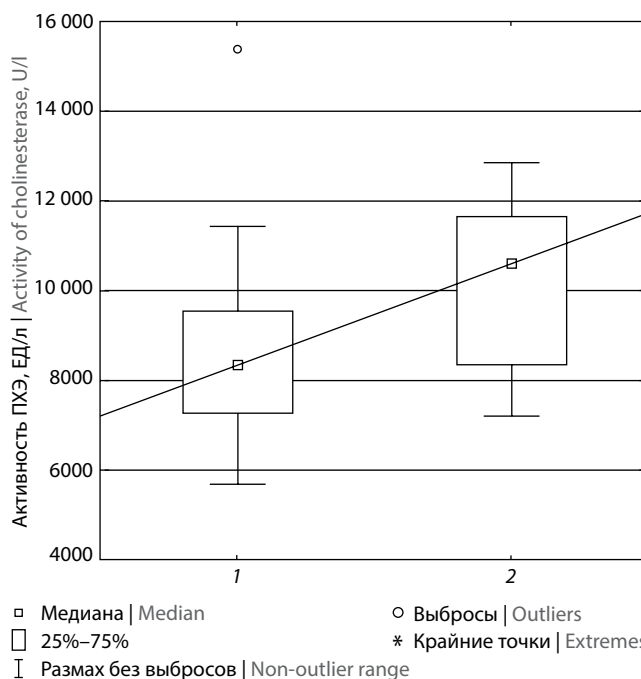


Рис. 4. Активность ПХЭ в группах пациенток без СД2 (1) и с СД2 (2).

Fig. 4. Cholinesterase level in group of patients without T2DM (1) and with T2DM (2).

тивность ПХЭ достоверно выше по сравнению с пациентками без СД2: 10 614 (8337–11 646) и 8346 (7279–9535) ЕД/л соответственно); $p_{\text{МУ}} < 0,05$ (рис. 4). Корреляции активности ПХЭ и показателей индекса коморбидности Чарльсона не выявлено ($r_s = 0,21$; $p > 0,05$). Также медианный уровень ПХЭ достоверно не отличался в группе пациенток с постменопаузальным остеопорозом (8465 ЕД/л) и в группе без остеопороза (8741 ЕД/л), $p_{\text{МУ}} > 0,05$.

Активность ПХЭ коррелировала с уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ: $r_s = 0,43$; $p < 0,05$), но не аспартатаминотрансферазы (АСТ), что подтверждает взаимосвязь между функциональным статусом печени и уровнем ПХЭ. Несмотря на данную связь, активность ПХЭ у пациенток с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) – 9110 (8173–9880) ЕД/л достоверно не отличалась от пациенток без НАЖБП – 8465 (7242–9733) ЕД/л; $p_{\text{МУ}} = 0,43$. Однако необходимо отметить малое количество пациенток с установленным диагнозом НАЖБП ($n = 5$), что не позволяло достоверно исключить ложноотрицательный результат.

Активность ПХЭ не обладала корреляцией с концентрацией общего холестерина ($r_s = -0,21$; $p > 0,05$), активностью щелочной фосфатазы ($r_s = 0,11$; $p > 0,05$), уровнем триглицеридов ($r_s = -0,03$; $p > 0,05$), концентрацией общего белка ($r_s = -0,11$; $p > 0,05$). Также уровень ПХЭ достоверно не зависел от приёма гиполипидемических препаратов группы статинов ($p_{\text{МУ}} = 0,66$). Для оценки мультиколлинеарности исследуемых факторов и ПХЭ была построена модель множественной линейной регрессии (табл. 3). В условиях влияния различных параметров корреляция ПХЭ с АЛТ и СД2 становилась статистически незначимой.

Таблица 3. Множественный линейный регрессионный анализ социально-демографических и клинических факторов, лабораторных показателей и активности ПХЭ

Table 3. Multiple linear regression analysis of socio-demographic and clinical factors, laboratory parameters, and peripheral cholinesterase level

Показатель Parameter	β-Коэффициент β-Coefficient	p
Возраст Age	0,56	0,764
Высшее образование Higher education	0,183	0,659
ИМТ Body mass index	0,272	0,621
Артериальная гипертензия Hypertension	-0,213	0,702
СД2 Type 2 diabetes mellitus	0,095	0,897
НАЖБП Non-alcoholic fatty liver disease	0,489	0,589
Постменопаузальный остеопороз Postmenopausal osteoporosis	-0,336	0,548
Индекс коморбидности Чарлсона Charlson Comorbidity Index	0,333	0,485
Приём статинов Statins	0,547	0,593
АЛТ Alanine aminotransferase	-0,651	0,411
АСТ Aspartate aminotransferase	0,673	0,395
Общий холестерин Total cholesterol	-0,142	0,874
Триглицериды Triglycerides	0,073	0,865
Общий белок Total protein	0,251	0,754

Таблица 4. Множественный логистический регрессионный анализ корреляционных социальных, клинических факторов, лабораторных показателей и УКН

Table 4. Multiple logistic regression analysis to examine the correlation between social and clinical factors, laboratory parameters, and mild cognitive impairment

Показатель Parameter	ОШ Odds ratio	95% ДИ 95% CI
Возраст Age	0,941	0,736–1,203
Высшее образование Higher education	0,674	0,099–4,559
ИМТ Body mass index	0,987	0,741–1,312
Артериальная гипертензия Hypertension	13,038	0,968–187,399
СД2 Type 2 diabetes mellitus	3,102	0,097–99,57
НАЖБП Non-alcoholic fatty liver disease	2,006	0,073–55,388
Постменопаузальный остеопороз Postmenopausal osteoporosis	0,423	0,06–2,981
Индекс коморбидности Чарлсона Charlson Comorbidity Index	2,263	0,961–5,33
Приём статинов Statins	0,89	0,109–7,25
АЛТ Alanine aminotransferase	0,827	0,613–1,115
АСТ Aspartate aminotransferase	1,091	0,922–1,291
Общий холестерин Total cholesterol	1,136	0,618–2,089
Триглицериды Triglycerides	0,996	0,159–6,253
Общий белок Total protein	0,929	0,718–1,204
ПХЭ Peripheral cholinesterase	1,0008	1,0001–1,0015

Для проверки гипотезы о возможности использования ПХЭ сыворотки крови в качестве потенциального биомаркера КН была построена модель множественной логистической регрессии с учётом основных метаболических показателей: СД2, артериальная гипертензия, НАЖБП, ИМТ, АЛТ, АСТ, уровень триглицеридов, общего холестерина, концентрация общего белка, приём статинов. Даже при наличии прямой взаимосвязи с АЛТ (основным функциональным показателем печени)

активность ПХЭ достоверно ассоциировалась с УКН: ОШ = -1,0008; 95% ДИ 1,0001–1,0015 (табл. 4). Активность щелочной фосфатазы не была включена в модель ввиду недостаточного количества данных. Также при построении модели множественной линейной регрессии для оценки влияния социально-демографических и метаболических факторов на показатель шкалы MoCA только активность ПХЭ достоверно ассоциировалась с данным показателем оценки когнитивных функций (табл. 5).

Таблица 5. Множественный линейный регрессионный анализ корреляционных социальных, клинических факторов, лабораторных показателей и шкалы МоСА

Table 5. Multiple linear regression analysis to examine the correlation between social and clinical factors, laboratory parameters, and MoCA scores

Показатель Parameter	β -Коэффициент β -Coefficient	p
Возраст Age	-0,082	0,871
Высшее образование Higher education	0,004	0,311
ИМТ Body mass index	-0,389	0,676
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	0,205	0,394
СД2 Type 2 diabetes mellitus	-0,038	0,458
НАЖБП Non-alcoholic fatty liver disease	-0,138	0,148
Постменопаузальный остеопороз Postmenopausal osteoporosis	0,042	0,13
Индекс коморбидности Чарлсона Charlson Comorbidity Index	-0,07	0,454
Приём статинов Statins	-0,06	0,175
АЛТ Alanine aminotransferase	0,306	0,825
АСТ Aspartate aminotransferase	-0,263	0,724
Общий холестерин Total cholesterol	0,031	0,753
Триглицериды Triglycerides	-0,175	0,718
ПХЭ Peripheral cholinesterase	-1,15	0,01

Коэффициент детерминации $R^2 = 0,42$, что означает умеренную степень влияния признака. Нормальное распределение остатков (критерий Шапиро–Уилка $> 0,05$) и приемлемое качество модели согласно дисперсионному анализу ($F = 2,69$; $p = 0,34$) подтверждают влияние активности ПХЭ на показатели шкалы МоСА.

Таким образом, даже с учётом метаболических факторов, уровень ПХЭ может являться потенциальным лабораторным маркером КН, что подтверждается регрессионным анализом.

Обсуждение

В настоящее время проводится активный поиск недорогих и доступных биомаркеров для лабораторной диагностики СА и КН. В частности, у пациентов с установленной СА основным направлением лабораторной диагностики является оценка гематологических (уровень гемоглобина) и эндокринологических (тиреотропного гормона, Т3, Т4) показателей. Также изучается роль витамина D и изменение концентрации воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок и интерлейкин-6 [19]. Опубликовано небольшое исследование R.E. Hubbard и соавт., выполненное на 30 госпитализированных пациентах, свидетельствующее об обратной взаимосвязи степени выраженности СА и концентрации АЦХ, БХЭ и бензоилхолинэстеразы [11]. Авторы отмечают, что одним из возможных механизмов снижения активности эстераз может являться нарушение нутритивного статуса в пожилом возрасте, в особенности у пациентов с СА. Данные результаты согласуются с полученными данными об обратной корреляции показателей опросника «Возраст не помеха» и активностью ПХЭ сыворотки крови. Чем выше риск СА, тем меньше активность ПХЭ. Однако потенциальная диагностическая роль ПХЭ в диагностике СА остаётся не до конца изученной.

СА достоверно ассоциируется с риском развития и прогрессирования КН, и важным направлением является изучение уровня ПХЭ крови у пациентов с различными показателями когнитивного статуса [20]. Известно, что холинергический дефицит представляет собой значимое звено прогрессирования КН, в том числе при болезни Альцгеймера [21]. Дисфункция холинергической системы может ассоциироваться с повышением активности холинэстеразы в крови и центральной нервной системе, что обуславливает высокий уровень катаболизма ацетилхолина и нарушение процессов холинергической передачи. R.C. Smith и соавт. выявлено увеличение активности плазменной псевдохлинэстеразы (БХЭ) на 100% у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с контрольной группой [22]. В работе M. Nosoі и соавт. указывается на потенциальную роль ПХЭ (преимущественно БХЭ) в качестве биомаркера болезни Альцгеймера. Активация нейровоспаления и гиперэкспрессия БХЭ астроцитами и микроглией сопровождаются изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера, что позволяет предположить взаимосвязь между повышением активности БХЭ в центральной нервной системе и ПХЭ в крови [23].

Высокая активность БХЭ определяется в амилоидных бляшках и нейрофибрилярных клубках. Увеличение аккумуляции β -амилоида в гиппокампе, таламусе и миндалине связано с модулирующим влиянием БХЭ [13, 24]. Таким образом, активность БХЭ играет значимую роль в процессах амилоидогенеза и формировании нейрофибрилярных клубков, что позволяет рассматривать данный фермент не только в контексте лабораторной диагностики, но и в качестве терапевтической мишени. Например, при высокой активности БХЭ более предпочтительным антидементным препаратом является ривастигмин, так как, в отличие от донепезила, он дополнительно ингибирует БХЭ [23].

Поскольку в синтезе ПХЭ участвует печень, эстеразная активность (в большей степени БХЭ) служит динамическим индикатором синтетической функции печени и липидного обмена. При патологии печени может наблюдаться снижение уровня ПХЭ [25]. В настоящем исследовании метаболические показатели достоверно не влияли на ассоциативную связь между повышенной активностью ПХЭ и распространённостью УКН. Тем не менее в исследуемой выборке обнаружена достоверно более высокая активность ПХЭ у пациенток с СД2, что подтверждает более ранние предположения о гиперфункции данного фермента в условиях экспериментального диабета [26]. Общими механизмами повышения активности ПХЭ у пациенток с СД2 и УКН являются нарушения сигнальных инсулиновых путей, митохондриального метаболизма, SIRT-PGC-1 α оси и нарушение обмена тау-белка, а также автономная дисфункция и нейровоспаление [27]. Более того, высокий уровень ПХЭ ассоциируется с развитием диабетической ретинопатии [9]. Таким образом, высокая активность холинэстеразы (в частности, БХЭ) может являться предиктором развития СД2 и УКН (в том числе альцгеймеровского типа) [28]. Отсутствие достоверной взаимосвязи ПХЭ, распространённости остеопороза и показателей оценки индекса коморбидности Чарлсона позволяет рассматривать данный показатель в качестве специфичного маркера КН, однако требуется проведение более крупных исследований с включением дополнительных популяционных групп.

Несмотря на данные настоящего исследования, R.C. Smith и соавт. [22] и M. Hosoi и соавт. [23], свидетельствующие о повышении активности ПХЭ в крови при развитии нейродегенеративных процессов, опубликованы работы, демонстрирующие обратную взаимосвязь. M.X. Dong с соавт. обнаружили уменьшение активности БХЭ у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с контрольной группой [29]. Пороговый уровень БХЭ 6864,08 ЕД/л и менее позволяет дифференцировать БП с чувствительностью 61,8% и специфичностью 72,1%. Снижение активности БХЭ менее 6550 ЕД/л достоверно ассоциируется с высокой вероятностью деменции, чувствительность – 70,6%, специфичность – 76,3% [29]. В работе Y.C. Chen и соавт. выявлено уменьшение активности сывороточной ПХЭ, АЦХ и БХЭ у пациентов с постинсультной сосудистой деменцией [30]. Схожие данные о более низкой активности плазменной холинэстеразы у пациентов с болезнью Альцгеймера и дисциркуляторной энцефалопатией опубликованы отечественными авторами [31, 32].

Различные результаты исследований относительно активности ПХЭ при УКН, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и сосудистой деменции могут объясняться гетерогенностью выборок, различными методологическими и исследовательскими подходами. Более того, существуют данные о значительно более низкой концентрации БХЭ у пациентов с деменцией с тельцами Леви по сравнению с пациентами с БА и контрольной группой, что не исключает ассоциацию между снижением активности ПХЭ и заболеваниями группы синуклеинопатий [29, 33]. Нельзя исключать параболическое изменение уровня ПХЭ с постепенным нарастанием активности при развитии УКН и последующим снижением уровня ПХЭ по мере нарастания дисфункции холинер-

гической системы в условиях манифестации деменции. Возможную роль играет значимое прогрессирование коморбидных состояний, в частности, изменение метаболического статуса и синтетической функции печени у пациентов с деменцией и синуклеинопатиями (болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви).

Ограничения и преимущества исследования. Одномоментное кросс-секционное исследование не позволило выявить причинно-следственные связи исследуемых параметров. Кроме того, выборка состояла из амбулаторных пациентов женского пола старше 60 лет, что не позволяет экстраполировать результаты для других групп населения. Диагностика КН использовалась на основе распространённых валидизированных шкал без дополнительного углублённого нейропсихологического обследования и без дополнительной стратификации.

Для определения риска СА использовался скрининговый опросник «Возраст не помеха» без дополнительного комплексного гериатрического обследования (модель фенотипа, индекс хрупкости) и использования объективных методов оценки различных гериатрических доменов (динамометрия, тест «Встань и иди»), что не позволяет достоверно исключить субъективный характер оценки.

В исследование не включались пациенты с деменцией. В крови измеряли общий уровень ПХЭ без верификации АЦХ и БХЭ. В дальнейшем целесообразна оценка уровня ПХЭ с учётом дополнительных сопутствующих заболеваний и лабораторных маркеров (в том числе показателей системного воспаления).

В то же время однородный характер выборки, достаточно строгие критерии отбора, доступность стандартизированных инструментов оценки и соответствие выявленных тенденций данным других исследователей позволяют рассчитывать на получение более значимых результатов при исследовании большей выборки с включением пациентов мужского пола.

Заключение

Выявлена достоверная ассоциация активности ПХЭ с изменениями показателей шкалы МоСА и распространённостью УКН. Высокая специфичность теста и очень низкий шанс ложноположительного результата позволяют заподозрить УКН при показателе ПХЭ 9978 ЕД/л и выше. Однако низкий уровень чувствительности подразумевает высокий риск ложноотрицательных результатов. Данные множественного линейного и логистического регрессионного анализов подтверждают взаимосвязь между активностью ПХЭ, показателями шкалы МоСА и УКН даже на фоне влияния метаболических параметров и коморбидной патологии. Несмотря на корреляцию показателей опросника «Возраст не помеха» и ПХЭ, значимых различий активности данного фермента у пациенток с низким и высоким риском СА не выявлено. Необходимо проведение исследования на более крупной выборке для достоверной оценки ассоциации ПХЭ с показателями оценки риска СА и для более подробного изучения изменения активности у пациентов с КН разной этиологии.

Список источников / References

1. Proietti M., Cesari M. Frailty: what is it? *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1216:1–7. DOI: 10.1007/978-3-030-33330-0_1
2. Tembo M.C., Mohebbi M., Holloway-Kew K.L. et al. The predictability of frailty associated with musculoskeletal deficits: a longitudinal study. *Calcif. Tissue Int.* 2021;109(5):525–533. DOI: 10.1007/s00223-021-00865-w
3. Grande G., Haaksma M.L., Rizzuto D. et al. Co-occurrence of cognitive impairment and physical frailty, and incidence of dementia: systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019;107:96–103. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.001
4. Zheng L., Li G., Gao D. et al. Cognitive frailty as a predictor of dementia among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2020;87:103997. DOI: 10.1016/j.archger.2019.103997
5. Zhang T., Ren Y., Shen P. et al. Prevalence and associated risk factors of cognitive frailty: a systematic review and meta-analysis. *Front. Aging Neurosci.* 2022;13:755926. DOI: 10.3389/fnagi.2021.755926
6. Jack C.R. Jr., Bennett D.A., Blennow K. et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology.* 2016;87(5):539–547. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002923
7. Kodintsev A.N., Kovtun O.P., Volkova L.I. Saliva biomarkers in diagnostics of early stages of Alzheimer's disease. *Neurochem. J.* 2020;14:429–438. DOI: 10.1134/S1819712420040042
8. von Bernhardt R., Alarcón R., Mezzano D. et al. Blood cells cholinesterase activity in early stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2005;19(4):204–212. DOI: 10.1159/000083500
9. Yu R., Ye X., Wang X. et al. Serum cholinesterase is associated with incident diabetic retinopathy: the Shanghai Niheng cohort study. *Nutr. Metab. (Lond).* 2023;20(1):26. DOI: 10.1186/s12986-023-00743-2
10. Chen H.Y., Wang W.W., Chau C.H. et al. Prognostic value of serial serum cholinesterase activities in organophosphate poisoned patients. *Am. J. Emerg. Med.* 2009;27(9):1034–1039. DOI: 10.1016/j.ajem.2008.07.006
11. Hubbard R.E., O'Mahony M.S., Calver B.L. et al. Plasma esterases and inflammation in ageing and frailty. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008;64(9):895–900. DOI: 10.1007/s00228-008-0499-1
12. Szilágyi A.K., Németh A., Martini E. et al. Serum and CSF cholinesterase activity in various kinds of dementia. *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.* 1987;236(5):309–311. DOI: 10.1007/BF00380958
13. Karami A., Darreh-Shori T., Schultzeberg M. et al. CSF and plasma cholinergic markers in patients with cognitive impairment. *Front. Aging Neurosci.* 2021;13:704583. DOI: 10.3389/fnagi.2021.704583
14. Бельдиев С.Н., Андреева Е.В., Березина Е.И. и др. Целесообразность скрининга синдрома старческой астении у пожилых пациентов с артериальной гипертензией: возраст не помеха? *Медицина.* 2021;9(1):36–57. Bel'diev S.N., Andreeva E.V., Berezina E.I. et al. Feasibility of screening for frailty in elderly patients with arterial hypertension: age is not a hindrance? *Medicine.* 2021;9(1):36–57. DOI: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-36-57
15. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;(1):11–46. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;1:11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
16. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии.* 2017;30(2):236–242. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V. S. et al. Validation of the questionnaire for screening frailty. *Advances in Gerontology.* 2017;30(2):236–242.
17. Schmidt E., Henkel E., Klauke R. et al. Proposal for standard methods for the determination of enzyme catalytic concentrations in serum and plasma at 37 degrees C. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1990;28(10):805–808.
18. Ciesielska N., Sokolowski R., Mazur E. et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr. Pol.* 2016;50(5):1039–1052. DOI: 10.12740/PP/45368
19. Heppner H.J., Bauer J.M., Sieber C.C. et al. Laboratory aspects relating to the detection and prevention of frailty. *Int. J. Prev. Med.* 2010;1(3):149–157.
20. Sugimoto T., Arai H., Sakurai T. An update on cognitive frailty: its definition, impact, associated factors and underlying mechanisms, and interventions. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2022;22(2):99–109. DOI: 10.1111/ggi.14322
21. Bakhtiari S., Moghadam N.B., Ehsani M. et al. Can salivary acetylcholinesterase be a diagnostic biomarker for Alzheimer? *J. Clin. Diagn. Res.* 2017;11(1):ZC58–ZC60. DOI: 10.7860/JCDR/2017/21715.9192
22. Smith R.C., Ho B.T., Hsu L. et al. Cholinesterase enzymes in the blood of patients with Alzheimer's disease. *Life Sci.* 1982;30(6):543–546. DOI: 10.1016/0024-3205(82)90267-3
23. Hosoi M., Hori K., Konishi K. et al. Plasma cholinesterase activity in Alzheimer's disease. *Neurodegener. Dis.* 2015;15(3):188–190. DOI: 10.1159/000381532
24. Jasiński J., Targońska M., Wasąg B. The role of butyrylcholinesterase and iron in the regulation of cholinergic network and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(4):2033. DOI: 10.3390/ijms22042033
25. Summerbell J., Wynne H., Hankey C.R. et al. The effect of age and frailty upon blood esterase activities and their response to dietary supplementation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993;36(5):399–404. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb00387.x
26. Annapurna V., Senciall I., Davis A.J. et al. Relationship between serum pseudocholinesterase and triglycerides in experimentally induced diabetes mellitus in rats. *Diabetologia.* 1991;34(5):320–324. DOI: 10.1007/BF00405003
27. Zilliox L.A., Chadrasekaran K., Kwan J.Y. et al. Diabetes and cognitive impairment. *Curr. Diab. Rep.* 2016;16(9):87. DOI: 10.1007/s11892-016-0775-x
28. Mushtaq G., Greig N.H., Khan J.A. et al. Status of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2014;13(8):1432–1439. DOI: 10.2174/1871527313666141023141545
29. Dong M.X., Xu X.M., Hu L. et al. Serum butyrylcholinesterase activity: a biomarker for Parkinson's disease and related dementia. *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:1524107. DOI: 10.1155/2017/1524107
30. Chen Y.C., Chou W.H., Fang C.P. et al. Serum level and activity of butyrylcholinesterase: a biomarker for post-stroke dementia. *J. Clin. Med.* 2019;8(11):1778. DOI: 10.3390/jcm8111778
31. Журавин И.А., Наливаева Н.Н., Козлова Д.И. и др. Активность холинэстераз и неприлизина плазмы крови как потенциальные биомаркеры синдрома мягкого когнитивного снижения и болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(12):110–117. Zhuravin I.A., Nalivaeva N.N., Kozlova D.I. et al. The activity of blood serum cholinesterases and neprilysin as potential biomarkers of mild-cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova.* 2015;115(12):110–117. DOI: 10.17116/jnevro201511512110-117
32. Бугрова С.Г., Новиков А.Е. Когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии и нейромедиаторные нарушения. *Клиническая геронтология.* 2007;13(11):38–42. Bugrova S.G., Novikov A.E. Cognitive disorders in case of discirculatory encephalopathy and neuromediate disturbance. *Clinical gerontology.* 2007;13(11):38–42.
33. Josviak N.D., Batistela M.S., Souza R.K.M. et al. Plasma butyrylcholinesterase activity: a possible biomarker for differential diagnosis between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies? *Int. J. Neurosci.* 2017;127(12):1082–1086. DOI: 10.1080/00207454.2017.1329203

Информация об авторах

Кодинцев Антон Николаевич – врач-невролог, врач ультразвуковой диагностики поликлиники, м. н. с. Института высокотемпературной электрохимии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3978-8902>

Волкова Лариса Ивановна – д-р мед. наук, доцент, главный внештатный специалист-невролог Уральского федерального округа, зав. каф. нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

Вклад авторов: *Кодинцев А.Н.* – создание концепции исследования, проведение исследования, анализ данных, подготовка черновика рукописи, подготовка графического материала; *Волкова Л.И.* – участие в разработке концепции исследования, проверка методологии исследования и оформления материала, правка текста.

Information about the authors

Anton N. Kodincev – general neurologist, ultrasound specialist, junior researcher, Institute of High Temperature Electrochemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3978-8902>

Larisa I. Volkova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief freelance neurologist of the Ural Federal District, Head, Department of nervous diseases, neurosurgery and medical genetics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

Authors' contribution: *Kodincev A.N.* – creating a research concept, conducting research, analyzing data, preparing a draft manuscript and graphic material; *Volkova L.I.* – participating in research concept developing, checking of research methodology and material description, checking and text correction.



Тест оценки равновесия (Mini Balance Evaluation Systems Test – Mini-BESTest): лингвокультурная адаптация в России

Д.Г. Юсупова¹, Е.А. Салина², А.Б. Зайцев³, А.А. Зимин¹, А.О. Москвина⁴,
О.В. Колоколов², Н.В. Полехина¹, А.С. Федонников², Н.А. Супонева¹

¹Научный центр неврологии, Москва, Россия;

²Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия;

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия;

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. В клинической практике всесторонняя оценка функционирования систем, обеспечивающих равновесие, важна не только для диагностики, но и для выбора тактики терапии. С целью точного определения функции всех систем, участвующих в поддержании равновесия, в 2009 г. F.B. Horak и соавт. из Орегонского университета медицины и естественных наук разработали универсальный тест оценки равновесия (Balance Evaluation Systems Test – BESTest), который включает 36 заданий. В последующем авторы усовершенствовали данный метод, отобрав 14 тестовых заданий, равномерно принадлежащих 4 из 6 разделов BESTest, которые получили в совокупности общее название Mini-BESTest. Этот уникальный краткий оценочный тест активно применяется во всём мире для диагностики и динамической оценки функции равновесия при различных заболеваниях нервной системы. Отсутствие валидированной русскоязычной версии данного теста затрудняет его применение в России.

Цель работы – разработка официальной русскоязычной версии (лингвокультурная адаптация) Mini-BESTest с учётом языковых и культурных особенностей (1-й этап валидационного исследования).

Материалы и методы. Получено согласие автора теста F.B. Horak на проведение валидации Mini-BESTest в России. Проведены прямой и обратный переводы теста и материалов к нему, пилотное тестирование, разработка русскоязычного варианта при участии филолога-лингвиста и неврологов, специализирующихся на работе с пациентами с нарушениями функции равновесия при различных неврологических заболеваниях.

Результаты. По результатам заседания экспертной комиссии была проведена лингвокультурная адаптация текста теста, утверждена финальная русскоязычная версия, которая представлена в данной статье.

Заключение. Русскоязычная версия Mini-BESTest впервые официально представлена и рекомендована к использованию как в клинической, так и в исследовательской практике в России и других русскоговорящих странах. Проводится оценка психометрических свойств (воспроизводимости, межэкспертной согласованности и чувствительности) русскоязычной версии теста.

Ключевые слова: тест оценки равновесия; Mini-BESTest; валидация; лингвокультурная адаптация

Этическое утверждение. Исследование одобрено Комитетом по этике Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского (протокол № 6 от 16.01.2024).

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии за помощь в анализе данных.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.
E-mail: dzfamilya-d@mail.ru. Юсупова Д.Г.

Для цитирования: Юсупова Д.Г., Салина Е.А., Зайцев А.Б., Зимин А.А., Москвина А.О., Колоколов О.В., Полехина Н.В., Федонников А.С., Супонева Н.А. Тест оценки равновесия (Mini Balance Evaluation Systems Test – Mini-BESTest): лингвокультурная адаптация в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(4):38–43.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1141>

Поступила 30.05.2024 / Принята в печать 24.06.2024 / Опубликовано 25.12.2024

Mini Balance Evaluation Systems Test (Mini-BESTest): Cultural and Linguistic Adaptation in Russia

Dzhamilya G. Yusupova¹, Ekaterina V. Salina², Aleksandr B. Zaytsev³, Aleksey A. Zimin¹, Aleksandra O. Moskvina⁴, Oleg V. Kolokolov², Natalia V. Polekhina¹, Aleksandr S. Fedonnikov², Natalia A. Suponeva¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

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

⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. In clinical practice, a comprehensive assessment of the systems responsible for balance is important both for correct diagnosis and the right choice of therapy. To provide accurate assessment of all the systems involved in balance control, in 2009, F.B. Horak et al. from the Oregon Health and Sciences University developed a universal Balance Evaluation Systems Test (BESTest) consisting of 36 tasks. Subsequently, the authors improved this method by selecting 14 tasks that evenly belonged to four of the six sections of the original BESTest, which collectively constituted the Mini-BESTest. The Mini-BESTest is a unique brief assessment tool that is actively used worldwide for the diagnostics and dynamic evaluation of balance in various nervous system disorders. However, the absence of a validated Russian version makes it challenging to use this test in Russia. The **objective** of the study is to develop an official Russian version (cultural and linguistic adaptation) of the Mini-BESTest to consider the target language and culture (1st stage of the linguistic validation study).

Materials and methods. The author of the test, F.B. Horak, granted her consent for the linguistic validation of Mini-BESTest in Russia. Forward and backward translations of the test and its materials, pilot testing (cognitive debriefing), and development of the Russian version were carried out with the participation of a linguistic philologist and neurologists specializing in working with patients with balance disorders in various neurological diseases.

Results. Based on the results of the expert committee meeting, a cultural and linguistic adaptation of the test was carried out and the final Russian version presented in this article was approved.

Conclusion. The first developed Russian version of Mini-BESTest is officially presented and recommended for use both in clinical and research practice in Russia and other Russian-speaking countries. The psychometric properties (reproducibility, inter-rater reliability, and sensitivity of the test) of the Russian version are currently being assessed.

Keywords: balance systems evaluation test; Mini-BESTest; linguistic validation; cultural and linguistic adaptation

Ethics approval. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Protocol No. 6, January 16, 2024).

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the staff of the Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies of the Research Center of Neurology for their assistance in data analysis.

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: dzhamilya-d@mail.ru. Yusupova D.G.

For citation: Yusupova D.G., Salina E.V., Zaytsev A.B., Zimin A.A., Moskvina A.O., Kolokolov O.V., Polekhina N.V., Fedonnikov A.S., Suponeva N.A. Mini Balance Evaluation Systems Test (Mini-BESTest): cultural and linguistic adaptation in Russia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(4):38–43.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1141>

Received 30.05.2024 / Accepted 24.06.2024 / Published 25.12.2024

Введение

Равновесие является одной из основополагающих комплексных функций, необходимых для нормальной жизнедеятельности человека. Благодаря согласованной работе вестибулярной, зрительной, глазодвигательной и проприоцептивной систем обеспечивается контроль мышечного тонуса, некоторых высших корковых функций, позы, сложных двигательных актов, походки, при этом задействуются различные уровни нервной системы, начиная от рецепторов и заканчивая корковым представителем [1]. Помимо этого, современные данные свидетельствуют о том, что поддержание функции равновесия играет определённую роль в формировании когнитивного статуса, а её нарушения могут вызывать расстройства, связанные с пространственной памятью, обучением и навигацией [2, 3].

Ведущими симптомами расстройства функции равновесия являются головокружение, неустойчивость и падения. Ежегодно с ощущениями, описываемыми, как «головокружение», сталкивается 15–20% взрослого населения [4]; это же состояние, возникшее внезапно, составляет 2,1–3,6% обращений в отделения неотложной помощи [5]. Головокружение может возникнуть у любого пациента, при этом причинами его появления в возрасте до 50 лет чаще являются заболевания среднего и внутреннего уха, а для людей старше 70 лет необходимо проведение более комплексной оценки причин неустойчивости и нарушения равновесия из-за высокого риска падений и связанных с ними осложнений [6–8]. На функцию равновесия отрицательно влияет непосредственно физиологический процесс старения. Возрастные изменения, происходящие в организме, многогранны: снижение поверхностной и глубокой чувствительности, зрительных функций (особенно определения контрастности и восприятия глубины), функций вестибулярного и кохлеарного анализаторов, силы и тонуса в различных группах мышц, а также нарушение механизмов регуляции центральной нервной системы, включая скорость обработки афферентной информации и исполнительное функционирование. Значительные нарушения в любой из вышеперечисленных систем могут предрасполагать пожилых людей к падениям, причём их риск существенно возрастает с увеличением числа имеющихся изменений [9]. Травмы, связанные с падениями, являются шестой по значимости причиной смерти среди пожилого населения в мире, а ежегодные расходы на лечение таких травм составляют до 10 млрд долл. в год [10, 11].

Равновесие может нарушаться при различных соматических и неврологических заболеваниях с вовлечением как центральных, так и периферических структур нервной системы. Факторы риска, ассоциированные с нарушением равновесия, включают женский пол, низкий уровень образования, возраст старше 40 лет, сердечно-сосудистые заболевания и тревожно-депрессивные расстройства [12, 13]. Поиск истинной причины развития симптомов зачастую становится затруднительным ввиду многокомпонентности системы поддержания равновесия, а также сложности в описании ощущений, которые испытывает пациент, при обращении к врачу могут использоваться термины

«головокружение», «неустойчивость», «недомогание», «шаткость» и пр., поэтому к ведению таких пациентов необходимо применение мультидисциплинарного подхода. Достаточно часто неверная топическая диагностика или отсроченное определение причины нарушения функции равновесия приводит к серьёзному ограничению свободного передвижения и значительному снижению качества жизни пациентов.

В клинической практике всесторонняя оценка функционирования систем, обеспечивающих равновесие, важна не только с диагностической точки зрения, но и для выбора тактики терапии, поэтому были разработаны многочисленные специальные тесты, опросники, шкалы и приборы, которые в настоящее время являются частью международных стандартов диагностики заболеваний. Используемые методики имеют существенные недостатки и не являются универсальными для большинства нозологий с проявлениями вестибулярной дисфункции, дисбазии и нарушениями пострурального контроля. Большинство из них опубликовано на английском языке, что также затрудняет их применение русскоговорящими врачами, при этом прямой перевод шкалы или теста редко гарантирует единообразие его применения в рамках страны. Поэтому требуется проведение валидации и оценки психометрических свойств русскоязычных версий.

С каждым годом всё более активно разрабатываются новые способы полноценной оценки системы равновесия, обладающие потенциалом для использования их в клинической практике. Одним из таких тестов стал Mini-BESTest – одна из относительно недавних, но уже рекомендуемых и адаптированных многочисленными исследователями методик для выявления нарушений равновесия и пострурального контроля [14–17]. Данный тест разработан директором Лаборатории нарушений равновесия в Орегонском университете медицины и естественных наук профессором Fay V. Horak и соавторами, которые первоначально поставили перед собой цель создать универсальный инструмент, с помощью которого можно оценить функцию всех систем, участвующих в поддержании равновесия, и при любом их нарушении выявить локализацию патологического очага. Результат их труда получил название BESTest (Balance Evaluation Systems Test – тест для оценки систем, обеспечивающих равновесие). Было проведено исследование, включающее 22 участника в возрасте 50–88 лет. При этом выборка включала контрольную группу участников без признаков нарушения равновесия и участников, равновесие которых было нарушено по различным причинам (одно- и двусторонняя вестибулопатия, болезнь Паркинсона, периферическая невропатия, артропатия тазобедренного сустава). В ходе исследования было установлено, что обследуемые с разными диагнозами получили низкие баллы в разных разделах BESTest, например, пациенты с односторонней вестибулярной недостаточностью имели худшие результаты в разделе V («Сенсорная ориентация»), тогда как пациенты с болезнью Паркинсона – в разделе IV («Постуральные реакции») [18].

Авторы сообщали, что разработанная ими методика позволяет клиницистам выявить, в каком конкретно меха-

низме поддержания равновесия наблюдается нарушение, однако также они отмечали необходимость дальнейшего исследования данного теста для его улучшения. Такой модификацией стал Mini-BESTest. Изначально BESTest содержал 6 разделов, оценивающих различные системы и механизмы, участвующие в поддержании равновесия, и состоял из 36 задач. После проведенного анализа (Rasch psychometric methods) авторы отобрали 14 тестовых заданий, равномерно принадлежащих 4 из 6 разделов BESTest, которые получили в совокупности общее название Mini-BESTets [19].

Исследование Mini-BESTets было проведено на базе реабилитационного центра с участием 115 пациентов (средний возраст 62,7 года), имеющих различные неврологические заболевания: инсульт с развитием гемипареза, болезнь Паркинсона, нервно-мышечные заболевания, наследственная атаксия, рассеянный склероз, неспецифические возрастные нарушения систем баланса, периферические вестибулярные нарушения, черепно-мозговая травма, энцефалопатия, миелопатия, новообразования центральной нервной системы. Критериями включения являлись способность ходить с тростью или без неё и отсутствие тяжёлых когнитивных и соматических нарушений. Авторы отмечают, что новая методика Mini-BESTest – это уникальная краткая оценочная шкала равновесия, которая может применяться при различных неврологических нозологиях. В качестве примера может выступить исследование 80 пациентов с болезнью Паркинсона, в котором при сравнении чувствительности и специфичности версии BESTest и Mini-BESTest было определено, что оба теста пригодны для оценивания функции равновесия. Однако при использовании Mini-BESTest разница в результатах пациентов с падениями в анамнезе и пациентов с их отсутствием была больше, чем при BESTest (27% против 19% соответственно), что говорило о большей чувствительности мини-версии. Несомненным плюсом использования в клинической практике Mini-BESTest является также вдвое сокращённое время проведения по сравнению с BESTest [20]. Методика Mini-BESTest широко применяется в различных странах для оценки функции равновесия при разнообразных заболеваниях нервной системы – как в неврологических клиниках, так и в реабилитационных центрах [21–25].

Цель исследования – разработка официальной русскоязычной версии (лингвокультурная адаптация) теста оценки равновесия Mini-BESTest с учётом языковых и культурных особенностей (1-й этап валидационного исследования) и её пилотное тестирование.

Материалы и методы

Письменное разрешение на адаптацию Mini-BESTest было получено у разработчика оригинальной версии теста Fay B. Nogak. Для адаптации теста с целью его применения на русском языке специалистами Центра валидации международных шкал и опросников Научного центра неврологии был выполнен первый этап лингвокультурной адаптации. Лингвокультурная адаптация проводилась согласно общепринятым требованиям: прямой перевод был выполнен двумя русскоязычными медицинскими переводчиками, обратный перевод – носителями языка,

имеющими медицинское образование. Разработанная русскоязычная версия прошла проверку экспертной комиссии под председательством переводчика-эксперта, не принимавшего участия в переводе. В состав комиссии вошли неврологи со стажем работы более 5 лет, а также медицинские переводчики.

Пилотное исследование было выполнено на базе Научного центра неврологии и кафедры неврологии им. К.Н. Третьякова Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского в неврологическом отделении для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, отделении неврологии. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского (протокол № 6 от 16.01.2024).

Критериями включения в пилотное тестирование были возраст пациентов 18 лет и старше, наличие информированного согласия. В исследование были включены пациенты с нарушением равновесия центрального генеза с диагнозами: ишемический инсульт, церебральная микроангиопатия, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз. Важными критериями являлись способность ходить самостоятельно или с технической поддержкой (с тростью), без помощника, отсутствие тяжёлых когнитивных нарушений по результатам Краткой шкалы оценки психического статуса.

К критериям исключения относились тяжёлые сенсорные нарушения (грубое нарушение зрения, слуха, глубокой чувствительности), декомпенсация соматических заболеваний, ожирение 3-й степени и больше, тяжёлая патология опорно-двигательного аппарата.

В пилотное тестирование были включены 18 пациентов, из них 10 мужчин и 8 женщин с заболеваниями нервной системы: церебральной микроангиопатией ($n = 5$), болезнью Паркинсона ($n = 4$), рассеянным склерозом ($n = 3$), инсультом в вертебрально-базиллярном сосудистом бассейне ($n = 3$), инсультом в каротидном бассейне ($n = 3$). Все пациенты были носителями русского языка, диагноз пациентов соответствовал международным критериям данных заболеваний.

Результаты и обсуждение

Mini-BESTest представляет собой 14 тестовых заданий, посвящённых оценке различных механизмов, участвующих в поддержании равновесия. Тестовые задания распределены на 4 раздела (домена), оценивающих различные компоненты функции равновесия. Первый раздел включает 3 тестовых задания для предварительной оценки равновесия. Второй раздел состоит из 3 тестов и направлен на оценку реактивного постурального контроля. Три тестовых задания третьего раздела оценивают зависимость равновесия от органов чувств. Заключительный раздел включает 5 тестов, которые посвящены динамической оценке ходьбы. Методика проведения Mini-BESTest требует наличия дополнительного оборудования в виде вестибулярной подушки, стула без подлокотников и колёсиков, секундомера, платформы с уклоном, коробки высотой примерно 23 см, клейкой ленты для измерения

и обозначения на полу дистанции. Каждое тестовое задание имеет инструкции к выполнению и оценивается в баллах, диапазон значений от 0 до 2, максимальная оценка теста составляет 28 баллов. По результатам тестирования можно определить наличие у пациента нарушения функции равновесия и ведущий механизм, обуславливающий расстройство равновесия.

В ходе перевода и разработки финальной русскоязычной версии Mini-BESTest отмечались некоторые трудности, которые были связаны с адаптацией смысла англоязычной версии для русской речи. Учитывая наличие инструкции к каждому тестовому заданию, русскоязычный текст должен быть понятен и доступен для врача и пациента. В процессе работы были внесены незначительные коррективы, касающиеся описания выполнения тестов. Уточнены инструкции выполнения заданий и интерпретация полученного результата при оценке реактивного пострурального контроля и зависимости равновесия от органов чувств. Например, для облегчения восприятия информации тестовых заданий на совершение компенсаторного шага вперед, назад, в сторону формулировка «сделайте что-то, чтобы не упасть», – например, «сделайте шаг» была заменена на «сделайте шаг, чтобы не упасть». В инструкции теста балансирования на одной ноге фраза «Вам нужно будет поднять одну ногу, не касаясь ею опорной ноги» скорректирована на «Вам нужно будет поднять одну ногу, не касаясь ею противоположной ноги». При исследова-

нии подъёма из положения сидя фраза «выбрасывание рук вперед» заменена на «компенсаторное движение рук вперед».

Пилотное тестирование проводили неврологи независимо друг от друга. Интервал между осмотрами двух исследователей составлял не более 24 ч. В среднем тестирование занимало 20 мин, подсчёт баллов – 5 мин. При проведении пилотного тестирования сложностей при понимании текста заданий и инструкций, интерпретации результатов не отмечено. По результатам пилотного тестирования проведено заседание экспертной комиссии и утверждён окончательный вариант русскоязычной версии.

Заключение

Таким образом, выполнен 1-й этап валидационного исследования Mini-BESTest, проведена лингвокультурная адаптация, разработана русскоязычная версия теста с учётом языковых и культурных особенностей. Mini-BESTest является доступным и удобным в применении универсальным инструментом для комплексной оценки состояния системы равновесия и выявления точной локализации нарушения. Русскоязычная версия опросника доступна для скачивания на официальном сайте Научного центра неврологии, а также по QR-коду. Работа по оценке психометрических свойств русскоязычной версии теста продолжается.

Список источников / References

1. Dieterich M., Brandt T. The bilateral central vestibular system: its pathways, functions, and disorders. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015; 1343:10–26. DOI: 10.1111/nyas.12585
2. Hitier M., Besnard S., Smith P.F. Vestibular pathways involved in cognition. *Front. Integr. Neurosci.* 2014;8:59. DOI: 10.3389/fnint.2014.00059
3. Schmahmann J.D. The cerebellum and cognition. *Neurosci. Lett.* 2019;688: 62–75. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.07.005
4. Stanton M., Freeman A.M. Vertigo. 2023. Treasure Island; 2024.
5. Edlow J.A., Carpenter C., Akhter M. et al. Guidelines for reasonable and appropriate care in the emergency department 3 (GRACE-3): acute dizziness and vertigo in the emergency department. *Acad. Emerg. Med.* 2023;30(5):442–486. DOI: 10.1111/acem.14728
6. Lin H.W., Bhattacharyya N. Balance disorders in the elderly: epidemiology and functional impact. *Laryngoscope.* 2012;122(8):1858–1861. DOI: 10.1002/lary.23376
7. Furman J.M., Raz Y., Whitney S.L. Geriatric vestibulopathy assessment and management. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010;18(5):386–391. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32833ce5a6
8. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция: руководство для врачей (2-е изд., перераб. и доп.). М.; 2020. Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. Stroke: step-by-step instructions: A guide for doctors (2nd ed., revised and supplemented). Moscow; 2020.
9. Lord S.R., Delbaere K., Sturnieks D.L. *Aging. Handb. Clin. Neurol.* 2018;159:157–171. DOI: 10.1016/B978-0-444-63916-5.00010-0
10. Dougherty J.M., Carney M., Hohman M.H., Emmady P.D. Vestibular dysfunction. Treasure Island; 2023.
11. Zalewski Ch.K. Aging of the human vestibular system. *Semin. Hear.* 2015;36(3):175–196. DOI: 10.1055/s-0035-1555120
12. Jacobson G.P., McCaslin D.L., Grantham S.L., Piker E.G. Significant vestibular system impairment is common in a cohort of elderly patients referred for assessment of falls risk. *J. Am. Acad. Audiol.* 2008;19(10):799–807. DOI: 10.3766/jaaa.19.10.7
13. Neuhauser H.K., von Brevern M., Radtke A. et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology.* 2005;65(6):898–904. DOI: 10.1212/01.wnl.0000175987.59991.3d
14. Bergström M., Lenholm E., Franzén E. Translation and validation of the Swedish version of the mini-BESTest in subjects with Parkinson's disease or stroke: a pilot study. *Physiother. Theory Pract.* 2012;28(7):509–514. DOI: 10.3109/09593985.2011.653707
15. Bustamante-Contreras C., Ojeda-Gallardo Y., Rueda-Sanhueza C. et al. Spanish version of the mini-BESTest: a translation, transcultural adaptation and validation study in patients with Parkinson's disease. *Int. J. Rehabil. Res.* 2020;43(2):129–134. DOI: 10.1097/MRR.0000000000000401
16. Dadbakhsh M.S., Haghparast A., Nakhostin A.N. et al. Translation, adaptation, and determining the intra-rater reliability of the Balance Evaluation Systems Test (BESTest) for Persian patients with chronic stroke. *Brain Sci.* 2023;13(12):1674. DOI: 10.3390/brainsci13121674
17. Gylfadóttir S., Arnadóttir S.A., Reynisdóttir S.M. et al. Evaluating the reliability and validity of the Icelandic translation of the Mini-BESTest in rehabilitation patients: an international implication for balance assessment. *Physiother. Theory Pract.* 2023;1–10. DOI: 10.1080/09593985.2023.2286635
18. Horak F.B., Wrisley D.M., Frank J. The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to differentiate balance deficits. *Phys. Ther.* 2009;89(5):484–498. DOI: 10.2522/ptj.20080071
19. Franchignoni F., Horak F., Godi M. et al. Using psychometric techniques to improve the Balance Evaluation Systems Test: the mini-BESTest. *J. Rehabil. Med.* 2010;42(4):323–331. DOI: 10.2340/16501977-0537
20. Leddy A.L., Crouner B.E., Earhart G.M. Utility of the Mini-BESTest, BESTest, and BESTest sections for balance assessments in individuals with Parkinson disease. *J. Neurol. Phys. Ther.* 2011;35(2):90–97. DOI: 10.1097/NPT.0b013e31821a620c
21. Lopes L.K.R., Scianni A.A., Lima L.O. et al. The Mini-BESTest is an independent predictor of falls in Parkinson Disease. *Braz. J. Phys. Ther.* 2020;24(5):433–440. DOI: 10.1016/j.bjpt.2019.07.006

22. Bustamante-Contreras C., Ojeda-Gallardo Y., Rueda-Sanhueza C. et al. Spanish version of the mini-BESTest: a translation, transcultural adaptation and validation study in patients with Parkinson's disease. *Int. J. Rehabil. Res.* 2020;43(2):129–134.

DOI: 10.1097/MRR.0000000000000401

23. Oyama C., Otaka Y., Onitsuka K. et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Mini-balance Evaluation Systems Test in patients with subacute stroke. *Prog. Rehabil. Med.* 2018;3:20180015.

DOI: 10.2490/prm.20180015

Информация об авторах

Юсупова Джамиля Гереевна – канд. мед. наук, н. с., руководитель Группы валидации международных шкал и опросников Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5826-9112>

Салина Екатерина Анатольевна – канд. мед. наук, доцент каф. неврологии им. К.Н. Третьякова Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8945-2120>

Зайцев Александр Владимирович – канд. филол. наук, доцент Института лингвистики и межкультурной коммуникации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3774-3070>

Зимин Алексей Алексеевич – канд. мед. наук, н. с. Группы валидации международных шкал и опросников Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9226-2870>

Москвина Александра Олеговна – клинический ординатор каф. неврологии им. С.Н. Давыденкова СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2318-9788>

Колоколов Олег Владимирович – д-р мед. наук, доцент, зав. каф. неврологии им. К.Н. Третьякова Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6672-6873>

Полехина Наталья Вадимовна – врач-невролог Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4364-5947>

Федонников Александр Сергеевич – д-р мед. наук, доцент, проректор по научной работе Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0344-4419>

Супонева Наталья Александровна – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Вклад авторов: *Юсупова Д.Г.* – разработка концепции и дизайна исследования, организация и координация исследования, редактирование и финальное утверждение рукописи; *Салина Е.А.* – организация и координация исследования, сбор и анализ полученных данных, написание текста рукописи, финальное утверждение рукописи; *Зайцев А.Б.* – анализ полученных данных; *Зимин А.А., Москвина А.О.* – анализ полученных данных, редактирование текста рукописи; *Колоколов О.В.* – координация исследования, финальное утверждение рукописи; *Полехина Н.В.* – анализ полученных данных; *Федонников А.С.* – финальное утверждение рукописи; *Супонева Н.А.* – координация исследования, финальное утверждение рукописи.

24. Lemay J.F., Roy A., Nadeau S., Gagnon Dany H. French version of the Mini BESTest: a translation and transcultural adaptation study incorporating a reliability analysis for individuals with sensorimotor impairments undergoing functional rehabilitation. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2019;62(3):149–154.

DOI: 10.1016/j.rehab.2018.12.001

25. Tsang C.S., Liao L.R., Chung R.C., Pang M.Y. Psychometric properties of the Mini-Balance Evaluation Systems Test (Mini-BESTest) in community-dwelling individuals with chronic stroke. *Phys. Ther.* 2013;93(8):1102–1115.

DOI: 10.2522/ptj.20120454

Information about the authors

Dzhamilya G. Yusupova – Cand. Sci. (Med.), researcher, Head, Validation group for international scales and questionnaires, Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5826-9112>

Ekaterina A. Salina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of neurology named after K.N. Tretyakov, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8945-2120>

Aleksandr V. Zaitsev – Cand. Sci. (Philology), Associate Professor, Institute of Linguistics and Intercultural Communication, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3774-3070>

Aleksey A. Zimin – Cand. Sci. (Med.), researcher, Group for validation of international scales and questionnaires, Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9226-2870>

Aleksandra O. Moskvina – resident in neurology, Department of neurology named after S.N. Davydenkov, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2318-9788>

Oleg V. Kolokolov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Neurology named after K.N. Tretyakov, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6672-6873>

Natalia V. Polekhina – neurologist, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4364-5947>

Aleksandr S. Fedonnikov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Vice-rector for research, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0344-4419>

Natalia A. Suponeva – Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of RAS, Director, Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Authors' contributions: *Yusupova D.G.* – concept and design development, organization and coordination of the study, editing and final approval of the manuscript; *Salina E.V.* – organization and coordination of the study, data collection and analysis, writing and final approval of the manuscript; *Zaytsev A.B., Polekhina N.V.* – analysis of the data; *Zimin A.A.* – analysis of the data, editing the manuscript; *Moskvina A.O.* – analysis of the data, editing the manuscript; *Kolokolov O.V.* – coordination of the study, final approval of the manuscript; *Fedonnikov A.S.* – final approval of the manuscript; *Suponeva N.A.* – coordination of the study, final approval of the manuscript.



Опыт применения транскраниальной электростимуляции постоянным током с целью улучшения исходов нейротрансплантации у крыс с паркинсонизмом, индуцированным 6-гидроксидофамином

А.В. Ставровская¹, Д.Н. Воронков¹, И.А. Потапов¹, Д.С. Титов²,
А.С. Ольшанский¹, А.К. Павлова¹, О.С. Лебедева³, С.Н. Иллариошкин¹

¹Научный центр неврологии, Москва, Россия;

²Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана, Москва, Россия;

³Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Неуклонно растущее число пациентов с болезнью Паркинсона диктует необходимость поиска новых терапевтических подходов к её лечению. Одним из перспективных методов представляется сочетание трансплантации нейрональных предшественников, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, и транскраниальной электростимуляции (ТЭС).

Цель исследования: изучить влияние ТЭС постоянным током на состояние клеточного трансплантата и моторные симптомы паркинсонического синдрома у крыс.

Материалы и методы. Паркинсонический синдром у крыс Вистар моделировали односторонним интраингвральным введением 6-гидроксидофамина (6-ГДА; 12 мкг на 3 мкл). Нейротрансплантацию (3×10^5 клеток в 10 мкл) осуществляли в хвостатые ядра мозга животных-моделей на стороне повреждения. ТЭС постоянным током проводили в течение 14 дней. Изменения поведения животных анализировали в тестах «открытое поле» и «сужающаяся дорожка». В морфохимическом исследовании оценивали развитие и морфологические характеристики трансплантата.

Результаты. Нейротрансплантация не оказала значимого влияния на поведение крыс с паркинсонизмом, однако в сочетании с ТЭС привела к увеличению двигательной активности крыс в тесте «открытое поле», по сравнению с группой крыс-моделей ($p = 0,0014$), и ослаблению у них неврозоподобного состояния ($p = 0,048$) в тестах через 3 нед после введения трансплантата. В тестах, проведённых через 3 мес, эти эффекты не наблюдались. Морфохимическое исследование выявило большие размеры трансплантата у животных, подвергнутых ТЭС, по сравнению с контролем, и смещение клеток в краевую зону трансплантата. Показано также, что стимуляция провоцирует деление части клеток, находящихся на ранних стадиях дифференцировки, и способствует активному формированию синаптических контактов.

Заключение. Сочетание нейротрансплантации и ТЭС на 6-ГДА-индуцированной модели паркинсонизма демонстрирует потенциал данной технологии для коррекции как двигательных, так и недвигательных проявлений заболевания. Для успешной трансляции метода в клинику необходимы дальнейшая оптимизация протоколов трансплантации и ТЭС, оценка долгосрочной эффективности и безопасности.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; модели на животных; нейротрансплантация; транскраниальная электростимуляция

Этическое утверждение. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 10-7/20 от 27.11.2020).

Источник финансирования. Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 24-45-00052.

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

Адрес для корреспонденции: 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5, стр. 2. Институт мозга Научного центра неврологии. E-mail: alla_stav@mail.ru. Ставровская А.В.

Для цитирования: Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Потапов И.А., Титов Д.С., Ольшанский А.С., Павлова А.К., Лебедева О.С., Иллариошкин С.Н. Опыт применения транскраниальной электростимуляции постоянным током с целью улучшения исходов нейротрансплантации у крыс с паркинсонизмом, индуцированным 6-гидроксидофамином. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(4):44–54.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1199>

Поступила 29.09.2024 / Принята в печать 02.11.2024 / Опубликовано 25.12.2024

Transcranial Direct Current Stimulation for Improvement of Neurotransplantation Outcomes in Rats with 6-Hydroxydopamine-Induced Parkinsonism

Alla V. Stavrovskaya¹, Dmitry N. Voronkov¹, Ivan A. Potapov¹, Daniil S. Titov²,
Artem S. Olshansky¹, Anastasiia K. Pavlova¹, Olga S. Lebedeva³, Sergey N. Illarionov¹

¹Research Centre of Neurology, Moscow, Russia;

²Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russia;

³Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. With the number of patients with Parkinson's disease steadily growing, the need for novel treatment approaches is increasing. Combining transplantation of neuronal progenitors derived from induced pluripotent stem cells and transcranial direct current stimulation (tDCS) is among the promising methods.

Aim: to examine the effect of tDCS on the cell graft condition and motor symptoms of Parkinson's syndrome in rats.

Materials and methods. Parkinson's syndrome was modeled in Wistar rats by the unilateral intranigral injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA; 12 µg in 3 µL). The model rats underwent neurotransplantation (3×10^6 cells in 10 µL) into the caudate nuclei on the affected side. The animals underwent tDCS for 14 days. Behavioral changes were analyzed by open field and beam-walking tests. Development and morphological characteristics of the graft were assessed by the morphochemical study.

Results. Neurotransplantation had no significant effect on the behavior of rats with parkinsonism; however, combined with tDCS, it increased motor activity during the open field tests compared with the group of model rats ($p=0.0014$) and mitigated their anxiety-related behaviors ($p=0.048$) in tests at 3 weeks after the transplantation. These effects were not observed in tests at 3 months. The morphochemical study revealed larger graft sizes in the animals that underwent tDCS compared with the controls and cell shift to the marginal zone of the graft. Stimulation was also shown to induce division of a part of cells at early stages of differentiation and promote active synaptogenesis.

Conclusion. Combining neurotransplantation and tDCS in the 6-OHDA-induced model of parkinsonism demonstrated its potential to manage both motor and non-motor symptoms. Optimizing protocols of transplantation and tDCS and evaluating their long-term efficacy and safety are required to successfully implement this method into clinical practice.

Keywords: Parkinson's disease; animal models; neurotransplantation; transcranial direct current stimulation

Ethics approval. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (Protocol No. 10-7/20, 27 November, 2020).

Source of funding. The work was supported by the Russian Science Foundation grant (project # 24-45-00052).

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

For correspondence: 5, build. 2, Obukha lane, Moscow, 105064, Russia. Brain Institute, Research Center of Neurology.
E-mail: alla_stav@mail.ru. Stavrovskaya A.V.

For citation: Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Potapov I.A., Titov D.S., Olshansky A.S., Pavlova A.K., Lebedeva O.S., Illarionov S.N. Transcranial direct current stimulation for improvement of neurotransplantation outcomes in rats with 6-hydroxydopamine-induced parkinsonism. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(4):44–54.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1199>

Received 29.09.2024 / Accepted 02.11.2024 / Published 25.12.2024

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) относится к числу наиболее распространённых нейродегенеративных заболеваний, приводящих со временем к тяжёлой инвалидизации пациента [1]. Патогенез БП до конца не ясен. Известно, что причиной основных моторных проявлений БП является гибель дофаминергических нейронов компактной части чёрной субстанции (кЧС) с последующей дегенерацией нигростриарного пути и развивающимся дефицитом нейромедиатора дофамина в стриатуме. Дегенерацию нигральных нейронов часто связывают с накоплением в их цитоплазме агрегированных форм фосфорилированного белка α -синуклеина, формирующих тельца и нейриты Леви. Помимо аккумуляции α -синуклеина, в поражённых дофаминергических нейронах обнаружены признаки митохондриальной дисфункции [2]. Результаты многочисленных современных исследований на моделях животных и пациентах указывают на ключевую роль нейровоспаления в инициации и прогрессировании нейродегенерации в области кЧС [3], а также на развитие окислительного стресса в поражённой ткани мозга [4, 5].

На настоящий момент не существует эффективной терапии БП, останавливающей её прогрессирование, а современные методы лечения способствуют лишь облегчению многочисленных симптомов БП, которые можно разделить на моторные и немоторные. При этом немоторные проявления заболевания чаще всего возникают задолго до появления двигательных нарушений, и их чёткая диагностика может помочь начать своевременное лечение [6, 7].

Для уточнения причин возникновения БП и поиска новых методов борьбы с этой патологией используется широкий спектр моделей на лабораторных животных. Одним из наиболее распространённых методов моделирования БП является стереотаксическое введение нейротоксинов в определённые структуры мозга, что исключает их системное воздействие на организм [8].

Одностороннее стереотаксическое введение 6-гидроксидаофамина (6-ГДА) в кЧС, селективно поражающее дофаминовые нейроны, служит оптимальной моделью для экспериментальной апробации методов нейротрансплантации (НТ) при БП [9]. Трансплантация клеток-предшественников дофаминергических нейронов в хвостатые ядра позволяет восполнить дефицит дофамина в этой структуре, что, в свою очередь, может в какой-то степени влиять на течение нейродегенеративного процесса. Использование для трансплантации индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) и их производных, в том числе полученных от самого пациента, позволяет добиться ослабления иммунной реакции организма реципиента, исключает возникновение этических проблем и снимает ограничение на количество трансплантируемых клеток [10]. Важно, что при трансплантации ИПСК возрастает доля клеток-предшественников, переживших адаптацию и дифференцировавшихся в здоровые дофаминергические нейроны. Однако задача выживаемости и полноценного функционирования клеток трансплантата не до конца решена [10–13].

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС) представляет собой неинвазивный и безопасный метод нейромодуляции, успешно применяемый в неврологии для коррекции ряда патологических состояний [14]. Данные литературы подтверждают возможность различных видов электростимуляции ослаблять двигательные и немоторные симптомы БП [15, 16]. Помимо этого, показано, что использование ТЭС благоприятно влияет на дифференцировку и выживаемость клеток нейротрансплантата [15, 16]. Таким образом, комбинирование ТЭС и НТ может стать перспективным направлением в терапии БП.

Расширение спектра экспериментов с ТЭС обозначило необходимость разработки и изготовления многоканального лабораторного электростимулятора для мелких экспериментальных животных. Сотрудниками лаборатории экспериментальной патологии нервной системы и нейрофармакологии Института мозга Научного центра неврологии совместно с инженерами МГТУ им. Н.Э. Баумана был спроектирован и технически реализован образец многоканального аппарата для ТЭС, поддерживающего различные режимы работы.

Целью настоящей работы являлось изучение влияния ТЭС постоянным током на состояние клеточного трансплантата и моторные симптомы 6-ГДА-индуцированного паркинсонического синдрома у крыс, подвергшихся НТ с использованием производных ИПСК человека.

Материалы и методы

Животные

Все эксперименты проводили с соблюдением надлежащих биоэтических норм по работе с лабораторными животными, в том числе с возможным сокращением числа использованных животных. Исследования одобрены этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 10-7/20 от 27.11.2020).

Работа проведена на самцах крыс Вистар ($n = 40$), полученных из питомника ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (филиал «Столбовая») в возрасте 3,5 мес, с массой тела 300–350 г на начало эксперимента.

Манипуляции с животными осуществляли в соответствии с требованиями European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (CETS No. 170), Приказом МЗ РФ № 119Н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил лабораторной практики», а также руководствуясь «Правилами работы с лабораторными грызунами и кроликами» (ГОСТ 33216-2014). Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде, в режиме 12-часового чередования света и темноты. До начала эксперимента животные находились на 14-дневном карантине.

Хирургические процедуры

Для проведения стереотаксических операций животных помещали на раму лабораторного стереотаксиса («Stoelting Co.», «RWD Life Science Co. Ltd.»), скальп

надрезали и с помощью портативной бормашины прощверливали в черепе трепанационные отверстия для доступа к определённым структурам мозга. При размещении животных в стереотаксическом аппарате между животным и рабочей поверхностью помещали ватно-марлевый матрас, чтобы избежать переохлаждения во время и после операции.

Для анестезии использовали золетил-100 («Valdepharm»; растворитель – «Delpharm Tours») в дозе 3 мг/100 г и ксилу («Interchemie Werken "De Adelaar" B.V.») в дозе 3 мг/кг, которые вводили внутримышечно. Для премедикации вводили атропин («Дальхимфарм») в дозе 0,04 мг/кг подкожно за 10–15 мин до введения ксилы.

Для получения модели паркинсонического синдрома животным ($n = 32$) в кЧС справа вводили селективный токсин дофаминергических нейронов 6-ГДА («Sigma») в дозе 12 мкг в 3 мкл 0,05% раствора аскорбиновой кислоты по следующим координатам атласа Paxinos [17]: AP = -4,8; L = 1,9; V = 8,0 (рис. 1). В чёрную субстанцию слева вводили растворитель в том же объёме. Ложнооперированным (контрольным) животным ($n = 8$) вводили растворитель билатерально в том же объёме.

Через 25 дней после введения 6-ГДА животным ($n = 24$) была проведена трансплантация клеток – нейрональных предшественников – в хвостатые ядра мозга по следующим координатам атласа Paxinos: AP = 1,5; L = 2,2; V = 4,5. Способ анестезии описан выше. Контрольным животным без введения нейротоксина (группа K1; $n = 8$) и части животных с введением 6-ГДА клеточный трансплантат не вводили, в хвостатые ядра мозга билатерально инъецировали физиологический раствор в том же объёме (группа K2; $n = 8$).

Трансплантацию клеток осуществляли унилатерально, на стороне повреждения. В хвостатые ядра через микрошприц «Hamilton» вводили суспензию, содержащую

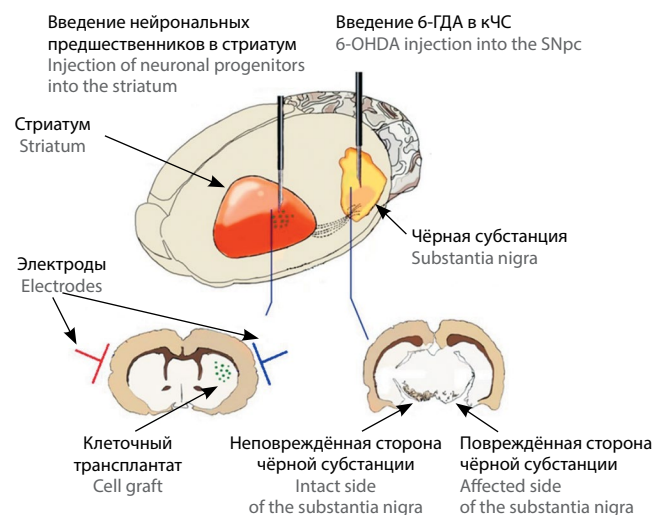


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая моделирование паркинсонического синдрома и последующую НТ.

Fig. 1. Schematic representation of modeling Parkinson's syndrome and subsequent NT.

щую 3×10^5 клеток в 10 мкл физиологического раствора, с постоянной скоростью в течение 5 мин. После инъекции микрошприц оставляли на месте в течение ещё 2 мин, затем медленно извлекали. В хвостатые ядра слева вводили физиологический раствор в том же объёме. За 1 день до операции по трансплантации клеток и далее ежедневно в течение всего эксперимента животные получали циклоспорин в дозе 12 мг/кг.

Клеточные культуры были получены в лаборатории клеточной биологии ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина. Нейроны были дифференцированы из ИПСК здорового донора (мужчина без неврологических патологий, 60 лет), полученных из фибробластов кожи после процедуры подписания информированного согласия. Использованная линия ИПСК IPSRG4S была охарактеризована согласно общепринятым стандартам [18]. Линия имеет нормальный кариотип. Плюрипотентность линии ИПСК IPSRG4S была подтверждена на молекулярном и функциональном уровнях. ИПСК дифференцировали в нейрональном направлении, затем полученные ранние нейрональные предшественники дифференцировали для получения нейрональных предшественников вентрального среднего мозга (НПВСМ). Для трансплантации были использованы НПВСМ, соответствующие 24-м суткам дифференцировки. Способ дифференцировки ИПСК и состав сред предоставляются по требованию.

Далее крысы с введением 6-ГДА и НТ были разделены на 3 равные группы по 8 животных. Крысам группы Т+ТЭС проводили ТЭС постоянным током, используя созданную новую модель лабораторного электростимулятора, крысы группы Т+С получили ложную стимуляцию с седацией, животным группы Т не проводили ни стимуляцию, ни седацию.

Билатеральная ТЭС постоянным током

ТЭС постоянным током начинали проводить на 5-е сутки после трансплантации НПВСМ в дорсолатеральную область хвостатого ядра.

Созданный нами автономный электростимулятор представляет собой программируемое устройство на базе микропроцессора, которое можно рассматривать как генератор стабильного тока разнообразных форм, используемых для ТЭС у лабораторных животных. Прибор состоит из программируемого задающего генератора, многоканального преобразователя «напряжение–ток», источника питания и органов управления. Задающий генератор на базе микропроцессора выбранной серии с помощью программы генерирует поток данных, описывающих в формате Pulse Code Modulation форму, амплитуду и временные характеристики (частоту и длительность) действующего тока. Все параметры стимуляции задаются с помощью панели управления и отображаются на дисплее.

Передача данных между блоками аппарата и элементами схемы осуществляется через общий для всей системы интерфейс I2C – стандартное промышленное решение, имеющее невысокую стоимость при достаточном быстродействии и надёжности. Далее поток данных через гальваническую развязку на основе микросхем ADuM

поступает в цифроаналоговый преобразователь на базе микросхемы МСР4725. Гальваническая развязка необходима для обеспечения электробезопасности устройства и увеличения помехозащищённости.

Цифроаналоговый преобразователь преобразует поток данных в аналоговый сигнал – изменяющееся в соответствии с потоком данных напряжение, используемое в качестве управляющего сигнала для генератора стабильного тока. Далее сигнал поступает на вход генератора стабильного тока, предназначенного для формирования воздействующего сигнала – изменяющегося во времени тока заданных экспериментатором параметров.

Применение микропроцессора дало возможность гибко изменять параметры тока стимуляции соответственно задачам эксперимента.

Технические характеристики устройства:

- число каналов – до 16;
- диапазон регулировки частоты – от постоянного тока (0 Гц) до 80 Гц;
- диапазон регулировки тока – от 0 до 1 мА;
- форма импульсов – различная, включая прямоугольные, треугольные, синусоидальные и шумоподобные сигналы.

Перед процедурой ТЭС животное иммобилизовали путём внутримышечного введения раствора дексмететамидина 0,5% («Дексдомитор», «Орион Фарма») в объёме 0,5 мл/кг и помещали на подстилку, обладающую теплоизолирующими свойствами, для предотвращения переохлаждения. На глазные яблоки наносили кератопротекторное средство – 0,5% раствор гипромеллозы («Искусственная слеза», «Фирн М»). Волосяной покров с височных областей головы тщательно удаляли для улучшения адгезии и уменьшения электрического сопротивления, кожу на висках обезжировали, часть электродов MedTab (23 × 34 мм, «Seracarta») симметрично устанавливали на височных зонах таким образом, чтобы воображаемая линия, проходящая через их центры, пересекала геометрический центр клеточного трансплантата (рис. 2). Анод устанавливали на контрлатеральной трансплантату стороне, катод – на ипси-



Рис. 2. Проведение ТЭС одновременно 4 крысам.

Fig. 2. Simultaneous tDCS in 4 rats.

латеральной. С помощью стимулирующего устройства на электроды подавали постоянный ток 0,5 мА в течение 20 мин, затем электроды отсоединяли, с височных областей водой удаляли остатки клейкого слоя электродов.

Животное возвращали в домашнюю клетку, где через 30 мин ему вводили 0,5% раствор атипамезола («Антиседан», «Orion Corporation») в дозе 0,2 мл/кг внутримышечно для ускорения выхода из седации. Промежуток времени между окончанием сеанса стимуляции и инъекцией атипамезола необходим для предотвращения расчёсывания участков кожи, находившихся под электродами (что, возможно, вызвано парестезией в местах прикрепления электродов и является очень частым побочным эффектом электростимуляции) [19].

Сеансы стимуляции проводили 1 раз в день в одно и то же время на протяжении 14 последовательных дней. Во время первых процедур по стимуляции производили дистанционный контроль температуры электродов и окружающих кожных покровов с помощью лазерного пирометра («Raytek»).

При проведении ложной ТЭС все процедуры проводили аналогично описанным выше, но электрический ток на электроды не подавали.

Поведенческие эффекты

Поведенческие эффекты токсического воздействия, последующей НТ и ТЭС оценивали по изменению двигательной активности экспериментальных крыс в тестах «открытое поле» (ОП) и «сужающаяся дорожка» (СД). Продолжительность теста ОП – 3 мин, тестирование проводили трижды: до введения клеток, через 3 нед и 3 мес спустя. Поведение крыс регистрировали с помощью системы видеонаблюдения «Any-Maze» («Stoelting Inc.»).

В тесте СД экспериментальное животное должно пройти по верхней планке от начала дорожки до укрытия. Учитывали время прохождения и процент соскальзываний конечностей на нижнюю планку от общего числа шагов по СД. В данном эксперименте также была проведена оценка психоэмоционального состояния животных с присвоением баллов по шкале невротизации [20, 21]. Учитывали проявления «нестандартной» поведенческой активности, которые могли быть отнесены к внешним признакам невротического состояния: навязчивые повороты головы, жевательные движения, активное обнюхивание и лизание установки, повороты вокруг своей оси, пачение, груминг, сокращения диафрагмы, птоз и др. Животных обучали выполнению теста СД в течение 3 дней, по 2 сессии в день с перерывом 1 ч, перед проведением стереотаксических операций на мозге. Максимальное время тестирования – 100 с.

Для определения статистической значимости различий использовали факторный дисперсионный анализ (ANOVA), для сравнения между группами – апостериорный тест Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты представляли в виде среднего арифметического ± стандартная ошибка среднего.

Через 3 мес после проведения НТ и по окончании физиологического исследования крыс половину числа животных из каждой группы декапитировали и извлекали головной мозг для последующего иммуногистохимического анализа.

Иммуногистохимия и морфометрия

В иммуноморфологическом исследовании были использованы образцы мозга от 4 крыс из каждой группы. Для морфологической оценки состояния трансплантата через 3 мес после введения клеток животных декапитировали. Мозг фиксировали 24 ч в 10% формалине. Для исследования использовали замороженные фронтальные срезы (10 мкм толщиной). Демаскирование антигенов проводили нагреванием в цитратном буфере (0,01 М, pH 6,0), срезы инкубировали с первичными антителами 18 ч при комнатной температуре, для выявления связывания использовали соответствующие вторичные антитела, меченные флуорохромами Atto 488 или Atto 555 («Invitrogen»). Срезы докрасивали DAPI. Для выявления клеток трансплантата применяли антитела к Human nuclear antigen (HNA) и видоспецифичные антитела к нейрональной енолазе (NSE) человека. Помимо этого, для оценки интеграции трансплантата использовали антитела к синаптическому белку синаптофизину (SYP). Подробнее результаты трансплантации были охарактеризованы ранее с помощью расширенной панели нейрональных и глиальных маркерных белков [13].

На фронтальных срезах, используя объектив $\times 4$, оценивали площадь сечения трансплантата в стриатуме животных по результатам выявления NSE. Выбирали не менее 3 срезов, на которых выявляли трек иглы на всю глубину введения. Для подсчёта площади на изображениях использовали программу «NIS-Elements».

Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. Для сравнения групп использовали тест Манна–Уитни.

Результаты

Все животные хорошо перенесли хирургические процедуры и ТЭС и на протяжении всего исследования находились в удовлетворительном состоянии. Регулярные ежедневные осмотры ветеринарным врачом не выявили у крыс изменений физиологических отравлений, наличия порфириновых выделений из глаз и носа, поредения волосяного покрова. При вскрытии тел животных после декапитации новообразований не обнаружено.

Тестирование поведения экспериментальных животных проводили до введения НПВСМ (соответственно, через 25 дней после введения 6-ГДА в кЧС – тест 1), по окончании курса ТЭС (3 нед после НТ – тест 2) и спустя 3 мес после НТ НПВСМ (тест 3).

На рис. 3 показана величина пройденной дистанции в ОП крысами контрольных групп K1 и K2, без введения клеточного трансплантата. Введение 6-ГДА приводило к статистически значимому снижению двигательной активно-

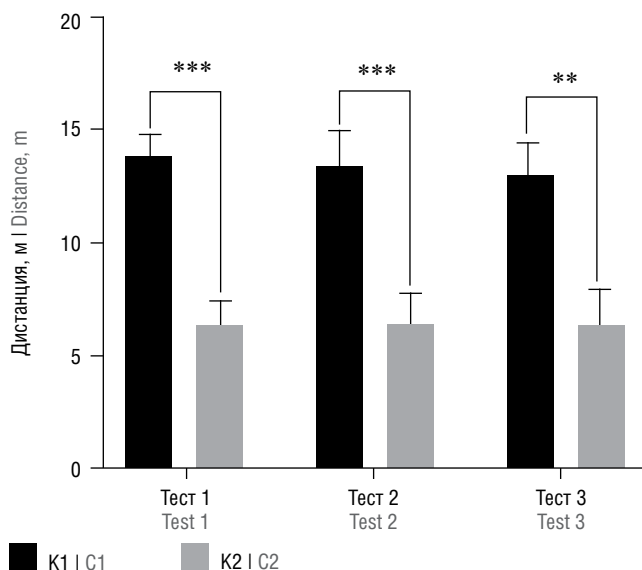


Рис. 3. Оценка двигательной активности крыс в тесте ОП. * $p_A < 0,05$ по сравнению с группой K2.

Fig. 3. Motor activity assessment by the OF test in the rats. * $p_A < 0.05$ compared with group C2.

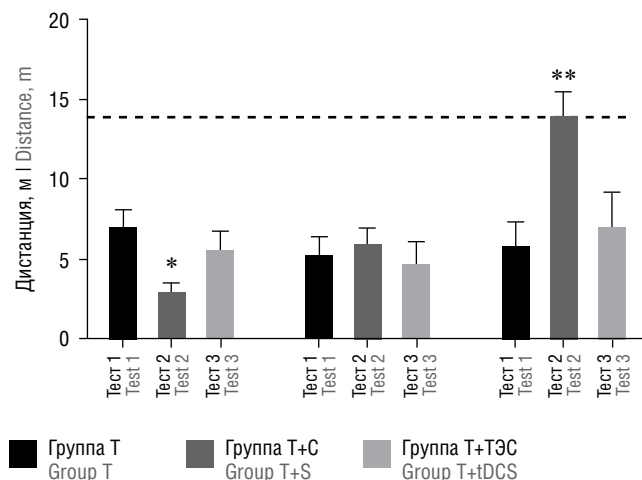


Рис. 4. Дистанция, пройденная в ОП модельными животными с НТ. * $p_A < 0,05$ по сравнению с тестом 1.

Fig. 4. Distance traveled in the OF test by the model animals after NT. * $p_A < 0.05$ compared with test 1.

сти животных, которое сохранялось во всех проведённых тестах: в тесте 1 – $13,990 \pm 0,881$ и $6,387 \pm 1,112$ (ANOVA, $p(p_A) = 0,0005$), в тесте 2 – $13,469 \pm 1,572$ и $6,439 \pm 1,406$ ($p_A = 0,0007$), в тесте 3 – $13,076 \pm 1,406$ и $6,404 \pm 1,575$ ($p_A = 0,0013$) в группах K1 и K2 соответственно.

Изменения двигательной активности модельных животных после трансплантации нейрональных предшественников в дорсолатеральную область хвостатого ядра представлены на рис. 4. Следует напомнить, что к моменту проведения теста 2 части крыс (группа T+ТЭС) был проведён курс ТЭС постоянным током. Из рис. 4 видно, что у крыс группы T+C, получавших дексдомитор для проведения ложной ТЭС, двигательная

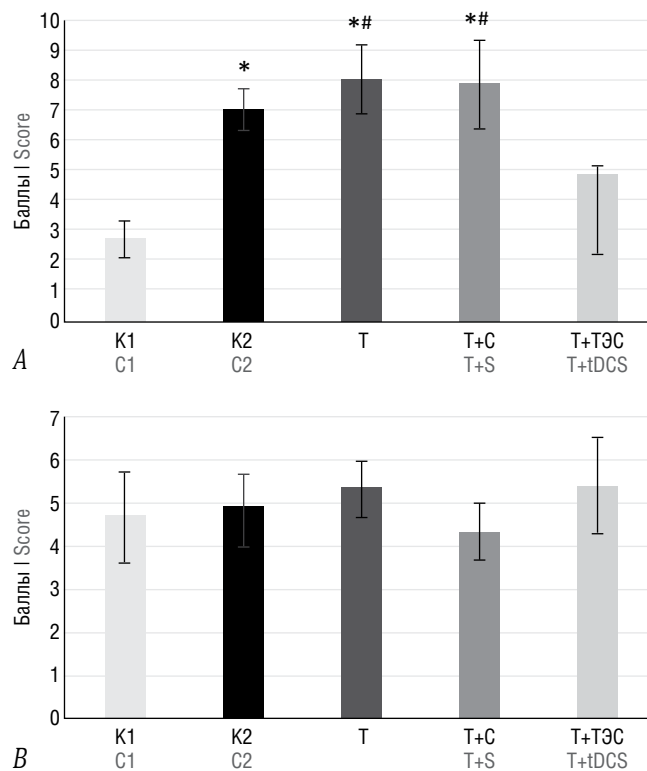


Рис. 5. Показатель неврозоподобного состояния в тестах СД через 3 нед (А) и 3 мес (В) после НТ.

* $p_A < 0,05$ по сравнению с группой K1; # $p_A < 0,05$ по сравнению с группой T+ТЭС.

Fig. 5. Anxiety-related behavior score in the BW tests at 3 weeks (A) and 3 months (B) after NT.

* $p_A < 0,05$ compared with group C1; # $p_A < 0,05$ compared with group T+tDCS.

активность осталась на уровне, зафиксированном до введения клеток, — $5,946 \pm 1,011$ и $5,233 \pm 1,229$ ($p_A = 0,9436$), в отличие от достоверно снизившейся у крыс без седации — $3,006 \pm 0,601$ и $6,996 \pm 1,178$ ($p_A = 0,0227$). У крыс на фоне ТЭС дистанция, пройденная в ОП, увеличилась более чем вдвое: $14,069 \pm 1,094$ и $5,635 \pm 1,511$ ($p_A = 0,0014$). При тестировании двигательной активности через 3 мес после НТ ни в одной из групп крыс с трансплантатом не выявлялось её изменение по сравнению с тестом 1.

В тесте СД через 3 нед после НТ также выявлены значимые различия между группами K1 и K2, большей частью это выражалось в отказе крыс с введением 6-ГДА в кЧС продвигаться по дорожке, а также отчётливыми ($p_A = 0,01$) признаками неврозоподобного состояния (рис. 5, А). В связи с этим численные значения количества оступаний статистическими методами обработать не представилось возможным. Введение НПВСМ и курс ТЭС не оказали влияния на движение экспериментальных крыс по установке СД. Однако, если у крыс групп Т и Т+С наблюдалось неврозоподобное состояние, показатели которого значимо отличались по сравнению с группой K1 ($8,00$ и $7,83$ балла против $2,67$ балла соответственно при $p_A = 0,0005$ и $p_A = 0,001$), то у крыс группы Т+ТЭС этот показатель был существенно ниже и не имел статистически достоверных различий с группой K1 ($4,71$ и $2,67$;

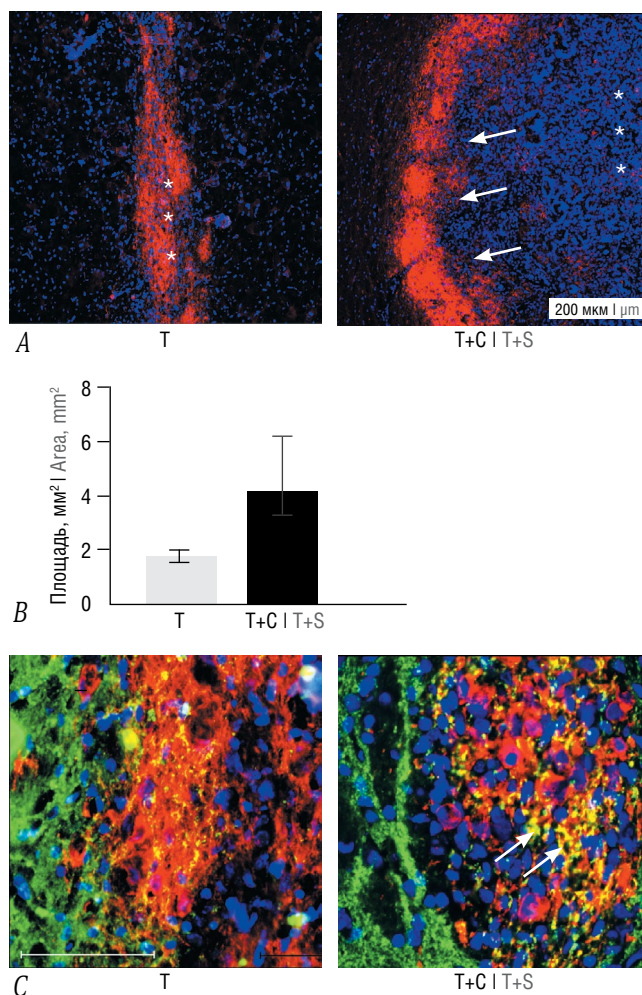


Рис. 6. Локализация трансплантированных нейронов в контрольной группе (24 сут дифференцировки) и после воздействия ТЭС через 3 мес после трансплантации.

А — смещение NSE⁺-клеток (показано красным) в краевую зону трансплантата (стрелки), центральная зона обозначена звездочками; В — размеры трансплантата; С — увеличение областей колокализации синаптофизина (показано зелёным) и NSE (показано красным) под действием ТЭС (стрелки). Ядра клеток докрашены DAPI (показано синим).

Fig. 6. Localization of transplanted neurons in the control group (day 24 of differentiation) and after tDCS at 3 months following the transplantation.

А — shift of NSE⁺ cells (shown in red) to the marginal zone of the graft (arrows), the central zone is indicated by asterisks; В — graft size; С — increase in SYP (shown in green) and NSE (shown in red) colocalization areas caused by tDCS (arrows). Cell nuclei were counterstained with DAPI (shown in blue).

$p_A = 0,139$). Также он значительно различался по сравнению с группами Т и Т+С ($p_A = 0,017$ и $p_A = 0,029$ соответственно). В тесте через 3 мес после НТ разница этих показателей между группами нивелировалась, что согласуется с данными теста ОП (рис. 5, В).

В предыдущих морфологических исследованиях трансплантатов было показано снижение окрашивания на тирозингидроксилазу на стороне введения 6-ГДА [12, 13], свидетельствующее о повреждении нейронов кЧС. Также

к 3-му месяцу в трансплантате выявляли 3–5% дофаминергических нейронов, а миграция клеток, экспрессирующих маркеры зрелых нейронов, за пределы области трансплантации не установлена.

У животных, подвергнутых ТЭС постоянным током, размеры трансплантата были больше по сравнению с контролем (рис. 6). Ранее нами показана зональная структура трансплантатов у животных без воздействия ТЭС [13] с преимущественной локализацией NSE⁺-клеток (зрелых нейронов) в центральной зоне и формированием глиального чехла вокруг трансплантата. Под влиянием ТЭС морфология трансплантата изменялась: после стимуляции наблюдалось смещение NSE-окрашивания в краевую зону трансплантата, причём расположенную наружу. Размеры трансплантата в стриатуме были значимо выше ($p = 0,002$, тест Манна–Уитни) после воздействия ТЭС. В контрольной группе медианная площадь NSE⁺-окрашивания составила 1,695 [1,45; 1,89] мм², а под действием ТЭС – 4,04 [3,08; 6,03] мм². Центральные области в группе животных после воздействия ТЭС состояли из HNA⁺-клеток с низким уровнем экспрессии NSE. Вероятно, стимуляция могла провоцировать деление части клеток, находящихся на ранних стадиях дифференцировки, что требует дальнейшего изучения. Выявление синаптофизина может свидетельствовать о развитии синаптогенеза в трансплантате к 3-му месяцу. Ранее нами было показано нарастание экспрессии синаптофизина по мере созревания нейронов [13]. Более выраженное окрашивание на синаптофизин и перекрытие с NSE⁺-структурами может отражать влияние ТЭС на формирование синаптических контактов с трансплантированными нейронами.

Таким образом, морфологическое исследование показало влияние ТЭС на развитие и морфологические характеристики трансплантата и миграцию клеток в пределах области трансплантации. Патологических изменений в окружающих трансплантат структурах не выявили. По-видимому, ТЭС оказывала влияние как на дифференцировку и миграцию, так и на интеграцию нейронов трансплантата, что требует дальнейшего исследования.

Обсуждение

НТ представляется одним из перспективных методов лечения БП. Уменьшение выраженности моторных симптомов БП является основным ожидаемым поведенческим эффектом НТ. Большой частью такой эффект был показан в работах по НТ эмбриональных дофаминергических нейронов вентрального среднего мозга [22, 23], однако введение таких клеток вызывало, кроме этических проблем, тяжёлые трансплантат-индуцированные дискинезии. Другим источником клеточных трансплантатов, содержащих аутологичные дофаминергические нейроны, являются ИПСК, полученные в результате репрограммирования фибробластов с помощью экспрессии в них пептидных факторов плюрипотентности [24], после чего по различным протоколам осуществляется дифференцировка ИПСК *in vitro* в нейрональном направлении [11]. Критериями морфофункционального соответствия дофаминергических нейронов, дифференцированных из ИПСК, нативным дофаминергическим нейронам служат следующие

показатели: выживаемость трансплантированных нейронов, интенсивность нейритного роста из трансплантата, формирование в стриатуме диффузной сети дофаминергических терминалей, высвобождение из них дофамина, параметры их биоэлектрической активности, а также восстановление утраченных моторных функций у животных с моделью БП [25]. В наших исследованиях при аналогичном протоколе дифференцировки ранее было показано развитие дофаминовых нейронов и формирование их отростков в трансплантате к 3–6 мес [12, 13]. Трансплантация нейрональных предшественников у животных с моделями БП показала определённые преимущества перед трансплантацией фетальных клеток, однако достигнутые позитивные результаты пока являются недостаточно хорошо воспроизводимыми [25, 26]. Это связано с рядом факторов: типом и качеством трансплантируемых клеток, используемой моделью БП, индивидуальными особенностями животных-реципиентов. Оптимизация этих факторов позволит повысить эффективность лечения и стабильность поведенческих эффектов.

Самостоятельным перспективным терапевтическим подходом при нейродегенеративных заболеваниях является применение неинвазивных методов нейромодуляции [14, 27]. Они включают различные формы ТЭС низкой интенсивности – такая стимуляция постоянным током является наиболее изученной, а её влияние на нейропластичность в моторной коре зависит от полярности. В настоящей работе мы сосредоточились на катодной полярности, при которой потенциал покоя мембраны гиперполяризуется (в отличие от анодной, когда потенциал покоя мембраны деполяризуется) [28]. Катодная ТЭС постоянным током по стандартным протоколам снижает возбудимость коры и может вызывать гомосинаптическую долговременную депрессию при достаточно большой длительности стимуляции. Кроме длительности и интенсивности, очень важна частота повторения стимуляции как фактор эффективности катодной стимуляции, от которого зависит продолжительность нейропластического эффекта. Механизмы, лежащие в основе благотворного воздействия ТЭС, пока не до конца изучены; для полного их понимания, проверки безопасности метода и оптимизации параметров стимуляции используются модели на животных, в частности, грызунах [29–31]. При выборе параметров стимуляции для нашего исследования мы руководствовались данными, полученными из литературных источников, поскольку ранее такие работы нами не проводились [15, 16, 32]

Показано, что использование ТЭС благоприятно влияет на дифференцировку и выживаемость клеток нейротрансплантата [15, 16]. В исследованиях, проведённых нами ранее [12, 13], установлено, что после трансплантации происходит функциональное созревание нейронов трансплантата в сроки до 3 мес, причём наибольшие изменения экспрессии белков дифференцировки клеток наблюдаются в срок до 1 мес и продолжаются до 3 мес после трансплантации, что определяет возможные временные рамки воздействия на трансплантат при помощи ТЭС постоянным током для улучшения созревания нейронов. Следует отметить, что в ряде проведённых экспериментов [12] трансплантат содержал смешанную глионейрональную культуру,

и часть клеток давала начало популяции астроцитов. Обсуждаются возможные механизмы влияния ТЭС постоянным током на астроциты [33], которые могут оказывать существенный эффект как на ответ астроглии хозяина при трансплантации, так и на астроциты донора при использовании смешанных культур. Таким образом, комбинирование ТЭС и НТ может стать перспективным направлением в терапии БП.

Установленные в нашей работе увеличение размеров трансплантата и изменение его морфологии могут свидетельствовать о влиянии ТЭС непосредственно на трансплантированные клетки, их созревание и интеграцию в стриатум реципиента. Вместе с тем эффекты ТЭС на поведение и развитие трансплантата могут быть обусловлены рядом факторов, в том числе воздействием на нейроны стриатума, неокортекса и других структур мозга, вовлечённых в регуляцию двигательной активности животных, меняющим баланс возбуждающих и тормозных влияний [34], влиянием на глиальные клетки, включающим противовоспалительные эффекты [35] и увеличение экспрессии BDNF [36], участвующего в пластических изменениях в нервной системе.

Хотя модели на животных предоставляют собой мощный инструмент для выявления нейробиологических механизмов действия ТЭС, найти генератор тока, который прост в использовании и позволяет применять широкий диапазон параметров стимуляции, может быть сложно и/или дорого [37]. В большинстве случаев при изучении эффектов ТЭС отечественные экспериментаторы используют импортные приборы, к примеру, «Alpha-Stim» («Electromedical Products International, Inc.»). Подобные устройства предназначены для процедур ТЭС при лечении тревоги, бессонницы, депрессии и боли, они эффективны, безопасны, просты в использовании и имеют необходимые разрешения от регуляторов. Однако они имеют ряд конструктивных особенностей, ограничивающих их применение в лабораторной практике. Это касается формы генерируемых импульсов, диапазона частот, диапазона установки тока, длительности импульсов.

Условия экспериментов при изучении ТЭС требуют значительно более широкого диапазона регулирования параметров стимулирующего тока – к примеру, требуется ток в виде импульсов с синусоидальным наполнением и постоянной составляющей или шумоподобным сигналом. Технические ограничения аппаратуры ТЭС продиктовали необходимость разработки оригинального аппарата, предназначенного в первую очередь для лабораторного использования и свободного от недостатков существующих и коммерчески доступных устройств. Такой стимулятор был разработан и изготовлен с помощью специалистов МГТУ им. Н.Э. Баумана в виде опытного образца. Аппарат «Бета-Стим» представляет собой программируемый генератор стабильного тока в диапазоне

частот от постоянного тока до 80 Гц при произвольной (задаваемой экспериментатором) форме сигнала и диапазоне величин тока от 1 мкА до 1 мА. Он разрабатывался для применения в экспериментах на мелких грызунах. Прибор прост в эксплуатации, изготовлен с широким применением отечественных свободно доступных комплектующих, свободен от лицензионных и патентных ограничений.

В настоящей работе крысам Вистар было осуществлено моделирование 6-ГДА-индуцированного паркинсонического синдрома. Эта модель наиболее удобна для изучения потенциала НТ предшественников дофаминергических нейронов в хвостатые ядра мозга крыс. Известно, что НТ может вызывать временное ухудшение симптомов в раннем послеоперационном периоде [38], чем, по-видимому, объясняется снижение двигательной активности у крыс группы Т, выявленное через 3 нед после повторной операции. Позднее двигательная активность вернулась к дооперационному уровню. Сохранившийся уровень двигательной активности у крыс группы Т+С, вероятно, связан с противовоспалительным действием дексдомитора, использовавшегося для седации. В совокупности с НТ был проведён курс ТЭС постоянным током. Были показаны положительные эффекты ТЭС на двигательную активность и эмоциональное состояние экспериментальных животных группы Т+ТЭС. У крыс группы Т+С наблюдались признаки неврозоподобного состояния, как и у животных групп К2 и Т, что позволяет исключить вероятность эффекта дексдомитора на этот показатель. Тестирование поведения через 3 мес после НТ не выявило каких-либо различий между группами модельных крыс, что может свидетельствовать о краткосрочности эффектов ТЭС, проведённой в выбранном нами режиме.

Заключение

Проведение ТЭС у крыс-биомоделей БП с трансплантированными предшественниками дофаминергических нейронов с помощью разработанного специализированного лабораторного стимулятора хорошо переносилось животными.

Результаты физиологического и морфохимического исследований свидетельствуют о влиянии ТЭС на развитие и структуру трансплантата, а также на изменение моторных и немоторных симптомов у крыс после НТ.

Таким образом, сочетание НТ и ТЭС на моделях БП, в частности, на модели, индуцированной введением нейротоксина 6-ГДА в кЧС, демонстрирует потенциал для коррекции не только двигательных, но и недвигательных проявлений заболевания. Однако для успешной трансляции метода в клинику необходимы дальнейшая оптимизация протоколов трансплантации, транскраниальной стимуляции и оценка долгосрочной эффективности и безопасности.

Список источников / References

1. Ou Z., Pan J., Tang S. et al. Global trends in the incidence, prevalence, and years lived with disability of Parkinson's disease in 204 countries/territories from 1990 to 2019. *Front. Public Health*. 2021;9:776847. DOI: 10.3389/fpubh.2021.776847
2. Earls R.H., Menees K.B., Chung J. et al. Intrastratial injection of preformed alpha-synuclein fibrils alters central and peripheral immune cell profiles in non-transgenic mice. *J. Neuroinflammation*. 2019;16(1):250. DOI: 10.1186/s12974-019-1636-8
3. Araújo B., Caridade-Silva R., Soares-Guedes C. et al. Neuroinflammation and Parkinson's disease – from neurodegeneration to therapeutic opportunities. *Cells*. 2022;11(18):2908. DOI: 10.3390/cells11182908
4. MacMahon Copas A.N., McComish S.F., Fletcher J.M., Caldwell M.A. The pathogenesis of Parkinson's disease: a complex interplay between astrocytes, microglia, and T lymphocytes? *Front. Neurol*. 2021;12:666737. DOI: 10.3389/fneur.2021.666737
5. Puspita L., Chung S. Y., Shim J.-W. Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease. *Mol. Brain*. 2017;10(1):53. DOI: 10.1186/s13041-017-0340-9
6. Santiago R.M., Barbeiro J., Lima M.M.S. et al. Depressive-like behaviors alterations induced by intranigral MPTP, 6-OHDA, LPS and rotenone models of Parkinson's disease are predominantly associated with serotonin and dopamine. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2010;34(6):1104–1114. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.06.004
7. Milber J.M., Noorigian J.V., Morley J.F. et al. Lewy pathology is not the first sign of degeneration in vulnerable neurons in Parkinson disease. *Neurology*. 2012;79(24):2307–2314. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318278fe32
8. Pingale T., Gupta G.L. Classic and evolving animal models in Parkinson's disease. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2020;199:173060. DOI: 10.1016/j.pbb.2020.173060
9. Stavrovskaya A.V., Berezhnoy D.S., Voronkov D. N. et al. Classical model of 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonism in rats is characterized by unilateral lesion of brain mesolimbic system. *Neurochem. J.* 2020;14(3):303–309. DOI: 10.1134/S1819712420030101
10. Kim T.W., Koo S.Y., Studer L. Pluripotent stem cell therapies for Parkinson disease: present challenges and future opportunities. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020;8:729. DOI: 10.3389/fcell.2020.00729
11. Lebedeva O.S., Lagarkova M.A. Pluripotent stem cells for modelling and cell therapy of Parkinson's disease. *Biochemistry (Moscow)*. 2018;83(9):1046–1056. DOI: 10.1134/S0006297918090067
12. Voronkov D.N., Stavrovskaya A.V., Guschina A.S. et al. Morphological characterization of astrocytes in a xenograft of human iPSC-derived neural precursor cells. *Acta Naturae*. 2022;14(3):100–108. DOI: 10.32607/actanaturae.11710
13. Воронков Д.Н., Ставровская А.В., Лебедева О.С. и др. Морфологические изменения нейрональных предшественников, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека и трансплантированных в стриатум крыс с моделью болезни Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(2):43–50. Voronkov D.N., Stavrovskaya A.V., Lebedeva O.S. et al. Morphological changes in neural progenitors derived from human induced pluripotent stem cells and transplanted into the striatum of a Parkinson's disease rat model. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(2):43–50. DOI: 10.54101/ACEN.2023.2.6
14. Lefaucheur J.-P., Antal A., Ayache S.S. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin. Neurophysiol.* 2017;128(1):56–92. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087
15. Broeder S., Nackaerts E., Heremans E. et al. Transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease: neurophysiological mechanisms and behavioral effects. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015;57:105–117. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.08.010
16. Ni R., Yuan Y., Yang L. et al. Novel non-invasive transcranial electrical stimulation for Parkinson's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2022;14:880897. DOI: 10.3389/fnagi.2022.880897
17. Paxinos G., Watson Ch. The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego; 2006.
18. Holmqvist S., Lehtonen Š., Chumarina M. et al. Creation of a library of induced pluripotent stem cells from Parkinsonian patients. *NPJ Parkinsons Dis.* 2016;2:16009. DOI: 10.1038/nnpjparkd.2016.9
19. Matsumoto H., Ugawa Y. Adverse events of tDCS and tACS: a review. *Clin. Neurophysiol. Pract.* 2016;2:19–25. DOI: 10.1016/j.cnp.2016.12.003
20. Болотова В.Ц., Крауз В.А., Шустов Е.Б. Биологическая модель экспериментального невроза у лабораторных животных. *Биомедицина*. 2015;(1):66–80.
21. Bolotova V.Ts., Krauz V.A., Shustov E.B. Biological model of experimental neurosis in laboratory animals. *Biomedicine*. 2015;(1):66–80.
22. Sweis B.M., Bachour S.P., Brekke J.A. et al. A modified beam-walking apparatus for assessment of anxiety in a rodent model of blast traumatic brain injury. *Behav. Brain Res.* 2016;296:149–156. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.09.015
23. Bjorklund A., Stenevi U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res.* 1979;177(3):555–560. DOI: 10.1016/0006-8993(79)90472-4
24. Freed C.R., Greene P.E., Breeze R.E. et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(10):710–719. DOI: 10.1056/NEJM200103083441002
25. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663–676. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024
26. Иллариошкин С.Н., Хаспеков Л.Г., Гривенников И.А. Моделирование болезни Паркинсона с использованием индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. М.; 2016.
27. Illarionov S.N., Khaspekov L.G., Grivennikov I.A. Modeling of Parkinson's disease using induced pluripotent stem cells. Moscow; 2016.
28. Ставровская А.В., Новосадова Е.В., Ольшанский А.С. и др. Влияние геномного редактирования клеток на результаты нейротрансплантации при экспериментальном паркинсонизме. *Современные технологии в медицине*. 2017;9(4):7–14.
29. Stavrovskaya A.V., Novosadova E.V., Olshansky A.S. et al. Effect of cell genome editing on the outcome of neurotransplantation in experimental parkinsonism. *Modern Technologies in Medicine*. 2017;9(4):7–14. DOI: 10.17691/stm2017.9.4.01
30. Pellicciari M.C., Miniussi C. Transcranial direct current stimulation in neurodegenerative disorders. *J. ECT*. 2018;34(3):193–202. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000539
31. Salehinejad M.A., Ghanavati E. Complexity of cathodal tDCS: relevance of stimulation repetition, interval, and intensity. *J. Physiol.* 2020;598(6):1127–1129. DOI: 10.1113/JP279409
32. Pedron S., Beverley J., Haffen E. et al. Transcranial direct current stimulation produces long-lasting attenuation of cocaine-induced behavioral responses and gene regulation in corticostriatal circuits. *Addict. Biol.* 2017;22(5):1267–1278. DOI: 10.1111/adb.12415
33. Jackson M.P., Rahman A., Lafon B. et al. Animal models of transcranial direct current stimulation: methods and mechanisms. *Clin. Neurophysiol.* 2016;127(11):3425–3454. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.08.016
34. Liebetanz D., Koch R., Mayenfels S. et al. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Clin. Neurophysiol.* 2009;120(6):1161–1167. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.01.022
35. Feng X.J., Huang Y.T., Huang Y.Z. et al. Early transcranial direct current stimulation treatment exerts neuroprotective effects on 6-OHDA-induced Parkinsonism in rats. *Brain Stimul.* 2020;13(3):655–663. DOI: 10.1016/j.brs.2020.02.002
36. Monai H., Hirase H. Astrocytes as a target of transcranial direct current stimulation (tDCS) to treat depression. *Neurosci. Res.* 2018;126:15–21. DOI: 10.1016/j.neures.2017.08.012
37. Yamada Y., Sumiyoshi T. Neurobiological mechanisms of transcranial direct current stimulation for psychiatric disorders; neurophysiological, chemical, and anatomical considerations. *Front. Hum. Neurosci.* 2021;15:631838. DOI: 10.3389/fnhum.2021.631838
38. Ethridge V.T., Gargas N.M., Sonner M.J. et al. Effects of transcranial direct current stimulation on brain cytokine levels in rats. *Front. Neurosci.* 2022;16:1069484. DOI: 10.3389/fnins.2022.1069484
39. Yu T.H., Wu Y.J., Chien M.E. et al. Transcranial direct current stimulation induces hippocampal metaplasticity mediated by brain-derived neurotrophic factor. *Neuropharmacology*. 2019;144:358–367. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.11.012
40. Pedron S., Dumontoy S., Dimauro J. et al. Open-tES: an open-source stimulator for transcranial electrical stimulation designed for rodent research. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236061. DOI: 10.1371/journal.pone.0236061
41. Иллариошкин С.Н. Нейротрансплантация: настало ли время? *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(5C):16–24.
42. Illarionov S.N. Neurotransplantation: has the time come? *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018;12(5S):16–24. DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.2

Информация об авторах

Ставровская Алла Вадимовна – в. н. с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы и нейрофармакологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8689-0934>

Воронков Дмитрий Николаевич – с. н. с. лаб. нейроморфологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5222-5322>

Потапов Иван Александрович – м. н. с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы и нейрофармакологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7471-3738>

Титов Даниил Сергеевич – аспирант МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3290-0367>

Ольшанский Артём Сергеевич – с. н. с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы и нейрофармакологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5696-8032>

Павлова Анастасия Кирилловна – лаборант-исследователь лаб. экспериментальной патологии нервной системы и нейрофармакологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-5653-5524>

Лебедева Ольга Сергеевна – с. н. с. лаб. клеточной биологии ФКНЦ физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0767-5265>

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

Вклад авторов: *Ставровская А.В.* – создание концепции исследования, анализ данных, проведение исследования, руководство научно-исследовательской работой; *Воронков Д.Н.* – создание концепции исследования, анализ данных, проведение исследования; *Потапов И.А.* – создание концепции исследования, курирование данных; *Титов Д.С.* – разработка методологии, создание моделей, курирование данных; *Ольшанский А.С.* – проведение исследования; *Павлова А.К.* – проведение исследования, анализ данных; *Лебедева О.С.* – создание концепции исследования, разработка методологии; *Иллариошкин С.Н.* – руководство научно-исследовательской работой.

Information about the authors

Alla V. Stavrovskaya – leading researcher, Head, Laboratory of experimental pathology of the nervous system and neuropharmacology, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8689-0934>

Dmitry N. Voronkov – senior researcher, Laboratory of neuromorphology, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5222-5322>

Ivan A. Potapov – junior researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system and neuropharmacology, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7471-3738>

Daniil S. Titov – postgraduate student, Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3290-0367>

Artem S. Olshansky – senior researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system and neuropharmacology, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5696-8032>

Anastasiia K. Pavlova – laboratory research assistant, Laboratory of experimental pathology of the nervous system and neuropharmacology, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-5653-5524>

Olga S. Lebedeva – senior researcher, Laboratory of cell biology, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical & Chemical Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0767-5265>

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

Authors' contribution: *Alla V. Stavrovskaya* – conceptualization, data analysis, conducting research, supervision; *Dmitry N. Voronkov* – conceptualization, data analysis, conducting research; *Ivan A. Potapov* – conceptualization, data curation; *Daniil S. Titov* – methodology, model creation, data curation; *Artem S. Olshansky* – conducting research; *Anastasiia K. Pavlova* – conducting research, data analysis; *Olga S. Lebedeva* – conceptualization, methodology; *Sergey N. Illarioshkin* – supervision.



Генетические аспекты ишемического инсульта: последние достижения и направления исследований

Praveen Kumar Chandra Sekar, Ramakrishnan Veerabathiran

Больница и научно-исследовательский институт Четтинада, Научно-образовательная академия Четтинада, Келамбаккэм, Тамилнад, Индия

Аннотация

Цель данного нарративного обзора – описать многофакторность ишемического инсульта (ИИ) и генетические факторы его развития, подчеркнуть роль генетики в ранней диагностике и профилактике ИИ, а также осветить комплексное влияние на распространённость инсульта в разных странах.

Проведён обзор исследований и последних данных для всестороннего освещения причин, механизмов и генетических аспектов развития ИИ. В статье обобщаются и обсуждаются роль специфических генов в развитии моногенных заболеваний, связанных с ИИ, последствия полигенных заболеваний, последние достижения генетических исследований и методы ранней диагностики ИИ.

На развитие ИИ влияют генетические факторы, сопутствующие заболевания и образ жизни. Специфические гены (*NOTCH3*, *HTRA1*, *COL3A1*) и гены митохондриальной ДНК задействованы в моногенных заболеваниях, связанных с ИИ и поражающих преимущественно молодых людей. Полигенные заболевания, изученные посредством полногеномного поиска ассоциаций и секвенирования, играют важную роль в предрасположенности к развитию ИИ. Генетические исследования становятся эффективными инструментами прогнозирования рисков, влияя на клиническую практику и потенциальные терапевтические вмешательства. Такие методы ранней диагностики, как специализированные модальности нейровизуализации и исследование биомаркеров крови, играют ключевую роль в улучшении исходов ИИ.

Заключение. ИИ – комплексное заболевание, несущее значительное глобальное бремя. Понимание генетических факторов, влияющих на его развитие, поможет улучшить раннюю диагностику и эффективно внедрить профилактические меры. Несмотря на то что генетические исследования и инновационные методы диагностики вселяют надежду, коррекция образа жизни и лечение основных заболеваний сохраняют своё первостепенное значение в снижении частоты и тяжести ИИ. Непрерывная исследовательская деятельность и технологические достижения – ключ к разработке индивидуальных подходов к лечению и улучшению глобальных стратегий здравоохранения.

Ключевые слова: ишемический инсульт; генетика; лечение; сигнальные пути; патофизиология

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Научно-образовательной академии Четтинада за постоянную поддержку и мотивацию.

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

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 603103, India, Tamil Nadu, Kelambakkam, Chettinad Academy of Research and Education. E-mail: rkgenes@gmail.com. Veerabathiran R.

Для цитирования: Sekar P.K.Ch., Veerabathiran R. Генетические аспекты ишемического инсульта: последние достижения и направления развития. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(4):55–67.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1064>

Поступила 24.11.2023 / Принята в печать 16.04.2024 / Опубликовано 25.12.2024

A Genetic Perspective on Ischemic Stroke: Recent Advances and Future Directions

Praveen Kumar Chandra Sekar, Ramakrishnan Veerabathiran

Chettinad Hospital and Research Institute, Chettinad Academy of Research and Education, Kelambakkam, Tamil Nadu, India

Abstract

Objective. This narrative review aimed to explore the multifaceted nature of ischemic stroke (IS) and its underlying genetic factors, emphasize the role of genetics in early detection and prevention, and acknowledge the complex influences on stroke prevalence across various countries.

Methods. An extensive overview of the causes, mechanisms, and genetics of IS was conducted by reviewing several studies and recent findings. The role of specific genes in monogenic stroke disorders, implications of polygenic influences, recent advances in genetic evaluation, and methods for early IS detection were synthesized and discussed.

Results. IS was influenced by genetics, underlying medical conditions, and lifestyle. Specific genes, including NOTCH3, HTRA1, COL3A1, and mtDNA, are involved in monogenic stroke syndromes and predominantly affect younger populations. Polygenic disorders, studied using genome-wide association study and sequencing techniques, play a prominent role in susceptibility to IS. Genetic evaluation has become instrumental in risk prediction, influencing clinical practices and potential therapeutic interventions. Early detection methods, such as enhanced imaging techniques and blood biomarkers, are crucial for managing IS outcomes.

Conclusion. Ischemic stroke is a complex disorder with a significant global impact. Understanding its genetic basis promises to improve early detection and effectively establish preventative measures. Although genetic evaluation and innovative detection techniques offer promise, focusing on lifestyle modifications and managing underlying health conditions remains paramount for reducing the incidence and severity of IS. Continuous research and technological advancements are essential for developing personalized medical approaches and improving global healthcare strategies.

Keywords: ischemic stroke; genetics; therapeutic; pathways; pathophysiology

Acknowledgment. The authors thank the Chettinad Academy of Research Education for their constant support and encouragement.

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

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

For correspondence: 603103, India, Tamil Nadu, Kelambakkam, Chettinad Academy of Research and Education.

E-mail: rkgenes@gmail.com. Veerabathiran R.

For citation: Sekar P.K.Ch., Veerabathiran R. A genetic perspective on ischemic stroke: recent advances and future directions. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(4):55–67.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1064>

Received 24.11.2023 / Accepted 16.04.2024 / Published 25.12.2024

Введение

Инсульт – многофакторное заболевание, развитию которого способствуют образ жизни (например, курение), сопутствующие заболевания (дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет и др.), а также генетические факторы [1]. Наиболее распространённый вид инсульта – ишемический инсульт (ИИ), возникающий при нарушении кровоснабжения головного мозга, чаще всего из-за образования тромбов. ИИ занимает 2-е место в структуре смертности и инвалидности и вносит существенный вклад в глобальное бремя заболеваний [2]. В частности, экономически уязвимые страны, включая Индию, несут тяжёлое бремя ИИ [3]. Инсульт остаётся значительной причиной заболеваемости и смертности в мире, ежегодно унося из жизни 1,5 млн человек, причём только в Китае регистрируется 2,5 млн новых случаев ИИ в год [4]. Среди них превалирует ИИ, на который приходится 62,4% всех случаев инсульта.

Важной причиной ИИ является формирование артериальных бляшек, приводящее к таким серьёзным осложнениям, как инфаркт миокарда и инсульт. При этом генетические факторы часто упускают из виду, хотя они жизненно важны для развития человека, особенно в контексте инсульта, развивающегося в молодом возрасте [5]. Специфические мутации, подчиняющиеся правилам менделевского наследования, вызывают моногенные заболевания, которые часто связывают с особыми и редкими подтипами ИИ [6]. Выделяют несколько подтипов ИИ: лакунарный, кардиоэмболический, атеротромботический и др. [7]. Наследственная предрасположенность играет наиболее важную роль в развитии атеротромботического (приблизительно 40% случаев) и кардиоэмболического (33% случаев) ИИ, тогда как лакунарный ИИ всего в 16% случаев является наследственным [8, 9]. Генетические факторы чаще вносят существенный вклад в развитие заболеваний мелких и крупных сосудов, чем кардиоэмболического ИИ.

Распространённость моногенных заболеваний, связанных с инсультом, составляет примерно 1%. Такие заболевания преимущественно встречаются у молодых людей. Однако точность этих данных вызывает сомнения. Развитие некоторых моногенных заболеваний связано со специфическими генами, такими как *NOTCH3*, *HTRA1*, *COL3A1* и *TREX1*, гены митохондриальной ДНК (*mtДНК*), а также интерлейкины (IL): фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IL-1 β и IL-6. Все они могут способствовать возникновению ИИ. По мере развития исследований в области генетики инсульта растёт интерес к изучению полигенных заболеваний, ответственных приблизительно за 38% случаев ИИ [10]. Ранее проведённые исследования предоставили ценные данные, однако в настоящее время работы направлены на выявление современных факторов риска и генетических маркеров, с помощью которых возможно выявить риск инсульта на ранних этапах и применить профилактические стратегии.

При рассмотрении стандартизированных по возрасту показателей смертности от ИИ за 2020–2030 гг. становится очевидно, что смертность возросла в таких странах, как ЮАР (+2,64%), Кипр (+4,16%), Китай (+2,19%), Португалия (+7,18%), Эфиопия (+1,83%), Монголия (+2,38%), Эквадор (+5,43%), Кабо-Верде (+8,17%) и Маврикий (+10,90%), тогда как на Коморских Островах она снизилась на 9% [11]. Эти тенденции подчёркивают сложную взаимосвязь факторов (изменение образа жизни, разрыв в социально-экономическом статусе, доступность медицинской помощи, демографические сдвиги) и их вклад в распространённость ИИ в разных регионах.

Цель данного нарративного обзора – описать многофакторность ИИ и генетические факторы его развития, подчеркнуть роль генетики в ранней диагностике и профилактике ИИ, а также осветить комплексное влияние на распространённость инсульта в различных странах.

Причины и механизмы развития ИИ

Тромботический ИИ – распространённый подтип инсульта, возникающий в результате закупорки артерии головного мозга. Окклюзия может быть вызвана тромбом или эмболом [12]. Важной причиной развития тромботического ИИ является атеросклероз, характеризующийся формированием бляшки на стенках артерий, в месте разрыва которой образуется тромб [13].

Эмболический ИИ, в свою очередь, возникает в результате образования тромба или другого субстрата (эмбола), обычно в полости сердца или магистральных артериях. Эмболы могут циркулировать в крови и в конечном счёте попасть в головной мозг, блокируя кровоток в небольшом сосуде и вызывая эмболический ИИ. Частыми источниками эмболов являются сгустки крови, сформировавшиеся в полости сердца и связанные с фибрилляцией предсердий или отрывом частей бляшки от крупных артерий [14].

При ИИ активные формы кислорода (АФК) вызывают повреждение головного мозга, истощая запасы аденозинтрифосфата и нарушая энергетический обмен [15].

Это происходит за счёт ряда биохимических реакций, приводящих к гибели нейронов, дезинтеграции клеточных мембран и дисбалансу ионов, что вызывает деполаризацию клеток и высвобождение глутамата. Описанные реакции обусловлены нарушением уровней Ca^{2+} , K^+ и Na^+ [16]. Избыток глутамата активирует рецепторы N-метил-D-аспартата, что может приводить к гибели клеток и вызывать повреждение центральной нервной системы. Это может способствовать высвобождению ещё большего количества глутамата, что приводит к эксайтотоксичности и активирует сигнальный путь гибели клеток посредством оксидативного и нитрозативного стресса, дисфункции митохондрий и повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В результате ишемии возникает каскад повреждений [17]. На рис. 1 представлен механизм развития ИИ.

Генетика ИИ

Необходимо отметить, что генетические факторы играют важную роль в развитии ИИ в молодом возрасте. С возникновением ИИ связаны несколько генов, включая *NOTCH3*, *HTRA1*, *COL3A1* и некоторые гены *mtДНК*. Наследственная форма инсульта – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) – связана с геном *NOTCH3*. Кроме того, ИИ ассоциирован с мутациями гена *HTRA1*; повышенный риск развития ИИ также связан с полиморфизмами TNF- α и числом tandemных повторов в гене антагониста рецептора IL-1. Есть также свидетельства генетической предрасположенности к ИИ вследствие поражения малых сосудов. Множество средовых и генетических факторов участвуют в развитии ИИ. Однако конкретные генетические механизмы, лежащие в основе ИИ и его подтипов, остаются неизученными.

Моногенные заболевания

Моногенные, или менделевские заболевания – это класс генетических заболеваний, вызванных мутациями в одном гене. В таком случае часто наследуется мутантная или дефектная копия определённого гена от одного или обоих родителей.

NOTCH3

Ген *NOTCH3*, расположенный на 19-й хромосоме, имеет 33 экзона и кодирует одноимённый белок, состоящий из 2321 аминокислоты. Среди моногенных заболеваний самой частой причиной развития ИИ является аутосомно-доминантный синдром CADASIL, вызванный мутациями гена *NOTCH3* [18]. В стенках мелких сосудов головного мозга накапливается белок NOTCH3, приводя к их сужению и повышению жёсткости, что сопровождается повышением риска развития инсульта. CADASIL диагностируется посредством молекулярно-генетического исследования или биопсии кожи с иммуногистохимией и электронной микроскопией, по результатам которых выявляют типичные признаки синдрома [19].

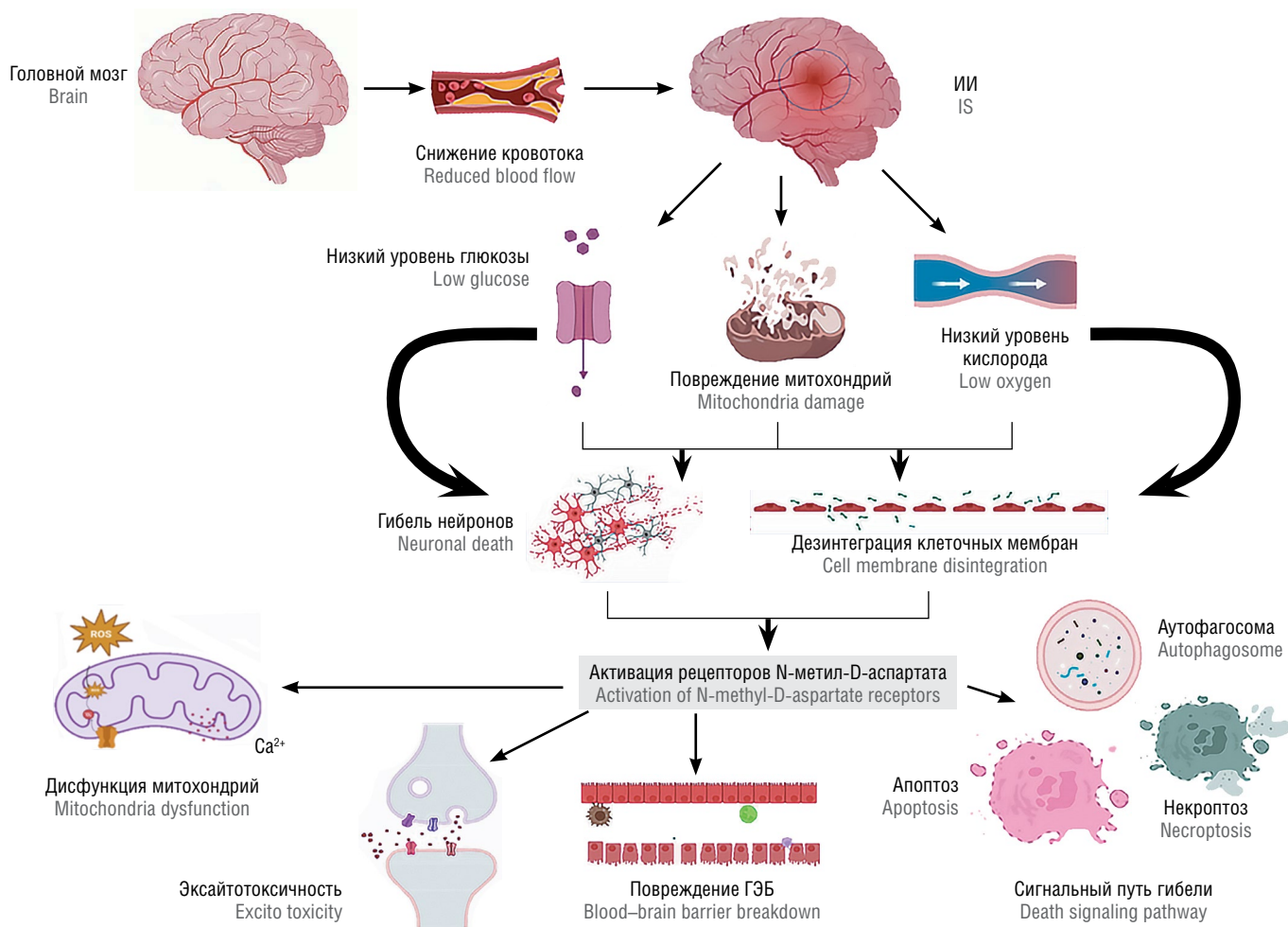


Рис. 1. Механизм развития ИИ.

Fig. 1. Mechanism of IS.

Белок NOTCH3 представляет собой трансмембранный белок, однократно пронизывающий мембрану. Его экспрессирует большинство гладкомышечных клеток сосудов. Белок NOTCH3 имеет внеклеточный (NOTCH3ECD) и внутриклеточный домены. При связывании специфического лиганда (Jagged или Delta) с NOTCH3ECD белок проходит 3 стадии расщепления. В конечном счёте внутриклеточный домен попадает в ядро, где функционирует как транскрипционный фактор. Мутации NOTCH3 при синдроме CADASIL, поражающем головной мозг и сосуды, могут привести к тому, что число остатков цистеина в мутантных белках EGF β будет нечётным (5 или 7), что может существенно повлиять на функционирование белка и вызывать симптомы заболевания. Возможно, существует проблема с образованием дисульфидных мостиков в EGF β , что может привести к нарушению фолдинга белка. Кроме того, оно может быть связано с повышенной мультимеризацией NOTCH3 с цистеином. А.Р. Рап и соавт. в период с сентября 2018 г. по апрель 2020 г. выявили 914 пациентов (медиана возраста – 60 лет) с CADASIL, у 65,2% из которых развился ИИ. Более подробное изучение этих данных необходимо для углубления понимания механизмов ИИ и его возможных последствий [20].

HTRA1

Ген HTRA1 (*high-temperature requirement a serine peptidase 1*), расположенный в локусе 10q26, содержит 9 экзонов и кодирует сериновую протеазу HTRA1, состоящую из 480 аминокислот. Церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (cerebral autosomal recessive artery disease with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL) – редкое наследственное заболевание в общей популяции, которое преимущественно поражает головной мозг и сосуды. Пациенты с CARASIL обычно испытывают трудности при ходьбе, а также сталкиваются с ранней деменцией, выпадением волос и болью в пояснице. Помимо вышеупомянутых симптомов, могут возникать нарушения зрения, мышечная слабость и недержание мочи. Синдром CARASIL описан в 3 случаях: мутация гена HTRA1, мутации p.Arg302end и p.Ala252Thr у братьев или сестёр [21, 22]. Сериновая протеаза необходима для нескольких функций клеток, в том числе для активации сигнального пути трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) [23]. Считается, что развитие CARASIL связано с нарушением сигнального пути TGF- β . Согласно данным

исследований, при возникновении мутаций у пациентов с CARASIL часто наблюдается дисфункция *HTRA1*.

Белок, связывающий латентный TGF-β1 (LTBP-1), – матриклеточный фактор, играющий значительную роль в биоактивации TGF-β и выступающий физиологическим субстратом для *HTRA1*. Данное открытие может иметь важное значение для понимания этого сложного биологического процесса [24]. Блокирование пути TGF-β является необходимым условием развития CARASIL. Более того, LTBP-1 оказался ключевым белком в данном пути. В настоящее время эффективное лечение CARASIL отсутствует. Терапия направлена на уменьшение выраженности симптомов и улучшение качества жизни пациентов. Пациенты с синдромом CARASIL в семейном анамнезе должны пройти генетическую консультацию перед планированием беременности [25].

COL3A1

Ген *COL3A1*, расположенный в локусе 2q32.2, содержит 51 экзон и кодирует белок про-альфа1 цепи коллагена III типа, состоящий из 1466 аминокислот. Сосудистый тип синдрома Элерса–Данло (СЭД), или СЭД IV типа, вызван мутацией *COL3A1*. При СЭД IV типа часто отмечаются характерные черты лица и преждевременное старение конечностей (акрогерия), вследствие чего у пациентов могут возникать разрывы сосудов, перфорации желудочно-кишечного тракта и разрывы матки во время беременности. Данное заболевание обусловлено генетической мутацией, влияющей на синтез коллагена III, который является жизненно важным белком, регулирующим поведение и функционирование клеток посредством связывания с интегрированными рецепторами на поверхности клеток. Кроме того, он обеспечивает структурную поддержку тканей и играет ключевую роль в ангиогенезе, дифференциации клеток и заживлении ран. Коллаген III необходим для поддержания здоровой функции клеток и оптимальных физиологических процессов. Гетерозиготные мутации гена *COL3A1* вызывают СЭД IV типа, приводя к нарушениям со стороны соединительной ткани, а именно кожи, сосудов и внутренних органов, в результате чего может возникнуть слабость. Про1(III) домен тройной спирали часто оказывается изменённым вследствие замены остатков глицина традиционными триплетными повторами.

Ещё одной типичной мутацией является пропуск экзона внутри рамки считывания, возникающий приблизительно в 25% случаев из-за изменений сайта сплайсинга. В редких случаях могут возникать инсерции или небольшие делеции внутри рамки считывания. Проколлаген III – гомотримерный белок, синтезируемый из обычных и мутантных цепей I(III), вследствие чего у около 88% гомотримеров были обнаружены 1, 2 или 3 мутантные цепи. Выявлены 13 различных подтипов СЭД и мутации 20 генов. Это указывает на генетическую сложность данного заболевания и необходимость дальнейших исследований с целью понимания и лечения каждого подтипа [26]. Несмотря на отсутствие эффективного лечения СЭД IV типа, регулярный мониторинг и лечение симптомов могут принести пользу пациентам.

TREX1

Ген *TREX1* (*three prime repair exonuclease 1*), расположенный на хромосоме 3.48, состоит из 3 экзонов, кодирующих одноименный белок из 314 аминокислот. Ретинопатия с церебральной лейкодистрофией (*retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy, RVCL*) – аутосомно-доминантное наследственное заболевание мелких сосудов, поражающее сетчатку и центральную нервную систему [27]. При этом редком наследственном сосудистом заболевании поражается кора головного мозга. Синдром RVCL объединяет три значимых заболевания: наследственную сосудистую ретинопатию, цереброретинопатическое сосудистое заболевание и наследственную эндотелиопатию с ретинопатией, нефропатией и инсультом [28]. Вследствие гетерозиготных мутаций со сдвигом рамки считывания, которые затрагивают С-конец гена *TREX1*, кодирующего 3'-5'-экзонуклеазу, развиваются почечная недостаточность, сосудистая ретинопатия и очаговые неврологические симптомы, в том числе ишемические события, когнитивные нарушения и др. Мутации гена *TREX1* вызывают RVCL-S – синдром RVCL с системными проявлениями [29].

Дисфункция гена приводит к выработке усечённой формы *TREX1*. При RVCL-S из-за мутантной копии гена *TREX1* поражается белок *TREX1*, который обычно локализуется внутри клеточной эндоплазматической ретикулы (ЭПР) – сети мембран, играющей решающую роль в синтезе и высвобождении белка, причем мутации возникают в последней четверти гена. Эта область кодирует часть белка, необходимую для его удержания в компартменте ЭПР. В результате мутации белок может не попасть в ЭПР, что приводит к его неверной локализации в клетке, что в свою очередь вызывает поражение эндотелия сосудов, а также неизвестным образом нарушает функционирование головного мозга и глаз. Большинство пациентов наследуют RVCL-S от больного родителя по аутосомно-доминантному типу; возможно также развитие мутации *de novo*. Дебют и степень тяжести заболевания могут значительно различаться даже среди членов одной семьи. Вероятность передачи патогенного варианта гена *TREX1* от пациента с RVCL-S своему потомству составляет 50% [30].

Мужчины и женщины одинаково уязвимы перед RVCL-S, особенно в среднем возрасте (35–50 лет). Часто первыми признаками заболевания являются нарушения зрения: плавающие помутнения или скотомы. Случаи RVCL-S выявляют в различных странах: Испании, Турции, Великобритании, США, Австралии, Японии, Нидерландах, Китае, Франции, Германии, Италии, Мексике, Швейцарии, Тайване и др. [31].

mtДНК

Митохондриальная энцефаломиопатия с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS*) относится к митохондриальным заболеваниям – гетерогенной группе состояний, которые возникают в результате мутаций генов белков, отвечающих за нормальное функционирование митохондрий. Клиническая

картина, биохимические характеристики, диагностика и лечение этих заболеваний значительно варьируют [32]. Наиболее распространённые митохондриальные заболевания (например, MELAS) вызваны мутациями в мтДНК. Эти заболевания не всегда представляют собой истинные ИИ, но могут возникать вследствие митохондриальной цитопатии, митохондриальной ангиопатии или их сочетания. мтДНК человека состоит из 2 нитей ДНК и содержит 37 генов, кодирующих 13 белков, субъединиц окислительного фосфорилирования, и множество других молекул. мтДНК играют ключевую роль в клеточном дыхании и производстве энергии [33]. MELAS характеризуется разнообразными проявлениями (периодические головные боли, инсультподобные эпизоды, низкий рост, лактатацидоз, рвота, эпилептические приступы и миопатия), которые обычно возникают до 40 лет и могут носить инвалидизирующий характер [34]. Частота мутаций в мтДНК во много раз превосходит таковую в ядерной ДНК, поэтому со временем мтДНК более подвержена изменениям в генетическом коде. Эта информация имеет важное значение для генетических и эволюционных исследований. Различия в частоте мутаций пока не до конца ясно, но исследователи предполагают, что в митохондриях отсутствуют такие же эффективные механизмы репарации ДНК, как в ядре.

Широко известно, что повреждение АФК – основной фактор мутагенеза мтДНК. Продолжающиеся мутации усиливают дисфункцию митохондрий и продукцию АФК, поддерживая порочный круг [35]. Кроме того, из-за отсутствия защиты со стороны гистонов мтДНК восприимчива к химическому повреждению. Более того, самой частой причиной наследственных митохондриальных заболеваний являются мутации полимераз [36]. При синдроме MELAS, возникающем в результате мутаций в компонентах окислительного фосфорилирования, нарушается синтез аденозинтрифосфата и увеличивается продукция АФК. Мутации в мтДНК могут иметь серьёзные последствия для функционирования клеток и приводить к снижению количества транспортных РНК и белков, участвующих в окислительном фосфорилировании, вследствие чего может снижаться выработка аденозинтрифосфата, а образование АФК может повышаться, вызывая оксидантный стресс. В результате возникают апоптоз, повреждение тканей и мутации в мтДНК. Дисфункция митохондрий также может нарушать метаболизм ионов кальция (Ca^{2+}), способствуя набуханию и гибели клеток. Таким образом, необходимо понимать механизмы, лежащие в основе мутаций в мтДНК, и их воздействие на здоровье клеток [37].

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ), или болезнь Ослера–Вебера–Рандю – редкое аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся рецидивирующими кровотечениями и множественными телеангиэктазиями по всему телу. Она может поражать руки, пальцы, конъюнктиву, туловище и желудочно-кишечный тракт и бессимптомно протекать вплоть до старшего возраста: у около 90% пациентов симптомы проявляются к 40 годам [38]. Пациенты с НГТ и их родственники могут

пройти генетическое исследование на наличие соответствующих мутаций генов *ALK-1* и *ENG* в хромосоме 9 [39]. Оба гена кодируют рецепторы суперсемейства TGF- β , необходимые для нормального ангиогенеза. Широко известно, что наиболее часто с заболеванием связаны гены *ALK-1* (НГТ 2-го типа) и *ENG* (НГТ 1-го типа). Связь других генов с НГТ наблюдается намного реже [40]. Рецепторы TGF- β III и I типа – *ALK-1* и эндоглин встречаются только в эндотелиальных клетках сосудов. Эндоглин обеспечивает фосфорилирование рецепторов TGF- β I типа, в частности *ALK-5* и *ALK-1*, а TGF связывается с рецепторами TGF- β II типа в эндотелиальных клетках. Эндоглин и *ALK-1* напрямую связываются с BMP-9 и BMP-10, а их взаимодействие с рецептором BMP II типа приводит к аберрации [41]. Фосфорилирование *ALK-5* и *ALK-1* активирует ингибирующие белки *Smad2/3* и *Smad1/5* соответственно. Активированные *Smad*-белки отделяются от рецептора TGF- β I типа, объединяются с *Smad4* и попадают в ядро для модуляции транскрипции специфических промоторов генов, связанных с ангиогенезом.

Гены, задействованные в механизмах развития ИИ

Гены интерлейкина

По данным исследований, провоспалительные цитокины играют важную роль в развитии атеросклероза. IL опосредуют связь между иммунными клетками и лейкоцитами. Они относятся к классу цитокинов, как и факторы роста гемопоэтических клеток, и имеют важное значение для передачи информации, активации и регуляции иммунных клеток, активации Т- и В-клеток, деления, дифференцировки и воспалительного ответа [42]. Некоторые значимые IL (*IL-6*, *IL-1 β* и *TNF- α*) ассоциируют с ИИ. На рис. 2 показано участие генов IL в развитии ИИ.

IL-1 β запускает различные биологические реакции организма в ответ на повреждение или инфекцию: лихорадку, сонливость, потерю аппетита, синтез острофазовых белков, вазодилатацию, адгезию, выработку хемокинов, повышение экспрессии молекул, прокоагулянтное состояние, создание и высвобождение факторов роста, матриксных металлопротеиназ и гемопоэз. *IL-1*, *IL-1a* и *IL-1b* содержат 2 молекулы. Комплекс генов *IL-1* (3 связанных гена: *IL1a*, *IL1b* и *IL-1b*) локализуется на хромосоме 14. В гене *IL-1* 5 аллелей: *IL-1RN1*, *IL-1RN2*, *IL-1RN3*, *IL-1RN4* и *IL-1RN5*. Из них генетическим фактором риска развития ИИ (заболевание, тесно связанное с ишемической болезнью сердца) считается *IL-1RN2*. Ещё одним генетическим фактором риска является полиморфизм. Снижение кровотока при ИИ может вызвать повреждение нейронов и воспаление. *IL-1 β* , мощный провоспалительный цитокин, активирует ферменты, расщепляющие арахидоновую кислоту и высвобождающие простагландины и лейкотриены, приводя к дисфункции ГЭБ. Эти соединения повышают проницаемость ГЭБ, вследствие чего возникает вазогенный отёк головного мозга, который может сопровождаться повышением внутричерепного давления и повреждением головного мозга. Они также вызывают цитотоксический отёк головного мозга в результате снижения концентраций кислорода и глюкозы после

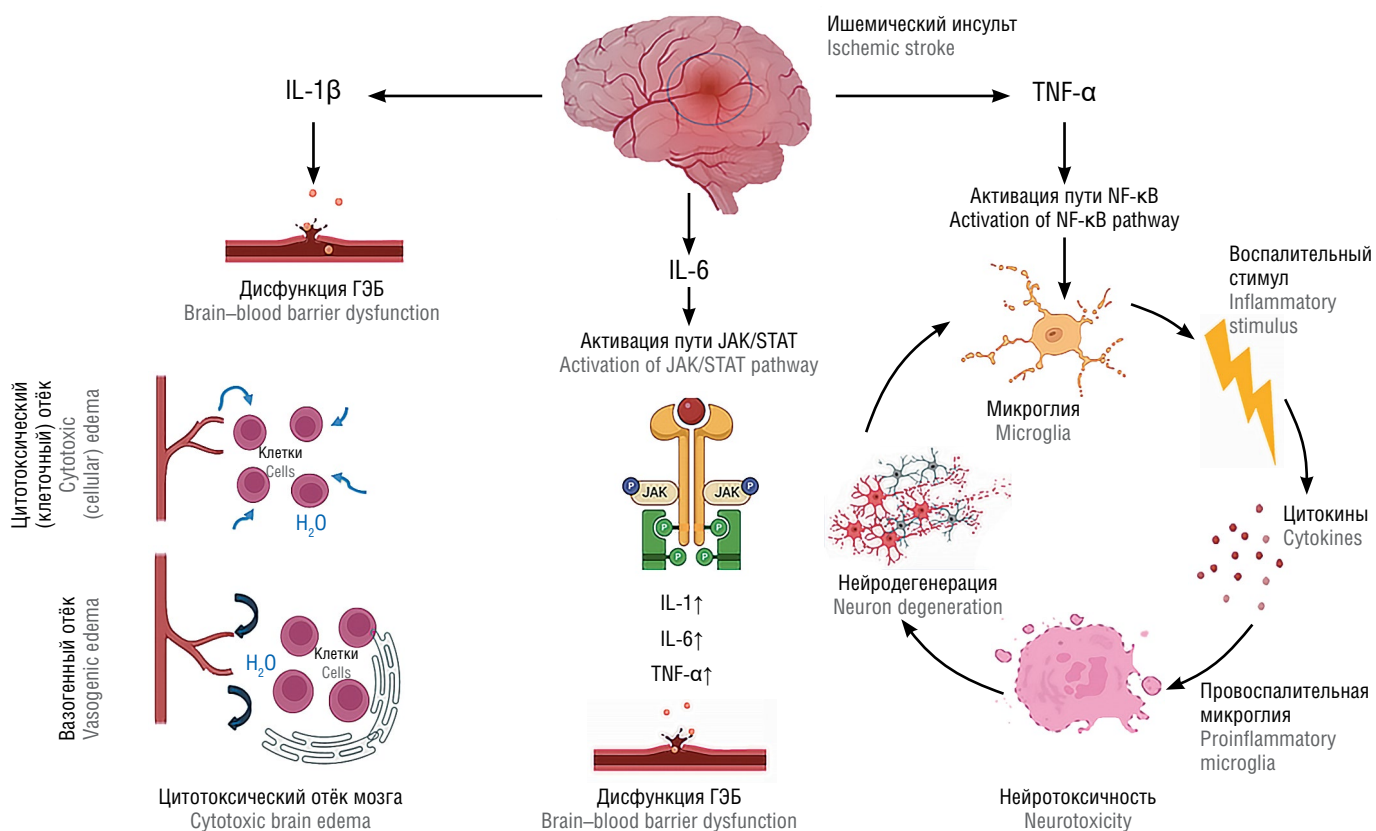


Рис. 2. Роль генов IL в развитии ИИ.
Fig. 2. Role of interleukin gene in IS.

инсульта [43]. Сочетание вазогенного и цитотоксического типов отёка может сопровождаться повышением внутричерепного давления и дислокацией головного мозга и вызывать повреждение ткани мозга. *IL-1β* индуцирует экспрессию адгезивных молекул на эндотелиальных клетках. Ишемия запускает воспалительную реакцию, вызывая миграцию иммунных клеток к поражённому участку [44].

Воспаление, вызванное *IL-6*, представляет собой механизм, который запускает различные типы реакций [45]. Существуют два механизма, с помощью которых *IL-6* опосредует клеточную коммуникацию: классический и трансигнальный [46]. Классическая сигнализация *IL-6* осуществляется за счёт связывания *IL-6* с трансмембранным рецептором *IL-6R*. В результате расщепления *IL-6R* образуется природная растворимая форма *sIL-6R*, которая может связываться с *IL-6*, обеспечивая передачу сигналов *IL-6* в клетках, которые не способны экспрессировать *IL-6R*. После связывания с *IL-6R* или *sIL-6R* *IL-6* индуцирует олигомеризацию *gp130*, инициируя сигнальный путь *JAK/STAT*. Множество цитокинов и факторов роста влияют на экспрессию генов посредством передачи сигналов через путь *JAK/STAT* от поверхности клетки к ядру. Связываясь с комплексом *IL-6/sIL-6R*, растворимый антагонист *gp130* эффективно подавляет активность *IL-6/sIL-6R*. Этот антагонист умеет различать трансигнализацию, при которой *IL-6* затрагивает клетки, не экспрессирующие *IL-6R*, и классическую сигнализацию при

участии мембранно-связанного *IL-6R*, блокируя только трансигнальный путь [47].

TNF-α вырабатывается макрофагами и участвует в различных физиологических функциях организма. Кодированный его ген расположен на хромосоме 6 в регионе III класса главного комплекса гистосовместимости. В зависимости от ситуации и активированных путей, *TNF-α* может оказывать как про-, так и противовоспалительное действие [48]. Что касается полиморфизмов гена *TNF-α*, в исследованиях преимущественно изучалась роль мутации *G308A* в этиологии ИИ. Мутации гена *TNF-α* в промоторной области могут влиять на транскрипционную активность гена [49]. Эта генетическая вариация повышает активность гена *TNF-α* и приводит к избыточной выработке *TNF-α* в организме.

Вследствие высокого уровня *TNF-α* в крови нарушается кровоснабжение головного мозга, возникают его повреждение и воспаление. В этом принимают участие клетки головного мозга – микроглия, а активированные астроциты высвобождают значительное количество *TNF-α*. Избыток *TNF-α* считается неблагоприятным явлением, поскольку влияет на трансмиссию и пластичность, таким образом способствуя развитию основных симптомов ИИ. *TNF-α* играет ключевую роль в процессах головного мозга. При связывании с рецепторами он активирует путь *NF-κB*, который может оказывать нейротоксичные и нейропротекторные эффекты. Вариация *G308A* в про-

моторной области гена *TNF* увеличивает продукцию *TNF* и способствует прогрессированию ИИ. Исходы активации сигнального пути *TNF-α* в головном мозге зависят от таких факторов, как стадия развития нейронов, тип вовлечённых клеток головного мозга и подтипы специфических рецепторов [50].

В табл. 1 представлены функции всех генов, связанных с ИИ.

Полигенное заболевание

На ИИ оказывают значительное влияние полигенные заболевания, возникающие в результате взаимодействия множества генов. В изучении ИИ важную роль играют различные методы секвенирования: секвенирование экзона, полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association study, GWAS), полноэкзомное секвенирование (whole-exome sequencing, WES) и полногеномное секвенирование (whole-genome sequencing, WGS). Секвенирование экзона используется для диагностики моногенных заболеваний с узнаваемыми клиническими проявлениями, например, инсультом. Исследователи значительно продвинулись в идентификации полигенных вариаций, ассоциированных с этими заболеваниями, при содействии GWAS [51]. Выявление связей между генетическими вариациями и сложными признаками или заболеваниями имеет неопределимое значение. GWAS незаменим для понимания генетических аспектов ИИ, связанного с полигенными заболеваниями.

D. Pfeiffer и соавт. установили корреляцию между наследственными факторами, выявленными посредством GWAS, и неблагоприятными исходами через 3 мес после ИИ [52]. Невзирая на то что моногенные заболевания причастны только к примерно 7% случаев ИИ, они характеризуются типичными клиническими проявлениями, включая инсульт. GWAS может содействовать в выявлении генетических компонентов заболеваний и их связи с инсультом [53]. Обнаружено множество генетических вариаций, влияющих на восприимчивость человека к заболеваниям и их характеристики. Тем не менее поиск механизмов того, как генетические вариации, особенно в некодирующих областях, воздействуют на развитие заболеваний и признаков, по-прежнему представляет собой существенную проблему [54].

Значительным открытием в области генетики ИИ было установление связи между областью 7q21 рядом с геном гистондеацетилазы 9 (*HDAC9*) (полиморфизм rs12524866) и атеротромботическим ИИ. Это стало большим прорывом, поскольку впервые была продемонстрирована связь генов с данным подтипом ИИ [55]. Впоследствии эту генетическую связь подтвердили по результатам исследований и на основании дополнительных данных пациентов из Европы, Америки и Австралии. Более того, благодаря продолжающимся исследованиям методом GWAS удалось выявить дополнительные генетические вариации, ассоциированные с атеротромботическим ИИ: в частности, вариации на хромосоме 6p21.1, а также гены *MMP12* (rs12122539) и *TSPAN2* (rs13107327) [45]. Также отмечена связь генетической вариации, расположенной

на хромосоме 14q13.3 вблизи *PTCSC3*, с атеротромботическим ИИ у народа хань в Китае [56]. Генетическую вариацию рядом с *ABCC1* (rs74475935) также связывают с ИИ у европейского и африканского населения [58] (табл. 2). Совокупно эти данные демонстрируют эффективность GWAS в выявлении сложных генетических компонентов, повышающих риск развития ИИ при полигенных заболеваниях.

WES и WGS – более эффективные и перспективные методы, их всё чаще применяют в рутинной диагностике. WES используют для обследования молодых пациентов с ИИ и наличием инсульта в семейном анамнезе, а WGS – для анализа семей, у которых инсульт, вероятнее всего, вызван моногенными заболеваниями [58]. Согласно недавней публикации, благодаря внедрению методов массового параллельного секвенирования (WES и WGS) растёт число обнаруженных ассоциаций генов с заболеваниями. Диагностическую значимость методов WES и WGS для пациентов с ИИ можно повысить посредством постоянного пересмотра данных, обновления генетических панелей и внесения последней подробной информации о фенотипе [59].

Наследственные заболевания, связанные с инсультом

Генетический синдром объединяет отдельные генетические заболевания или состояния с общими характеристиками вследствие аномалий или мутаций в одном или нескольких генах. Обычно синдромы поражают различные системы органов, вызывая физические и когнитивные нарушения, а также задержки в развитии. Синдромы могут быть унаследованы от родителей или возникнуть в результате спонтанной генетической мутации.

Семейные случаи болезни мойя-мойя

Болезнь мойя-мойя – редкое генетическое заболевание, поражающее сосуды головного мозга, в частности внутренние сонные артерии и их ветви, и проявляющееся транзиторными ишемическими атаками, инсультами и эпилептическими приступами. Иногда стенки хрупких коллатералей, сформировавшихся вследствие стенозирования артерий, могут выпячиваться (с образованием аневризм) или разрываться, что приводит к кровоизлиянию в мозг [60]. Болезнь мойя-мойя может поражать людей разных возрастов, а типы событий варьируют в зависимости от возраста. У детей заболевание приводит преимущественно к ишемии головного мозга, а у взрослых – и к ишемическим, и к геморрагическим событиям [61].

СЭД

СЭД объединяет группу наследственных нарушений соединительной ткани, поражающих различные системы органов, включая сосуды. Среди подтипов заболевания сосудистый тип СЭД примечателен тем, что ассоциирован с повышенным риском развития цереброваскулярных осложнений: инсульта и внутричерепных аневризм. В последние годы внимание исследователей привлекают неврологические аспекты СЭД (инсульт, цереброваскулярные заболевания и др.) [62]. Несмотря на то что при

Таблица 1. ИИ-ассоциированные гены, связанные с генетическими заболеваниями, и их функции

Table 1. IS-associated genes related to disorder and their function

Ген Gene	Название гена Gene name	Количество хромосом Chromosome number	Количество экзонов Number of exons	Аминокислота Amino acid	Роль Role	Заболевание Disorder	Мутация Mutation	Источник Source
<i>NOTCH3</i>	Notch receptor 3	19	2321	33	Рецептор для мембранно-связанных лигандов Receptor for membrane-bound ligands	CADASIL	Мутация <i>de novo</i> <i>De novo</i> mutation	[19]
<i>HTRA1</i>	HtrA serine peptidase 1	10	480	9	Стимулирование синовиальных клеток для увеличения продукции MMP1 и MMP3 Stimulate synovial cells to increase the production of MMP1 and MMP3	CARASIL	Гомозиготная мутация Homozygous mutation	[24]
<i>COL3A1</i>	Collagen type III alpha 1 chain	2	1466	51	Регулирование развития коры головного мозга Participates in the control of cortical development	СЭД EDS	Аутосомно-доминантные мутации Autosomal dominant mutations	[26]
<i>TREX1</i>	Three prime repair exonuclease 1	3	314	3	Подавление автономной активации аутоиммунитета в клетках Inhibits the autonomous triggering of autoimmunity within cells	RVCL Retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy	«Усечённые» мутации Truncating mutation	[31]
<i>IL-1β</i>	Interleukin-1β	2	7	269	Мощный провоспалительный цитокин Potent proinflammatory cytokine	Цитотоксический отёк мозга Cytotoxic brain edema	Хроническая делеция Chronic deletion	[43]
<i>IL-6</i>	Interleukin-6	7	5	212	Мощный индуктор острофазового ответа Potent inducer of the acute phase response	Дисфункция ГЭБ Blood-brain barrier dysfunction	Мутации с приобретением функции Gain-of-function mutations	[45]
<i>TNF-α</i>	Tumor necrosis factor-α	6	4	233	Стимулирование пролиферации клеток и индукция дифференциации клеток Stimulate cell proliferation and induce cell differentiation	Нейротоксичность Neurotoxicity	Мутация <i>G-A</i> <i>G-A</i> mutation	[48]

Таблица 2. ИИ

Table 2. IS

Ген Gene	Хромосома Chromosome	Полиморфизм Polymorphism	<i>p</i>	Отношение шансов (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)	Связь Association	Источник Source
<i>HDAC9</i>	7q21	rs12524866	1,47E-08	1,11 (1,08–1,14)	Атеротромботический ИИ Associated with LAA	[55]
<i>MMP12</i>	6p21.1	rs12122539	1,54E-08	1,09 (1,06–1,12)	Атеротромботический ИИ Associated with LAA	[45]
<i>TSPAN2</i>	6p21.1	rs13107327	8,75E-09	1,10 (1,07–1,12)	Атеротромботический ИИ Associated with LAA	[45]
<i>ABCC1</i>	16p13.11	rs74475935	3,01E-05	1,373 (1,182–1,594)	ИИ типа CG Associated with CG-type IS stroke	[56]
<i>PTSC3</i>	14q13.3	rs2415317	1,37E-05	1,394 (1,199–1,620)	Атеротромботический ИИ Associated with LAA	[57]

СЭД первичный молекулярный дефект обычно напрямую не затрагивает нервную систему, растёт интерес к неврологическим симптомам. СЭД также связывают с такими неврологическими проблемами, как скелетно-мышечная боль, утомляемость, головные боли, мышечная слабость и парестезии [62].

Метилмалоновая ацидемия

Метилмалоновая ацидемия – аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, обусловленное блокированием перехода связанной с коферментом А (КоА) формы метилмалоновой кислоты в сукцинил-КоА и нарушением метаболизма ряда аминокислот. Заболевание ассоциируется с повышенным риском развития ИИ, в частности с двусторонним поражением бледного шара [63]. Метилмалоновая ацидемия относится к врождённым наследственным нарушениям обмена веществ и обычно диагностируется в первые годы жизни¹.

Болезнь Фабри

Болезнь Фабри связана с повышенным риском развития ИИ, особенно у молодых пациентов, и представляет собой X-сцепленную лизосомальную болезнь накопления, которая вызвана мутацией, приводящей к недостаточности фермента α -галактозидазы А. Считается, что в результате прогрессирующего накопления глоботриаозилцерамида в эндотелии сосудов у пациентов с болезнью Фабри развивается васкулопатия и возникает риск развития ИИ. Около 1–5% случаев инсульта обусловлены болезнью Фабри, причём инсульт – первичное проявление нескольких наследственных заболеваний [64]. У мужчин с классическим фенотипом болезни наблюдают акропарестезии, пониженное потоотделение и мутовчатое помутнение роговицы (ранние симптомы в детстве), а также инсульт, гипертрофию левого желудочка или почечную

недостаточность (поздние осложнения в 30–50 лет). У некоторых гетерозиготных женщин симптоматика отсутствует, тогда как у других отмечают такие же проявления, как у мужчин. При естественном прогрессировании заболевания как у мужчин, так и у женщин с болезнью Фабри могут развиваться транзиторные ишемические атаки и инсульт, даже в юном возрасте [65].

Сосудистые заболевания, связанные с инсультом

Цереброваскулярные заболевания охватывают группу заболеваний, характеризующихся нарушением мозгового кровообращения и ассоциированных с фибрилляцией предсердий, АГ и сахарным диабетом. АГ и ИИ тесно связаны с повышенным риском развития когнитивных нарушений. У людей с АГ в 3,9 раза выше риск развития внутримозгового кровоизлияния, чем у людей с нормальным артериальным давлением, причём для субарахноидального кровоизлияния в результате разрыва аневризмы относительный риск выше в 2,8 раза [66]. Хроническая АГ оказывает неблагоприятное воздействие на сосуды и ткани головного мозга, приводя к атрофии, немым инфарктам, микрокровоизлияниям и поражениям белого вещества [67]. Этот физиологический механизм подтверждает взаимосвязь между АГ и когнитивными нарушениями. Сахарный диабет как независимый фактор риска развития атеротромботического ИИ встречается преимущественно у женщин и занимает 2-е место после АГ по степени влияния на риск развития инсульта. Это основной фактор риска развития заболеваний мелких сосудов головного мозга. Имеется значимая связь сахарного диабета и симптоматического рецидива лакунарного инфаркта головного мозга после первого эпизода [68, 69]. Фибрилляция и трепетание предсердий, часто ассоциируемые с кардиоэмболическим ИИ, – важные и контролируемые факторы риска. Кардиоэмболический ИИ считается самым тяжёлым подтипом ИИ [70]. Фибрилляция предсердий встречается примерно у 5% лиц старше 70 лет, а при отсутствии органического заболевания сердца риск развития ИИ у них выше в 3–4 раза [71].

¹ Синдром Нуна.

URL: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/noonan-syndrome>
(дата обращения: 20.11.2023).

Значимость генетического исследования

Генетические исследования влияют на множество аспектов ИИ: поиск новых лекарств, прогнозирование рисков и клиническую практику. У представителей различных народов были выявлены отдельные генетические области, связанные с ИИ, что дало важнейшую информацию для будущих биологических исследований этиологии ИИ и поиска потенциальных терапевтических мишеней. Считается, что у пациентов с болезнью Фабри васкулопатия и риск развития ИИ в основном связаны с прогрессирующим накоплением глоботриаозилцерамида в эндотелии сосудов. Болезнь Фабри является причиной примерно 1–5% случаев ИИ, а у некоторых наследственных заболеваний ИИ является основным проявлением [72].

Полигенные шкалы риска, основанные на генетических вариациях, ассоциированных с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, точно предсказывают исходы у лиц различного происхождения. Такие шкалы являются ценным инструментом прогнозирования генетической предрасположенности к ИИ и демонстрируют прогностическую эффективность независимо от переменных клинического риска [73]. В рамках исследований в области генетики удалось установить связь моногенных заболеваний и ИИ, поэтому некоторые эксперты выступают за включение генетической панели ИИ в оценку риска и расширение исследований ИИ. Выявление новых биомаркеров для генетической основы ИИ и терапевтических мишеней может вывести генную терапию на новый уровень и улучшить индивидуальный подход к лечению ИИ [74].

Достижения в изучении генетики инсульта

За последние годы были достигнуты значительные успехи в исследовании генетических факторов ИИ, в частности гемоглинопатии, тромбофилии и заболеваний, поражающих мелкие сосуды и кардиоэмболические механизмы. Исследователи выявили генетические вариации, связанные с повышенной уязвимостью перед кардиоэмболическим ИИ, что прояснило фундаментальные процессы, лежащие в основе образования сгустков в полости сердца и эмболии сосудов головного мозга [75]. Всё больше внимания уделяется изучению влияния генетических факторов на микрососуды головного мозга и целостность сосудов при заболеваниях малых сосудов, благодаря чему удалось получить ценную информацию о генетической предрасположенности к заболеваниям артерий малого калибра и их сложной патофизиологии [76]. Значительные успехи были достигнуты в генетических исследованиях, связанных с гемоглинопатиями, что пролило свет на связь между аномальными вариациями гемоглобина и риском развития инсульта. Выявление специфических генетических маркеров у пациентов с гемоглинопатиями, предрасположенных к ИИ, содействует оценке рисков и разработке индивидуальных планов лечения [77]. Аналогичным образом существенного прогресса удалось достичь в понимании гене-

тических компонентов тромбофилии – патологического состояния, характеризующегося нарушением системы свертываемости крови, при котором увеличивается риск развития ИИ. Полученные знания напрямую влияют на терапевтические стратегии и профилактические меры, что позволяет улучшить лечение пациентов, подверженных риску развития ИИ вследствие тромбофилии [78].

Ранняя диагностика ИИ

Появилось несколько перспективных подходов к выявлению и диагностике ИИ. Для улучшения ранней диагностики ИИ с помощью компьютерной томографии был внедрён новаторский модифицированный нелинейный метод пирамиды Лапласа. Данный подход значительно способствует точному и быстрому выявлению ИИ и сокращает время до начала соответствующего лечения [79]. Более того, ведутся крупные исследования биомаркеров крови и их возможного применения в ранней диагностике ИИ. Ярким примером является исследование «Stroke-Chip», в ходе которого тщательно анализировали панель биомаркеров с целью дифференциации истинного ИИ и имитирующих его состояний, а также разграничения подтипов ИИ [80]. Кроме того, методы автоматической диагностики ИИ (сегментация и текстурный анализ изображений) также являются перспективными инструментами для раннего выявления ИИ. Их применение в магнитнорезонансной томографии содействует распознаванию очагов ИИ и определению необходимости тромболизиса [12]. Вместе эти инновационные подходы и исследования вносят последовательный вклад в совершенствование методов ранней диагностики и лечения ИИ.

Выводы и перспективы

ИИ остаётся значимой причиной заболеваемости и смертности по всему миру, на развитие которой влияют генетические и средовые факторы. Ряд полигенных и моногенных заболеваний ассоциирован с повышенным риском развития ИИ, и в современных исследованиях не прекращается поиск новых генетических маркеров и факторов риска. Генетические исследования стали важным инструментом ранней диагностики и профилактики ИИ. По мере накопления знаний о генетических аспектах ИИ исследование генетических заболеваний, связанных с ИИ, и инновационных методик открывает новые возможности раннего выявления и таргетной терапии ИИ. Благодаря этим достижениям есть большие перспективы снижения заболеваемости ИИ и его негативных последствий по всему миру. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения ИИ, такие профилактические меры, как коррекция образа жизни, раннее выявление факторов риска и своевременное лечение, продолжают играть ключевую роль в уменьшении глобального бремени ИИ. В связи с этим необходимо продолжать исследования многофакторности ИИ и лежащих в его основе механизмов для разработки эффективных профилактических и терапевтических стратегий.

Список источников / References

1. Bevan S., Traylor M., Adib-Samii P. et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genome-wide associations. *Stroke*. 2012;43(12):3161–3167. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.665760
2. Tadi P., Lui F. Acute stroke. Treasure Island; 2023.
3. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439–458. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
4. Zhou M., Wang H., Zeng X. et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;394(10204):1145–1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1
5. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
6. Falcone G.J., Malik R., Dichgans M., Rosand J. Current concepts and clinical applications of stroke genetics. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):405–418. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70029-8
7. Ilinca A., Samuelsson S., Piccinelli P. et al. A stroke gene panel for whole-exome sequencing. *Eur. J. Hum. Genet*. 2019;27(2):317–324. DOI: 10.1038/s41431-018-0274-4
8. Chen W., Sinha B., Li Y. et al. Monogenic, polygenic, and microRNA markers for ischemic stroke. *Mol. Neurobiol*. 2019;56(2):1330–1343. DOI: 10.1007/s12035-018-1055-3
9. Razvi S.S., Bone I. Single gene disorders causing ischaemic stroke. *J. Neurol*. 2006;253(6):685–700. DOI: 10.1007/s00415-006-0048-8
10. Fox C.S., Polak J.F., Chazaro I. et al. Genetic and environmental contributions to atherosclerosis phenotypes in men and women: heritability of carotid intima-media thickness in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2003;34(2):397–401. DOI: 10.1161/01.str.0000048214.56981.6f
11. Pu L., Wang L., Zhang R. et al. Projected global trends in ischemic stroke incidence, deaths and disability-adjusted life years from 2020 to 2030. *Stroke*. 2023;54(5):1330–1339. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.040073
12. Kaur D., Bansal R.P., Uppal A. A comparative analysis of diagnostic imaging in acute ischaemic stroke. *Chettinad Health City Med J*. 2023;12(2):3–8. DOI: 10.24321/2278.2044.202320
13. Aggarwal A., Aggarwal P., Khatak M., Khatak S. Cerebral ischemic stroke: sequels of cascade. *Int. J. Pharma. Bio. Sci.* 2010;1(3):1–24.
14. Lyaker M.R., Tulman D.B., Dimitrova G.T. et al. Arterial embolism. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2013;3(1):77–87. DOI: 10.4103/2229-5151.109429
15. Guo Y., Li P., Guo Q. et al. Pathophysiology and biomarkers in acute ischemic stroke – a review. *Trop. J. Pharm. Res.* 2014;12(6):1097. DOI: 10.4314/tjpr.v12i6.35
16. Wu Q.J., Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection. *Mol. Brain*. 2018;11(1):15. DOI: 10.1186/s13041-018-0357-8
17. Rama R., García Rodríguez J.C. Excitotoxicity and oxidative stress in acute ischemic stroke. In: García Rodríguez J.C. (ed.) Acute ischemic stroke. [Internet]. InTech; 2012. P. 30–58.
18. Rutten J.W., Haan J., Terwindt G.M. et al. Interpretation of NOTCH3 mutations in the diagnosis of CADASIL. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2014;14(5):593–603. DOI: 10.1586/14737159.2014.922880
19. Wang M.M. CADASIL. *Handb. Clin. Neurol.* 2018;148:733–743.
20. Pan A.P., Potter T., Bako A. et al. Lifelong cerebrovascular disease burden among CADASIL patients: analysis from a global health research network. *Front. Neurol.* 2023;14:1203985. DOI: 10.3389/fneur.2023.1203985
21. Oide T., Nakayama H., Yanagawa S. et al. Extensive loss of arterial medial smooth muscle cells and mural extracellular matrix in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL). *Neuropathology*. 2008;28(2):132–142. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2007.00864.x
22. Hara K., Shiga A., Fukutake T. et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(17):1729–1739. DOI: 10.1056/NEJMoa0801560
23. Clausen T., Kaiser M., Huber R., Ehrmann M. HTRA proteases: regulated proteolysis in protein quality control. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2011;12(3):1521–1562. DOI: 10.1038/nrm3065
24. Todorovic V., Rifkin D.B. LTBPs, more than just an escort service. *J. Cell. Biochem.* 2012;113(2):410–418. DOI: 10.1002/jcb.23385
25. Hara K., Shiga A., Fukutake T. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(17):1729–1739.
26. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2017;175(1):8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552
27. Huang K.W., Liu T.C., Liang R.Y. et al. Structural basis for overhang excision and terminal unwinding of DNA duplexes by TREX1. *PLoS Biol.* 2018;16(5):e2005653. DOI: 10.1371/journal.pbio.2005653
28. Stam A.H., Kothari P.H., Shaikh A. et al. Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations. *Brain*. 2016;139(11):2909–2922. DOI: 10.1093/brain/aww217
29. Winkler D.T., Lyrer P., Probst A. et al. Hereditary systemic angiopathy (HSA) with cerebral calcifications, retinopathy, progressive nephropathy, and hepatopathy. *J. Neurol.* 2008;255(1):77–88. DOI: 10.1007/s00415-008-0675-3
30. Richards A., van den Maagdenberg A.M., Jen J.C. et al. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nat. Genet.* 2007;39(9):1068–1070. DOI: 10.1038/ng2082
31. Kothari P.H., Kolar G.R., Jen J.C. et al. TREX1 is expressed by microglia in normal human brain and increases in regions affected by ischemia. *Brain Pathol.* 2018;28(6):806–821. DOI: 10.1111/bpa.12626
32. Kim B.J., Kim J.S. Ischemic stroke subtype classification: an asian viewpoint. *J. Stroke*. 2014;16(1):8–17. DOI: 10.5853/jos.2014.16.1.8
33. Craven L., Alston C.L., Taylor R.W., Turnbull D.M. Recent advances in mitochondrial disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2017;18:257–275. DOI: 10.1146/annurev-genom-091416-035426
34. El-Hattab A.W., Adesina A.M., Jones J., Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol. Genet. Metab.* 2015;116(1-2):4–12. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.06.004
35. Kowalska M., Piekut T., Prendecki M. et al. Mitochondrial and nuclear DNA oxidative damage in physiological and pathological aging. *DNA Cell. Biol.* 2020;39(8):1410–1420. DOI: 10.1089/dna.2019.5347
36. Rahman S., Copeland W.C. POLG-related disorders and their neurological manifestations. *Nat. Rev. Neurol.* 2019;15(1):40–52. DOI: 10.1038/s41582-018-0101-0
37. Zhang Z., Liu M., He J. et al. Maternally inherited coronary heart disease is associated with a novel mitochondrial tRNA mutation. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019;19(1):293. DOI: 10.1186/s12872-019-01284-4
38. Irani F., Kasmani R. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: fatigue and dyspnea. *CMAJ*. 2009;180(8):839. DOI: 10.1503/cmaj.081212
39. Franchini M., Frattini F., Crestani S., Bonfanti C. Novel treatments for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review of the clinical experience with thalidomide. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2013;36(3):355–357. DOI: 10.1007/s11239-012-0840-5
40. McDonald J., Bayrak-Toydemir P., Pyeritz R.E. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genet. Med.* 2011;13(7):607–616. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182136d32
41. Jerkic M., Sotov V., Letarte M. Oxidative stress contributes to endothelial dysfunction in mouse models of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012;2012:686972. DOI: 10.1155/2012/686972
42. Vignali D.A., Kuchroo V.K. IL-12 family cytokines: immunological play-makers. *Nat. Immunol.* 2012;13(8):722–728. DOI: 10.1038/ni.2366
43. Yang J., Ma K., Zhang C. et al. Burns impair blood-brain barrier and mesenchymal stem cells can reverse the process in mice. *Front. Immunol.* 2020;11:578879. DOI: 10.3389/fimmu.2020.578879
44. Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu. Rev. Immunol.* 2009;27:519–550. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132612
45. Fu Y., Yan Y. Emerging role of immunity in cerebral small vessel disease. *Front. Immunol.* 2018;9:67. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00067
46. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011;1813(5):878–888. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034
47. Scheller J., Grötzinger J., Rose-John S. Updating interleukin-6 classic- and trans-signaling. *Signal Transduction*. 2006;6(4):240–259. DOI: 10.1002/SITA.200600086
48. Rincon M. Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. *Trends Immunol.* 2012;33(11):571–577. DOI: 10.1016/j.it.2012.07.003

49. Cui G., Wang H., Li R. et al. Polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene promoter, circulating TNF-alpha level, and cardiovascular risk factor for ischemic stroke. *J. Neuroinflammation*. 2012;9:235. DOI: 10.1186/1742-2094-9-235
50. Mekinian A., Tamouza R., Pavy S. et al. Functional study of TNF- α promoter polymorphisms: literature review and meta-analysis. *Eur. Cytokine Netw*. 2011;22(2):88–102. DOI: 10.1684/ecn.2011.0285
51. Pan A.P., Potter T., Bako A. et al. Lifelong cerebrovascular disease burden among CADASIL patients: analysis from a global health research network. *Front. Neurol*. 2023;14:1203985. DOI: 10.3389/fneur.2023.1203985
52. Pfeiffer D., Chen B., Schlicht K. et al. Genetic imbalance is associated with functional outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2019;50(2):298–304. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021856
53. Ekkert A., Šliachtenko A., Grigaitė J. et al. Ischemic stroke genetics: what is new and how to apply it in clinical practice? *Genes*. (Basel). 2021;13(1):48. DOI: 10.3390/genes13010048
54. Rao S., Yao Y., Bauer D.E. Editing GWAS: experimental approaches to dissect and exploit disease-associated genetic variation. *Genome Med*. 2021;13(1):41. DOI: 10.1186/s13073-021-00857-3
55. Markus H.S., Mäkelä K.M., Bevan S. et al. Evidence HDAC9 genetic variant associated with ischemic stroke increases risk via promoting carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2013;44(5):1220–1225. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000217
56. Lee T.H., Ko T.M., Chen C.H. et al. Identification of PTCS3 as a novel locus for large-vessel ischemic stroke: a genome-wide association study. *J. Am. Heart Assoc*. 2016;5(3):e003003. DOI: 10.1161/JAHA.115.003003
57. NINDS Stroke Genetics Network (SIGN), International Stroke Genetics Consortium (ISGC). Loci associated with ischaemic stroke and its subtypes (SIGN): a genome-wide association study. *Lancet Neurol*. 2016;15(2):174–184. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00338-5
58. Ilinca A., Martinez-Majander N., Samuelsson S. et al. Whole-exome sequencing in 22 young ischemic stroke patients with familial clustering of stroke. *Stroke*. 2020;51(4):1056–1063. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027474
59. Ilinca A., Puschmann A., Putaala J. et al. Updated stroke gene panels: rapid evolution of knowledge on monogenic causes of stroke. *Eur. J. Hum. Genet*. 2023;31(2):239–242. DOI: 10.1038/s41431-022-01207-6
60. Scott R.M., Smith E.R. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2009;360(12):1226–1237. DOI: 10.1056/NEJMra0804622
61. Guey S., Tournier-Lasserre E., Hervé D., Kossorotoff M. Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management. *Appl. Clin. Genet*. 2015;8:49–68. DOI: 10.2147/TACG.S42772
62. Castori M., Voermans N.C. Neurological manifestations of Ehlers–Danlos syndrome(s): a review. *Iran J. Neurol*. 2014;13(4):190–208.
63. Rodan L.H., Mishra N., Yau I. et al. Expanding the spectrum of methylmalonic acid-induced pallidal stroke: first reported case of metabolic globus pallidus stroke in transcobalamin II deficiency. *JIMD Rep*. 2013;11:7–11. DOI: 10.1007/8904_2013_215
64. Mishra V., Banerjee A., Gandhi A.B. et al. Stroke and Fabry disease: a review of literature. *Cureus*. 2020;12(12):e12083. DOI: 10.7759/cureus.12083
65. Feldt-Rasmussen U. Fabry disease and early stroke. *Stroke Res. Treat*. 2011;2011: 615218. DOI: 10.4061/2011/615218
66. Kang J., Ko Y., Park J.H. et al. Effect of blood pressure on 3-month functional outcome in the subacute stage of ischemic stroke. *Neurology*. 2012;79(20):2018–2024. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182749eb8
67. Edwards J.D., Jacova C., Sepehry A.A. et al. A quantitative systematic review of domain-specific cognitive impairment in lacunar stroke. *Neurology*. 2013;80(3):315–322. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827deb85
68. Arboix A., Milian M., Oliveres M. et al. Impact of female gender on prognosis in type 2 diabetic patients with ischemic stroke. *Eur. Neurol*. 2006;56(1):6–12. DOI: 10.1159/000094249
69. Arboix A., Font A., Garro C. et al. Recurrent lacunar infarction following a previous lacunar stroke: a clinical study of 122 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007;78(12):1392–1394. DOI: 10.1136/jnnp.2007.119776
70. Krishnamoorthy S., Khoo C.W., Lim H.S. et al. Prognostic role of plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels for future cardiovascular events in a 'real-world' community cohort of patients with atrial fibrillation. *Eur. J. Clin. Invest*. 2013;43(10):1032–1038. DOI: 10.1111/eci.12140
71. Kishore A., Vail A., Majid A. et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520–526. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003433
72. Mishra A., Malik R., Hachiya T. et al. Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries. *Nature*. 2022;611(7934):115–123. DOI: 10.1038/s41586-022-05165-3
73. Neumann J.T., Riaz M., Bakshi A. et al. Predictive performance of a polygenic risk score for incident ischemic stroke in a healthy older population. *Stroke*. 2021;52(9):2882–2891. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033670
74. Debette S., Markus H.S. Stroke genetics: discovery, insight into mechanisms, and clinical perspectives. *Circ. Res*. 2022;130(8):1095–1111. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319950
75. Arboix A., Alioc J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr. Cardiol. Rev*. 2010;6(3):150–161. DOI: 10.2174/157340310791658730
76. Bhagat R., Marini S., Romero J.R. Genetic considerations in cerebral small vessel diseases. *Front. Neurol*. 2023;14:1080168. DOI: 10.3389/fneur.2023.1080168
77. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2011;108(31-32):532–540. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0532
78. Ng K.W.P., Loh P.K.L., Sharma V.K. Role of investigating thrombophilic disorders in young stroke. *Stroke Res. Treat*. 2011;2011:670138. DOI: 10.4061/2011/670138
79. Sajjadi M., Karami M., Amirfattahi R. et al. A promising method of enhancement for early detection of ischemic stroke. *J. Res. Med. Sci*. 2012;17(9):843–849.
80. Bustamante A., López-Cancio E., Pich S. et al. Blood biomarkers for the early diagnosis of stroke: the stroke-chip study. *Stroke*. 2017;48(9):2419–2425. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017076

Информация об авторах

Praveen Kumar Chandra Sekar – д-р мед. наук, лаборатория цитогенетики и геномики человека, факультет смежных медицинских наук, Академия исследований и образования Четтинада, Келамбаккам, Тамилнад, Индия, <https://orcid.org/0009-0008-5346-9597>
Ramakrishnan Veerabathiran – канд. мед. наук, лаборатория цитогенетики и геномики человека, факультет смежных медицинских наук, Академия исследований и образования Четтинада, Келамбаккам, Тамилнад, Индия, <https://orcid.org/0000-0002-9307-5428>

Вклад авторов: *Praveen Kumar Chandra Sekar* – написание текста рукописи, редактирование рисунков и таблиц; *Ramakrishnan Veerabathiran* – разработка

Information about the authors

Praveen Kumar Chandra Sekar – Dr. Sci (Med.), Human cytogenetics and genomics laboratory, Faculty of allied health sciences, Chettinad Academy of Research and Education, Kelambakkam, Tamil Nadu, India, <https://orcid.org/0009-0008-5346-9597>
Ramakrishnan Veerabathiran – Cand. Sci (Med.), Human cytogenetics and genomics laboratory, Faculty of allied health sciences, Chettinad Academy of Research and Education, Kelambakkam, Tamil Nadu, India, <https://orcid.org/0000-0002-9307-5428>

Authors' contributions: *Praveen Kumar Chandra Sekar* – writing the text of the manuscript, edition of the figures and tables; *Ramakrishnan Veerabathiran* – design of the study, correction and approving of the manuscript for submission.



Первичная прогрессирующая афазия: варианты и основные речевые домены

Д.Р. Ахмадуллина, Е.Ю. Федотова

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

Речь является одной из высших корковых функций и представляет собой основной метод коммуникации, из-за чего сложно переоценить её значимость для полноценного функционирования человека в социуме. Первичная прогрессирующая афазия, будучи медленно развивающимся нейродегенеративным заболеванием с преобладанием в клинической картине разнообразных речевых нарушений, является перспективной моделью для более подробного исследования топографического распределения расстройств речи. В обзоре приводятся данные о различных клинических вариантах первичной прогрессирующей афазии, а также соответствующие им клинико-нейроанатомические корреляции, благодаря которым в значительной степени расширилось современное понимание нейросетевой организации речи.

Ключевые слова: первичная прогрессирующая афазия; речь; нейродегенерация; лобно-височная деменция; болезнь Альцгеймера

Источник финансирования. Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 23-25-00483.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.
E-mail: fedotova@neurology.ru. Федотова Е.Ю.

Для цитирования: Ахмадуллина Д.Р., Федотова Е.Ю. Первичная прогрессирующая афазия: варианты и основные речевые домены. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(4):68–75.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1067>

Поступила 30.11.2023 / Принята в печать 08.12.2023 / Опубликовано 25.12.2024

Primary Progressive Aphasia: Variants and Main Language Domains

Dilira R. Akhmadullina, Ekaterina Yu. Fedotova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Language is one of the higher brain functions and the primary method of communication, so it plays a key role in human social functioning. Primary progressive aphasia, as a slowly progressive neurodegenerative disease with a clinical predominance of different speech and language disorders, is a promising model for a more detailed study of topographic distribution of language disorders. This review presents data on different clinical variants of primary progressive aphasia and the corresponding clinical and neuroanatomical correlates that have significantly expanded the modern understanding of the neural network language organization.

Keywords: primary progressive aphasia; language; neurodegeneration; frontotemporal dementia; Alzheimer's disease

Source of funding. The study was supported by the Russian Science Foundation (project 23-25-00483).

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

For correspondence: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia. Research Center of Neurology.
E-mail: fedotova@neurology.ru. Fedotova E.Yu.

For citation: Akhmadullina D.R., Fedotova E.Yu. Primary progressive aphasia: variants and main language domains. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(4):68–75.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1067>

Received 30.11.2023 / Accepted 08.12.2023 / Published 25.12.2024

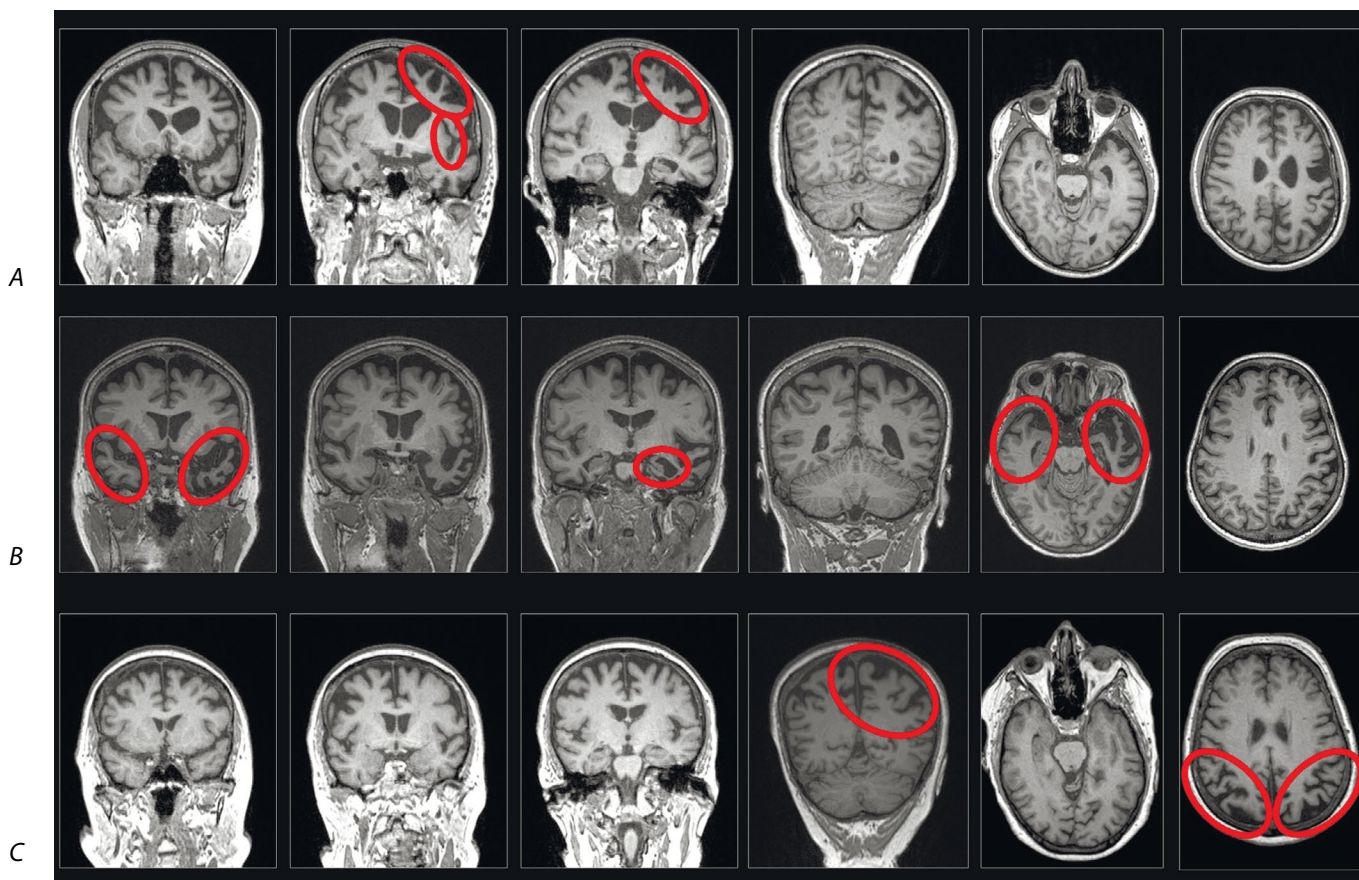
Введение

Первичная прогрессирующая афазия (ППА) относится к группе нейродегенеративных заболеваний, которые характеризуются преимущественным прогрессирующим поражением речи. Заболевание манифестирует, как правило, в возрасте 50–60 лет и одинаково часто поражает как мужчин, так и женщин. Помимо речевых нарушений, к клинической картине со временем могут присоединяться иные когнитивные, поведенческие и двигательные нарушения, однако афазия является наиболее инвалидирующим симптомом, по крайней мере на протяжении первых 2 лет заболевания [1].

Первое описание нейродегенеративной афазии было опубликовано Арнольдом Пиком в 1892 г. [2], однако сам термин ППА был введён только в 1987 г., когда было предложено выделить ППА в отдельную нозологию, отделив от болезни Альцгеймера (БА) [3]. Изначально ППА рассматривалась как единый синдром с центральным симптомом в виде аномии, однако со временем были выделены три клинических синдрома: аграмматический (авППА), семан-

тический (свППА) и логопенический (лвППА). Это разделение было закреплено в 2011 г. с появлением действующих диагностических критериев ППА, где были описаны специфические клинические и нейровизуализационные признаки, характерные для каждого варианта [1]. На рисунке приведены примеры ППА из клинической практики авторов.

За последние десятилетия произошёл значительный прогресс в понимании нейробиологических механизмов, лежащих в основе речи и заболеваний с речевыми нарушениями. При этом изучение ППА сыграло важную роль в расширении представлений о речи, которые формировались изначально и преимущественно на основе результатов изучения инсульта и других очаговых поражений. Локализация нейродегенерации и атрофии при ППА уникальна и значительно отличается от анатомического распределения сосудистых нарушений; речевые нарушения при ППА также отличаются значительным разнообразием, что в совокупности позволяет выявить новые корреляции между областями головного мозга и когнитивными нарушениями и открывает новые перспективы для изучения нейроанатомических основ речи.



Локализация атрофии при вариантах ППА.

A – авППА (возраст пациента 49 лет, длительность заболевания 5 лет); *B* – свППА (возраст пациента 72 года, длительность заболевания 6 лет); *C* – лвППА (возраст пациента 64 года, длительность заболевания 4 года).

Наиболее характерные области атрофии для каждого из вариантов обведены красным.

Atrophy localization in primary progressive aphasia variants.

A – non-fluent variant (patient age 49 years, disease duration 5 years); *B* – semantic variant (patient age 72 years, disease duration 6 years); *C* – logopenic variant (patient age 64 years, disease duration 4 years).

The most characteristic areas of atrophy for each of the variants are outlined in red.

Аграмматический вариант

Основу авППА составляют апраксия речи и наличие аграмматизмов при относительно сохранном понимании отдельных слов и назначении объектов [1]. Речь пациентов становится немногословной, прерывистой, отмечаются частые запинания, колебания скорости, снижение речевой активности. Пациенты с этой формой, как правило, используют в речи простые предложения с минимальным количеством слов. Понимание обращённой речи нарушается в меньшей степени.

Нейровизуализационно авППА характеризуется в первую очередь атрофией задних левых лобно-островковых областей (рисунок, А), хотя со временем процесс распространяется и на другие области головного мозга [1, 4]. Как правило, авППА развивается в рамках лобно-височной дегенерации, чаще с наличием 4R-тау включений, реже 3R-тау или TDP-43, при этом до 10% случаев могут быть атипичным проявлением БА [5, 6]. В трети случаев может наблюдаться положительный семейный анамнез, случаи авППА были описаны при мутациях во всех трех основных генах лобно-височной деменции – *C9orf72*, *MAPT*, *GRN* [6].

Аграмматизмы характеризуются неправильным употреблением предлогов, несогласованностью окончаний или форм глаголов. Нарушается не только конструкция отдельных слов, но и грамматическое построение предложений, приобретающих неправильную структуру с преобладанием существительных вместо прилагательных, причастий и деепричастий. По мере прогрессирования заболевания предложения становятся всё более лаконичными, и в итоге развивается «телеграфная речь». Аграмматизмы встречаются не только в устной речи, но и при письме – отмечаются перестановки букв, слогов, неверное использование окончаний, слитное написание предлогов. Несмотря на сохранность понимания отдельных слов, у пациентов наблюдаются затруднения понимания синтаксически сложных конструкций, например, страдательного залога или сложноподчинённых предложений [6]. Общая беглость речи снижается более чем в 3 раза в сравнении со здоровым контролем [7].

Апраксия речи связана с нарушением планирования сложных двигательных актов и проявляется в виде нарушения ритмической и интонационной структуры речи. Наиболее полно апраксия речи проявляется при задании на многократное повторение одного сложного слова или словосочетания – при её наличии каждое повторение слова или фразы будет звучать по-разному. При авППА она часто сочетается с дизартрией гипокинетического либо смешанного гипокинетическо-спастического типа [8]. Важно отметить, что, помимо авППА, апраксия речи может встречаться изолированно, в этом случае можно говорить о «первичной прогрессирующей апраксии речи» (ППАР). При ППАР апраксия речи является единственным проявлением заболевания без признаков афазии, что является основным отличительным признаком от авППА. При этом в отдельных случаях ППАР может со временем трансформироваться в авППА.

Помимо речевых нарушений, в клинической картине могут присутствовать двигательные, поведенческие и иные когнитивные нарушения. При авППА поведенческие нарушения возникают реже и на более поздних стадиях заболевания, чем при других вариантах ППА, однако со временем могут появляться такие симптомы, как апатия, ажитация, депрессия, снижение эмпатии, нарушения пищевого поведения и расторможенность [9, 10]. Из неречевых когнитивных нарушений для авППА более характерны нарушения регуляторных функций, тогда как память и зрительно-пространственные функции долгое время остаются сохранными [6].

Наиболее часто атрофия при авППА затрагивает оперкулярную часть левой нижней лобной извилины и левую премоторную кору с возможным распространением на связанные с ними корковые и подкорковые области, такие как передняя островковая доля, префронтальная кора, дополнительная моторная область (ДМО), базальные ядра и надкраевая извилина [1, 10].

Одним из характерных признаков авППА является поражение левой нижней лобной извилины, которая играет важную роль в регуляции работы моторно-фологической сети и обеспечивает правильное применение и понимание грамматически или синтаксически сложных конструкций при устной и письменной речи. Атрофия этой зоны коррелирует с общей тяжестью афазии и выраженностью аграмматизмов у пациентов с авППА [11–13]. Помимо левой нижней лобной извилины, выраженность аграмматизмов и общая тяжесть афазии при авППА коррелирует с поражением таламуса и скорлупы [11], а снижение беглости речи – с объёмом переднего островка [14].

В отличие от аграмматизмов, апраксия речи по большей части связана с поражением левых премоторной коры и ДМО. ДМО играет роль в инициации движений и управлении речевой моторикой, её атрофия коррелирует со снижением скорости артикуляции при ППА [15]. Левая верхняя латеральная премоторная кора обеспечивает планирование сложных действий и предположительно отвечает за программирование последовательности слогов в речи. Её атрофия коррелирует со степенью нарушений по рейтинговой шкале апраксии речи у пациентов с авППА [13]. Именно фокальную атрофию левой верхней латеральной премоторной коры связывают с развитием ППАР. Конверсию ППАР в авППА связывают с распространением атрофии на левую нижнюю лобную извилину и подкорковые структуры [11, 16]. Отдельные работы показывают, что атрофия зон, связанных с появлением аграмматизмов, развивается ещё до их клинической манифестации, что позволяет заранее предсказать, у какой части пациентов с ППАР болезнь со временем перейдёт в авППА.

При ППАР и авППА, помимо апраксии речи, также встречается невербальная оральная апраксия. Пациенты с такой апраксией неспособны осознанно сложить губы в трубочку, подуть или покашлять. Невербальная оральная апраксия при авППА и ППАР связана с двусторонним поражением префронтальной, премоторной коры и ДМО [17].

Идеомоторную апраксию, которая нередко встречается при авППА, также связывают с атрофией левой премоторной коры [18].

Преимущественное поражение той или иной области и связей между ними, по-видимому, объясняет вариабельность клинических проявлений авППА, например, преобладание поражения моторного компонента при атрофии премоторной коры и аграмматизмов при дегенерации префронтальной коры, тогда как единовременное поражение всех областей приводит к раннему мутизму пациентов [19–22].

Генетические варианты авППА могут иметь другой паттерн атрофии, чем спорадические формы. В небольшом исследовании было показано, что у пациентов с авППА с мутациями в гене *GRN* отмечаются более задний паттерн атрофии с двусторонним вовлечением латеральных областей теменной доли, меньшая вовлечённость левой лобной доли и более обширное распространение атрофии на лобно-островковые отделы правого полушария [23].

Помимо серого вещества, при авППА также отмечается дегенерация белых волокон, соединяющих лобные доли, подкорковые структуры и теменные области. Показано также, что распространение атрофии от нижней лобной извилины до ДМО происходит через лобный крестовидный пучок. Выраженность его поражения коррелирует с тяжестью апраксии речи [24], а также нарушением беглости речи, тогда как поражение аркуатного и верхнего продольного пучков ассоциировано с ухудшением синтаксического анализа речи [25, 26].

Семантический вариант

Среди вариантов ППА свППА характеризуется наибольшим клиническим, патоморфологическим, генетическим и нейровизуализационным однообразием. Основой клинической картины свППА являются аномия и нарушение семантического знания об объектах. Кроме того, у пациентов могут присутствовать дислексия, дисграфия и потеря знаний о назначении объектов, а нарушения беглости речи и повторения при этом не наблюдаются [1]. Эпицентром атрофического процесса является поражение височного полюса, как правило, левого (рисунки, В), хотя примерно в трети случаев может наблюдаться преимущественно правополушарная атрофия с появлением в клинической картине более выраженных поведенческих нарушений и прозопагнозии [6]. Патоморфологические исследования показывают, что в основе свППА в подавляющем большинстве – случаи лобно-височной дегенерации с патологическим накоплением TDP-43 типа C [5, 6]. Реже наблюдаются случаи с TDP-43 типа A или B, таупатия или альцгеймеровская дегенерация. Для свППА менее, чем для авППА, характерны наследственные формы, генетические мутации обнаруживаются примерно в 2–4% случаев, положительный семейный анамнез отмечается у 2–17% пациентов, большинство же случаев являются спорадическими [27, 28].

Хотя нарушения называния встречаются при всех вариантах ППА, наибольшая их выраженность характерна

для свППА. На ранних стадиях нарушается понимание более редко встречающихся понятий и объектов, тогда как знание более привычных и общих понятий остаётся сохранным, что следует учитывать при ранней диагностике заболевания. По мере прогрессирования свППА нарушается понимание также знакомых и привычных слов. Пациенты часто стремятся к замене более редких слов привычными для себя терминами (например, могут ответить «животное» на предъявление рисунка жирафа) или использованию неспецифических слов («это», «вещь» или «предмет»). В отличие от авППА, наибольшие трудности возникают с существительными. Поскольку в основе аномии лежит потеря знания о слове, во время тестирования названия пациентам, как правило, не помогает подсказка из 4 слов на выбор, в отличие от других вариантов ППА. Помимо вербального дефицита, у пациентов также наблюдается ухудшение выполнения невербальных семантических задач, таких как определение цвета, звуков, запахов, лиц знаменитостей и назначения объектов, что свидетельствует об обширной потере семантических знаний при данном варианте [29–31]. Кроме аномии, у пациентов могут наблюдаться лёгкие дисграфия и дислексия, которые проявляются со словами с непривычным написанием или непроносимыми согласными. Напротив, не характерны для свППА нарушения повторения, синтаксиса или грамматики, а понимание предложений обычно лучше, чем понимание отдельных слов (так как присутствует дополнительный контекст).

Несмотря на выраженный семантический дефицит, эпизодическая и автобиографическая память, как правило, остаются сохранными или относительно сохранными, хотя часто их тестирование может быть затруднено из-за речевых нарушений. Поведенческие нарушения более характерны для свППА, чем для других вариантов, появляются раньше и имеют большую выраженность [6]. Часто возникают расторможенность, эгоцентризм, потеря сочувствия к близким людям, компульсивное поведение, изменения личности. Нередко наблюдается снижение критики к своему состоянию.

Чаще заболевание начинается с атрофии левого височного полюса [1], который является семантическим хабом, где хранится, обрабатывается и откуда извлекается вербальная семантическая информация. Интересно, что именно изучение свППА во многом помогло выявить данную функцию левого височного полюса. При помощи методов структурной и функциональной нейровизуализации было показано, что нарушение многочисленных связей левого височного полюса с областями сети семантической оценки и другими зонами коры связано с развитием аномии и нарушением понимания смысла отдельных слов из-за семантического дефицита, а её атрофия коррелирует с выраженностью нарушений называния [32–34].

Как уже упоминалось, примерно у 30% пациентов с свППА атрофия начинается не с левого, а с правого височного полюса [32]. В этом случае первыми симптомами будут невербальные семантические нарушения, такие как неспособность узнавать знакомые лица, образы и предметы [35], так как правый височный полюс ответственен за ко-

дирование преимущественно невербальных семантических стимулов и играет роль в распознавании знакомых визуальных образов [36]. При этом вербальные семантические функции у таких пациентов на ранних стадиях могут оставаться сохраненными или подобные нарушения будут менее выражены, чем при левостороннем начале заболевания. Для правосторонней свППА характерны более тяжёлые и ранние поведенческие нарушения, что может приводить к затруднениям дифференциальной диагностики с поведенческим вариантом лобно-височной деменции. Это связано с тем, что правый височный полюс и правая веретеновидная извилина играют большую роль в восприятии эмоций, обеспечении эмпатии и узнавании знакомых лиц [29, 37, 38], а атрофия правой веретеновидной извилины, правой нижней височной извилины и билатеральная атрофия височных полюсов и миндалевидных тел коррелируют с нарушениями в модели восприятия сознания другого человека [39].

По мере прогрессирования заболевания атрофия височных полюсов становится более симметричной, что приводит к уменьшению отличий в клинических проявлениях между разными формами свППА: при левосторонней свППА постепенно появляются поведенческие нарушения и невербальный семантический дефицит, а при правосторонней — нарушения речи [32, 40]. Помимо контралатерального распространения, атрофия также затрагивает области, связанные с передним височным полюсом, переходя на более задние отделы височной доли и к орбитофронтальным областям [41]. Поражение средних отделов верхней и средней левых височных извилин при свППА, которые предположительно отвечают за связывание семантических зон с теменными и задними височными областями, коррелирует с тяжестью аномии, нарушениями понимания отдельных слов и выраженностью дислексии [32, 33]. Также следует отметить, что для свППА характерна атрофия гиппокампов и парагиппокампальных извилин [4], что может приводить к затруднению в дифференциальной диагностике с БА. Однако в отличие от последней атрофия гиппокампов носит асимметричный характер и затрагивает преимущественно передние, а не задние отделы [42]. Помимо правой височной доли, в развитии эмоциональных нарушений при свППА играют роль и другие области головного мозга. Нарушение способности распознавать эмоции коррелирует с атрофией орбитофронтальной коры, которая в норме участвует в обработке эмоциональной информации, полученной от височных полюсов, и формировании сложного социального поведения [38]. А снижение эмоциональной памяти, помимо правой височной доли и орбитофронтальной коры, также коррелирует с уменьшением объема правого лобного полюса [43]. Как и при авППА, структурные нарушения при данном варианте не ограничиваются серым веществом головного мозга. При свППА выявляется поражение вентральных трактов белого вещества лобно-височных областей, как правило, передней части нижних продольных пучков и крючковидных пучков [25, 44].

Логопенический вариант

Ключевыми признаками лвППА являются нарушение подбора отдельных слов в спонтанной речи и назывании,

а также нарушение повторения длинных фраз и предложений при сохранности моторного компонента речи, семантического знания и отсутствии аграмматизмов [45]. Кроме того, для лвППА характерны фонологические ошибки в речи. Гистологически, в отличие от двух других вариантов, при лвППА в подавляющем большинстве случаев наблюдается альцгеймеровская дегенерация, реже (в 5–40% случаев) могут наблюдаться варианты лобно-височной дегенерации с накоплением тау-белка или TDP-43 [5, 46–48]. При вариантах лвППА, связанных с лобно-височной дегенерацией, также могут встречаться наследственные формы заболевания, чаще с мутациями в гене *GRN* [49, 50].

Несмотря на то что нарушения называния лежат в основе клинической картины как свППА, так и лвППА, механизмы их развития значительно отличаются. Аномия, а также нарушение повторения длинных фраз при лвППА развиваются вследствие атрофии других областей головного мозга: задних отделов височных долей, средней височной, угловой извилины и предклинья левого полушария [51, 52]. Объясняется это тем, что семантическая информация из переднего височного полюса передаётся в область левого височно-теменного перехода, где информация перекодируется в фонологическую форму и отправляется в моторные речевые зоны лобных долей. Этот же регион обеспечивает работу кратковременной фонологической памяти (так называемой фонологической петли) [53]. Как следствие, несмотря на наличие аномии из-за нарушения связи между моторными и семантическими речевыми зонами, понимание смысла отдельных слов при лвППА сохранено, так как, в отличие от свППА, отвечающий за хранение вербальной семантической информации левый височный полюс не подвергается атрофии [52]. Нарушение фонологической памяти приводит к основным клиническим проявлениям лвППА: паузы в речи при поиске слов, фонологические парафазии при назывании слов (особенно длинных), трудности при повторении длинных незнакомых предложений или ряда цифр или слов. При этом повторение отдельных слов или коротких фраз обычно не страдает или нарушается в меньшей степени.

Наибольшие затруднения, как правило, вызывает дифференциальный диагноз между лвППА и авППА вследствие некоторой схожести клинической картины (нарушение беглости речи, ошибки в произношении). При этом паузы в речи при лвППА вызваны трудностями в подборе слов и чередуются с беглой речью, скорость речепродукции снижена умеренно, а не выражено, как при авППА, пациенты могут заменить забытое слово его описанием, им хорошо помогают подсказки первого слога слова как в устной речи, так и в заданиях на называние [45, 54]. Звуковые ошибки при лвППА в основном заключаются в замене, удалении или вставке отдельных существующих фонем, тогда как при авППА они фонетические с изначально неверным произношением звуков [55]. Как и при авППА, может наблюдаться лёгкое снижение понимания сложных синтаксических структур, но из-за нарушения фонологической памяти, а не вследствие собственно нарушений понимания грамматических структур [56]. Некоторые исследователи отмечают, что затруднения

в диагностике лвППА, а также в дифференциальном диагнозе между лвППА и авППА возникают вследствие недостатков существующих диагностических критериев [57, 58]. Например, пациенты с авППА без апраксии речи могут подходить под основные критерии как авППА, так и лвППА. В связи с этим ряд исследователей предлагают несколько видоизменить существующие критерии так, чтобы одним из обязательных признаков лвППА было отсутствие аграмматизмов и нарушений понимания речи [59]. Другие отмечают недостаточную чувствительность критериев на ранних стадиях и предлагают сделать их менее строгими, допуская наличие небольшого затруднения понимания отдельных слов, и сделать акцент на отсутствие снижения беглости речи, за исключением единичных пауз для поиска слов [60].

Помимо афазии, для лвППА характерно наличие лёгких или умеренных неречевых когнитивных нарушений, таких как зрительно-пространственные нарушения, дискалькулия, нарушения регуляторных функций и памяти, возможно, вследствие преимущественно альцгеймеровской дегенерации [61–63]. Со временем нередко наблюдается развитие глобальной афазии со значительным нарушением других когнитивных функций, и при отсутствии возможности сбора анамнеза могут возникать сложности при дифференциальной диагностике с амнестическим вариантом БА [56, 62, 64]. Реже встречается медленное прогрессирование заболевания с минимальным нарастанием симптомов и атрофии серого вещества [65].

При лвППА также могут развиваться разнообразные поведенческие нарушения, хотя менее выраженные, чем при свППА и авППА. Более характерно появление тревожности, раздражительности, депрессии и апатии, тогда как расторможенность или снижение эмпатии наблюдаются реже [10, 66]. Отдельные работы показывают, что поведенческие нарушения появляются при лвППА только на поздних стадиях заболевания, когда выраженность афазии достигает тяжёлой степени [67].

Для лвППА характерна атрофия левых задних перисильвиевых отделов и теменной области: нижней теменной доли, области височно-теменного перехода и задних отделов височной доли (рисунок, С), которые играют важную роль в обеспечении фонологической памяти [1]. Со временем атрофия может распространяться на передние области головного мозга и гиппокампы, что коррелирует с присоединением отдельных симптомов других вариантов ППА [68]. По-видимому, паттерн атрофии также зависит от патоморфологического варианта заболевания.

Так, в одной из работ при лвППА с положительными маркерами БА в сравнении с лвППА без маркеров БА атрофия была более выраженной в левых верхней теменной области, нижней височной извилине и более вентральных отделах верхней и средней височных извилин [46]. В целом количество работ по изучению нейровизуализационных маркеров лвППА меньше, чем для других вариантов, так как его часто рассматривают совместно с другими вариантами БА, не делая акцента на речевые нарушения. Имеющиеся исследования клиничко-нейровизуализационных корреляций показали, что нарушения называния связаны с атрофией средних отделов левых височных извилин [33, 52], нарушения повторения коррелируют с поражением левых угловой, надкраевой извилины и задних отделов верхней височной извилины [51], а вероятность фонологических ошибок в речи возрастает с выраженностью атрофии надкраевой извилины и нижней теменной доли [69]. Поражение белого вещества при лвППА менее выражено, чем при авППА и свППА, и затрагивает только височно-теменные отделы [25].

Заключение

Спектр ППА является своеобразной моделью для изучения речевой функции, так как их клиническое разнообразие затрагивает практически все речевые домены, а избирательность топического сетевого поражения позволяет более точно определять структуры и функционально связанные области, задействованные в реализации различных аспектов речи. Современные знания о принципах работы речевой нейросети не только обогащают фундаментальные представления о процессах и закономерностях обработки информации в центральной нервной системе, но и имеют непосредственное практическое значение. Детальное понимание нейроанатомии речевой функции необходимо для проведения нейрохирургических операций в функционально значимых областях, например, при удалении опухолевых образований. Также сетевая модель организации речи может использоваться в реабилитации пациентов с афазиями, например, для выбора оптимальной мишени навигационной транскраниальной магнитной стимуляции или стимуляции постоянным током. Несмотря на значительный прогресс в понимании нейроанатомии речи, наблюдаемый в последние годы, требуются дальнейшие комплексные исследования сетевой организации речи с привлечением новейших нейровизуализационных, нейрофизиологических методов, что поможет в поиске альтернативных компенсаторных возможностей, которые могут быть предложены пациентам с речевыми нарушениями.

Список источников / References

1. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006–1014. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6
2. Pick A. Über die Beziehungen der senilen Atrophie zur Aphasie. *Prager Medizinische Wochenschrift*. 1892;17:165–167.
3. Mesulam M. Primary progressive aphasia – differentiation from Alzheimer's disease. *Ann. Neurol*. 1987;22(4):533–534. DOI: 10.1002/ana.410220414
4. Gordon E., Rohrer J.D., Fox N.C. Advances in neuroimaging in frontotemporal dementia. *J. Neurochem*. 2016;138(Suppl 1):193–210. DOI: 10.1111/jnc.13656
5. Bergeron D., Gorno-Tempini M.L., Rabinovici G.D. et al. Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Ann. Neurol*. 2018;84(5):729–740. DOI: 10.1002/ana.25333
6. Botha H., Josephs K.A. Primary progressive aphasias and apraxia of speech. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019;25(1):101–127. DOI: 10.1212/CON.0000000000000699
7. Ash S., Moore P., Vesely L. et al. Non-fluent speech in frontotemporal lobar degeneration. *J. Neurolinguistics*. 2009;22(4):370–383. DOI: 10.1016/j.jneuroling.2008.12.001
8. Tippett D.C., Keser Z. Clinical and neuroimaging characteristics of primary progressive aphasia. *Handb. Clin. Neurol*. 2022;185:81–97. DOI: 10.1016/B978-0-12-823384-9.00016-5
9. Butts A.M., Machulda M.M., Duffy J.R. et al. Neuropsychological profiles differ among the three variants of primary progressive aphasia. *J. Int. Neuropsychol. Soc*. 2015;21(6):429–435. DOI: 10.1017/S1355617715000399
10. Rohrer J.D., Warren J.D. Phenomenology and anatomy of abnormal behaviours in primary progressive aphasia. *J. Neurol. Sci*. 2010;293(1–2):35–38. DOI: 10.1016/j.jns.2010.03.012
11. Whitwell J.L., Duffy J.R., Machulda M.M. et al. Tracking the development of agrammatic aphasia: a tensor-based morphometry study. *Cortex*. 2017;90:138–148. DOI: 10.1016/j.cortex.2016.09.017
12. Tetzloff K.A., Utianski R.L., Duffy J.R. et al. Quantitative analysis of agrammatism in agrammatic primary progressive aphasia and dominant apraxia of speech. *J. Speech Lang. Hear. Res*. 2018;61(9):2337–2346. DOI: 10.1044/2018_JSLHR-L-17-0474
13. Whitwell J.L., Duffy J.R., Strand E.A. et al. Distinct regional anatomic and functional correlates of neurodegenerative apraxia of speech and aphasia: an MRI and FDG-PET study. *Brain Lang*. 2013;125(3):245–252. DOI: 10.1016/j.bandl.2013.02.005
14. Mandelli M.L., Vitali P., Santos M. et al. Two insular regions are differentially involved in behavioral variant FTD and nonfluent/agrammatic variant PPA. *Cortex*. 2016;74:149–157. DOI: 10.1016/j.cortex.2015.10.012
15. Cordella C., Quimby M., Touroutoglou A. et al. Quantification of motor speech impairment and its anatomic basis in primary progressive aphasia. *Neurology*. 2019;92(17):e1992–e2004. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007367
16. Josephs K.A., Duffy J.R., Strand E.A. et al. The evolution of primary progressive apraxia of speech. *Brain*. 2014;137(Pt 10):2783–2795. DOI: 10.1093/brain/awu223
17. Botha H., Duffy J.R., Strand E.A. et al. Nonverbal oral apraxia in primary progressive aphasia and apraxia of speech. *Neurology*. 2014;82(19):1729–1735. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000412
18. Adeli A., Whitwell J.L., Duffy J.R. et al. Ideomotor apraxia in agrammatic and logopenic variants of primary progressive aphasia. *J. Neurol*. 2013;260(6):1594–1600. DOI: 10.1007/s00415-013-6839-9
19. Tetzloff K.A., Duffy J.R., Clark H.M. et al. Longitudinal structural and molecular neuroimaging in agrammatic primary progressive aphasia. *Brain*. 2018;141(1):302–317. DOI: 10.1093/brain/awx293
20. Josephs K.A., Duffy J.R., Strand E.A. et al. Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech. *Brain*. 2012;135(Pt 5):1522–1536. DOI: 10.1093/brain/awo032
21. Mandelli M.L., Welch A.E., Vilaplana E. et al. Altered topology of the functional speech production network in non-fluent/agrammatic variant of PPA. *Cortex*. 2018;108:252–264. DOI: 10.1016/j.cortex.2018.08.002
22. Gorno-Tempini M.L., Ogar J.M., Brambati S.M. et al. Anatomical correlates of early mutism in progressive nonfluent aphasia. *Neurology*. 2006;67(10):1849–1851. DOI: 10.1212/01.wnl.0000237038.55627.5b
23. Samra K., MacDougall A.M., Bouzigues A. et al. Genetic forms of primary progressive aphasia within the GENetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) cohort: comparison with sporadic primary progressive aphasia. *Brain Commun*. 2023;5(2):fcad036. DOI: 10.1093/braincomms/fcad036
24. Dick A.S., Garic D., Graziano P., Tremblay P. The frontal aslant tract (FAT) and its role in speech, language and executive function. *Cortex*. 2019;111:148–163. DOI: 10.1016/j.cortex.2018.10.015
25. Galantucci S., Tartaglia M.C., Wilson S.M. et al. White matter damage in primary progressive aphasias: a diffusion tensor tractography study. *Brain*. 2011;134(Pt 10):3011–3029. DOI: 10.1093/brain/awr099
26. Mandelli M.L., Vilaplana E., Brown J.A. et al. Healthy brain connectivity predicts atrophy progression in non-fluent variant of primary progressive aphasia. *Brain*. 2016;139(Pt 10):2778–2791. DOI: 10.1093/brain/aww195
27. Goldman J.S., Farmer J.M., Wood E.M. et al. Comparison of family histories in FTL subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 2005;65(11):1817–1819. DOI: 10.1212/01.wnl.0000187068.92184.63
28. Seelaar H., Kamphorst W., Rosso S.M. et al. Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2008;71(16):1220–1226. DOI: 10.1212/01.wnl.0000319702.37497.72
29. Luzzi S., Baldinelli S., Ranaldi V. et al. Famous faces and voices: differential profiles in early right and left semantic dementia and in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2017;94:118–128. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.11.020
30. Luzzi S., Snowden J.S., Neary D. et al. Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia*. 2007;45(8):1823–1831. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.12.008
31. Goll J.C., Crutch S.J., Loo J.H.Y. et al. Non-verbal sound processing in the primary progressive aphasias. *Brain*. 2010;133(Pt 1):272–285. DOI: 10.1093/brain/awp235
32. Binney R.J., Henry M.L., Babiak M. et al. Reading words and other people: a comparison of exception word, familiar face and affect processing in the left and right temporal variants of primary progressive aphasia. *Cortex*. 2016;82:147–163. DOI: 10.1016/j.cortex.2016.05.014
33. Migliaccio R., Boutet C., Valabregue R. et al. The brain network of naming: a lesson from primary progressive aphasia. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148707. DOI: 10.1371/journal.pone.0148707
34. Agosta F., Galantucci S., Valsasina P. et al. Disrupted brain connectome in semantic variant of primary progressive aphasia. *Neurobiol. Aging*. 2014;35(11):2646–2655. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.017
35. Snowden J.S., Harris J.M., Thompson J.C. et al. Semantic dementia and the left and right temporal lobes. *Cortex*. 2018;107:188–203. DOI: 10.1016/j.cortex.2017.08.024
36. Borghesani V., Narvid J., Battistella G. et al. “Looks familiar, but I do not know who she is”: the role of the anterior right temporal lobe in famous face recognition. *Cortex*. 2019;115:72–85. DOI: 10.1016/j.cortex.2019.01.006
37. Fittipaldi S., Ibanez A., Baez S. et al. More than words: social cognition across variants of primary progressive aphasia. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2019;100:263–284. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.02.020
38. Kumfor F., Landin-Romero R., Devenney E. et al. On the right side? A longitudinal study of left-versus right-lateralized semantic dementia. *Brain*. 2016;139(Pt 3):986–998. DOI: 10.1093/brain/awv387
39. Irish M., Hodges J.R., Piguet O. Right anterior temporal lobe dysfunction underlies theory of mind impairments in semantic dementia. *Brain*. 2014;137(Pt 4):1241–1253. DOI: 10.1093/brain/awu003
40. Brambati S.M., Amici S., Racine C.A. et al. Longitudinal gray matter contraction in three variants of primary progressive aphasia: a tensor-based morphometry study. *Neuroimage Clin*. 2015;8:345–355. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.01.011
41. Brambati S.M., Rankin K.P., Narvid J. et al. Atrophy progression in semantic dementia with asymmetric temporal involvement: a tensor-based morphometry study. *Neurobiol. Aging*. 2009;30(1):103–111. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.014
42. Wisse L.E.M., Ungrady M.B., Ittyerah R. et al. Cross-sectional and longitudinal medial temporal lobe subregional atrophy patterns in semantic variant primary progressive aphasia. *Neurobiol. Aging*. 2021;98:231–241. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.11.012
43. Kumfor F., Irish M., Hodges J.R., Piguet O. The orbitofrontal cortex is involved in emotional enhancement of memory: evidence from the dementias. *Brain*. 2013;136(Pt 10):2992–3003. DOI: 10.1093/brain/awt185
44. Agosta F., Henry R.G., Migliaccio R. et al. Language networks in semantic dementia. *Brain*. 2010;133(Pt 1):286–299. DOI: 10.1093/brain/awp233
45. Mendez M.F. Early-onset Alzheimer disease and its variants. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019;25(1):34–51. DOI: 10.1212/CON.0000000000000687

46. Teichmann M., Kas A., Boutet C. et al. Deciphering logopenic primary progressive aphasia: a clinical, imaging and biomarker investigation. *Brain*. 2013;136(Pt 11):3474–3488. DOI: 10.1093/brain/awt266
47. Montembeault M., Brambati S.M., Gorno-Tempini M.L. Clinical, anatomical, and pathological features in the three variants of primary progressive aphasia: a review. *Front. Neurol.* 2018;9:692. DOI: 10.3389/fneur.2018.00692
48. Magnin E., Démonet J.F., Wallon D. et al. Primary progressive aphasia in the Network of French Alzheimer Plan Memory Centers. *J. Alzheimers Dis.* 2016;54(4):1459–1471. DOI: 10.3233/JAD-160536
49. Saracino D., Ferrieux S., Noguès-Lassaille M. et al. Primary progressive aphasia associated with GRN mutations. *Neurology*. 2021;97(1):e88–e102. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012174
50. Ramos E.M., Dokuru D.R., Van Berlo V. et al. Genetic screen in a large series of patients with primary progressive aphasia. *Alzheimers Dement.* 2019;15(4):553–560. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.10.009
51. Lukic S., Mandelli M.L., Welch A. et al. Neurocognitive basis of repetition deficits in primary progressive aphasia. *Brain Lang.* 2019;194:35–45. DOI: 10.1016/j.bandl.2019.04.003
52. Win K.T., Pluta J., Yushkevich P. et al. Neural correlates of verbal episodic memory and lexical retrieval in logopenic variant primary progressive aphasia. *Front. Neurosci.* 2017;11:330. DOI: 10.3389/fnins.2017.00330
53. Henry M.L., Wilson S.M., Babiak M.C. et al. Phonological processing in primary progressive aphasia. *J. Cogn. Neurosci.* 2016;28(2):210–222. DOI: 10.1162/jocn_a_00901
54. Wilson S.M., Henry M.L., Besbris M. et al. Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia. *Brain*. 2010;133(Pt 7):2069–2088. DOI: 10.1093/brain/awq129
55. Dalton S.G.H., Shultz C., Henry M.L. et al. Describing phonological paraphasias in three variants of primary progressive aphasia. *Am. J. Speech Lang. Pathol.* 2018;27(1S):336–349. DOI: 10.1044/2017_AJSLP-16-0210
56. Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V. et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2008;71(16):1227–1234. DOI: 10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da
57. Wicklund M.R., Duffy J.R., Strand E.A. et al. Quantitative application of the primary progressive aphasia consensus criteria. *Neurology*. 2014;82(13):1119–1126. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000261
58. Harris J.M., Gall C., Thompson J.C. et al. Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2013;81(21):1832–1839. DOI: 10.1212/01.wnl.0000436070.28137.7b
59. Mesulam M.M., Weintraub S. Is it time to revisit the classification guidelines for primary progressive aphasia? *Neurology*. 2014;82(13):1108–1109. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000272
60. Botha H., Duffy J.R., Whitwell J.L. et al. Classification and clinicoradiologic features of primary progressive aphasia (PPA) and apraxia of speech. *Cortex*. 2015;69:220–236. DOI: 10.1016/j.cortex.2015.05.013
61. Leyton C.E., Hsieh S., Mioshi E. Cognitive decline in logopenic aphasia: more than losing words. *Neurology*. 2013;80(10):897–903. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318285c15b
62. Watson C.L., Possin K., Allen I.E. et al. Visuospatial functioning in the primary progressive aphasias. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2018;24(3):259–268. DOI: 10.1017/S1355617717000984
63. Tippett D.C., Breining B., Goldberg E. et al. Visuomotor figure construction and visual figure delayed recall and recognition in primary progressive aphasia. *Aphasiology*. 2020;34(12):1456–1470. DOI: 10.1080/02687038.2019.1670330
64. Rohrer J.D., Caso F., Mahoney C. et al. Patterns of longitudinal brain atrophy in the logopenic variant of primary progressive aphasia. *Brain Lang.* 2013;127(2):121–126. DOI: 10.1016/j.bandl.2012.12.008
65. Machulda M.M., Whitwell J.L., Duffy J.R. et al. Identification of an atypical variant of logopenic progressive aphasia. *Brain Lang.* 2013;127(2):139–144. DOI: 10.1016/j.bandl.2013.02.007
66. Van Langenhove T., Leyton C.E., Piguet O., Hodges J.R. Comparing longitudinal behavior changes in the primary progressive aphasias. *J. Alzheimers Dis.* 2016;53(3):1033–1042. DOI: 10.3233/JAD-160010
67. Keator L.M., Wright A.E., Saxena S. et al. Distinguishing logopenic from semantic and nonfluent variant primary progressive aphasia: patterns of linguistic and behavioral correlations. *Neurocase*. 2019;25(3–4):98–105. DOI: 10.1080/13554794.2019.1625929
68. Rogalski E., Cobia D., Harrison T.M. et al. Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2011;76(21):1804–1810. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821ccd3c
69. Petroi D., Duffy J.R., Borgert A. et al. Neuroanatomical correlates of phonologic errors in logopenic progressive aphasia. *Brain Lang.* 2020;204:104773. DOI: 10.1016/j.bandl.2020.104773

Информация об авторах

Ахмадуллина Диляра Робертовна – аспирант Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6491-2891>
Федотова Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, в. н. с., зав. 5-м неврологическим отделением Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Вклад авторов: Ахмадуллина Д.Р. – определение общей концепции работы, анализ и обзор публикаций по теме работы, написание текста рукописи; Федотова Е.Ю. – определение общей концепции работы, руководство, редактирование текста рукописи.

Information about the authors

Dilira R. Akhmadullina – postgraduate student, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6491-2891>
Ekaterina Yu. Fedotova – Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Head, 5th Neurology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Authors' contribution: Akhmadullina D.R. – study conceptualization, literature review and analysis, original draft preparation; Fedotova E.Yu. – study conceptualization, study supervision, manuscript review and editing.



Аэробная физическая нагрузка в реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона

О.В. Гусева

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Аннотация

Болезнь Паркинсона (БП) является заболеванием с самым высоким приростом инвалидности среди нейродегенеративной патологии. Рекомендован мультидисциплинарный подход к реабилитации пациентов с БП, включающий различные типы физических тренировок. Аэробная тренировка на выносливость, вследствие общеукрепляющего действия, необходима для поддержания здоровья всем людям. Аэробную нагрузку при БП применяют также для реабилитации моторных и немоторных симптомов. В статье обоснован выбор интенсивности аэробной нагрузки, показаны трудности в подборе интенсивности при определении максимального потребления кислорода из-за влияния клинических и поведенческих факторов пациентов, сложности оценки эффективности терапии вследствие широкого диапазона представленных в исследованиях показателей интенсивности и объёма нагрузки. В статье обобщены типы спортивно-прикладных упражнений на выносливость, встречающихся при реабилитации пациентов с БП (ходьба, скандинавская ходьба, тренировки на велоэргометре и тредмиле, упражнения в воде), и их преимущества при разном течении болезни. Например, для пациента с застыванием аппаратурой выбора для аэробной стационарной тренировки является велоэргометр, а тренировки на улице предпочтительны в виде скандинавской ходьбы. Автором показано значение аэробной нагрузки для терапии немоторных симптомов: депрессии, когнитивных изменений и нарушения сна. Открытым остаётся вопрос о применении аэробной нагрузки у пациентов с БП 4–5-й стадии по Hoehn–Yahr. Требуются дальнейшие исследования по протоколу нагрузки, оценке эффективности реабилитации и применению нагрузки на развёрнутой стадии БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; аэробные упражнения; интенсивность; эффективность; общеукрепляющий эффект; моторные и немоторные симптомы

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

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 634050, Россия, Томск, ул. Московский тракт, д. 2, Сибирский государственный медицинский университет. E-mail: gusovl@gmail.com. Гусева О.В.

Для цитирования: Гусева О.В. Аэробная физическая нагрузка в реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(4):76–82.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1074>

Поступила 19.12.2023 / Принята в печать 03.04.2024 / Опубликовано 25.12.2024

Aerobic Exercise in Rehabilitation of Patients with Parkinson's Disease

Olga V. Guseva

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Abstract

Disability due to Parkinson's disease (PD) is increasing faster than for any other neurodegenerative disorder. A multidisciplinary approach to rehabilitation of patients with PD is recommended including various types of physical training. Because of its general beneficial effect, aerobic endurance training is necessary for all people to maintain their health. Aerobic exercise in PD is also used for rehabilitation of motor and non-motor symptoms. This article justifies the choice of aerobic exercise intensity, shows challenges in selecting intensity based on maximum oxygen consumption due to the influence of clinical and behavioral factors, difficulties in assessing the effectiveness of therapy due to the wide range of training intensity and amount in the studies. The article summarizes types of exercises used in rehabilitation of patients with PD (walking, Nordic walking, training with a bicycle ergometer and treadmill, aquatic exercises) and their benefits for patients with different courses of the disease. For patients with freezing of gait, bicycle ergometer is a piece of equipment of choice for aerobic stationary training, and Nordic walking is a preferred type of outdoor training. The author shows the role of aerobic training in the treatment of non-motor symptoms such as depression, cognitive changes, and sleep disorders. A question about the use of aerobic training in patients with Hoehn–Yahr grade 4–5 of PD remains open. Further studies are needed to evaluate training protocols, assess rehabilitation effectiveness and evaluate physical training in the advanced PD.

Keywords: Parkinson's disease; aerobic exercise; intensity; effectiveness; general beneficial effect; motor and non-motor symptoms

Conflict of interest. The author claims that there are no external sources of funding for the research.

Source of funding. The author declares that there are no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 2 Moscow tract, Tomsk, 634050, Russia. Siberian State Medical University. E-mail: gusolvl@gmail.com. Guseva O.V.

For citation: Guseva O.V. Aerobic exercise in rehabilitation of patients with Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(4):76–82.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1074>

Received 19.12.2023 / Accepted 03.04.2024 / Published 25.12.2024

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое нейродегенеративное заболевание, в основе патогенеза которого – прогрессирующая дегенерация допаминпродуцирующих клеток чёрной субстанции головного мозга. Причина патологических изменений на уровне клеток состоит в избыточном накоплении белка α -синуклеина с образованием телец Леви [1, 2]. Семейные формы БП составляют 5–15% случаев, но генетические исследования в этих семьях помогли понять патогенез заболевания [3–5].

Клинически БП проявляется моторными симптомами: тремором, ригидностью, замедленностью движений, постуральной неустойчивостью. Возникшие моторные нарушения заставляют пациента обратиться к врачу. Двигательные нарушения в виде дистоний и дискинезий приводят дополнительно к нарушению речи и моторики. На развёрнутой стадии БП появляется тяжёлое нарушение движения – застывание [6]. Кроме моторных симптомов, у больного диагностируют немоторные нарушения, которые могут беспокоить пациента задолго до появления моторной патологии. К ним относятся депрессия, ортостатическая гипотензия, задержка стула, нарушение мочеиспускания, похудение, усталость, нарушения сна, обоняния и вкуса, делирий, галлюцинации, боли и др. [6–8]. Частота заболевания увеличивается с возрастом. Заболевание встречается с частотой 1,6–1,8% в популяции лиц 65 лет и старше. Средний возраст начала болезни – 61 год. Тем не менее 13% случаев диагностируется в возрасте до 50 лет [1, 9]. Во всех странах БП по темпам прироста инвалидности опережает все другие нейродегенеративные патологии¹.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2022 г. опубликовала техническое задание по БП с обоснованием актуальности проблемы прироста заболеваемости, инвалидности и необходимыми решениями². Техническое

задание включает соблюдение прав пациента на своевременную диагностику, лечение и комплексный подход к терапии симптомов. Терапия болезни рассматривается в мультидисциплинарном аспекте. Важной частью лечения является физическая реабилитация. Для реабилитации используют различные методики: тренировки выносливости, силы, баланса, гибкости, внешнюю сигнальную стимуляцию, двойные задания и др. Преимущество какого-либо метода перед другими не доказано. Физическая активность, кроме того, рассматривается как превентивный фактор БП, снижающий риск её появления, наряду с такими факторами, как потребление табака, кофе и приём блокаторов кальциевых каналов [1, 10].

Цель обзора – оценить влияние аэробной нагрузки и разнообразных физических упражнений аэробного характера на состояние здоровья пациента с БП.

Методология

Поиск по названиям и аннотациям статей велся в двух открытых базах данных: PubMed и eLIBRARY.RU и включал опубликованные до 07.06.2023 доступные бесплатные полнотекстовые статьи на английском и русском языках без ограничения по дате публикации. Стратегия поиска источников литературы представлена в таблице.

В результате поиска в базе данных eLIBRARY.RU статей по данным запросам не найдено, в базе данных PubMed с учётом анализа ссылок на литературу отобрано 115 статей с последующим исключением нерелевантных.

Аэробная физическая нагрузка

В рекомендациях ВОЗ 2020 г. для пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, включая БП, определён полезный минимум физической активности [11]. Лицам с БП, как и всем другим больным и здоровым людям, необходима регулярная физическая активность аэробного характера средней интенсивности в объёме 150–300 мин в неделю или высокой интенсивности – 75–150 мин в неделю. Для получения дополнительной выгоды для здоровья аэробную нагрузку средней интенсивности заменяют более 300 мин в неделю или повышают объём нагрузки высокой интенсивности более 150 мин в неделю. Данный объём физической нагрузки необходим для укре-

¹ The American Parkinson Disease Association. Common Symptoms of Parkinson's Disease [updated 2023 Apr 15].

URL: <https://www.apdaparkinson.org/what-is-parkinsons/symptoms/#nonmotor> (дата обращения: 19.11.2023).

² WHO. Launch of WHO's Parkinson disease technical brief. 2022 June 14 [updated 2023 May 2].

URL: <https://www.who.int/news/item/14-06-2022-launch-of-who-s-parkinson-disease-technical-brief> (дата обращения: 19.11.2023).

Характеристики поиска источников литературы

Characteristics of a literature search

Ключевое слово Keyword	Болезнь Паркинсона AND аэробная нагрузка OR аэробные упражнения OR выносливость Parkinson's disease AND aerobic load OR aerobic exercises OR endurance
База данных Databasa	PubMed, eLIBRARY.RU
Язык Language	Английский, русский English, Russian
Тип документа Document type	Рецензируемые оригинальные и теоретические статьи Peer-reviewed empirical and theoretical papers
Критерии включения Inclusion criteria	Популяция: пациенты с БП; тип вмешательства: аэробная физическая нагрузка; сравнение обязательно для оригинальной статьи Population: patients with Parkinson's disease; Intervention: aerobic physical activity; Comparison is necessary for empirical papers
Критерии исключения Exclusion criteria	Диссертации, материалы конференций, статьи на других языках Thesis papers, conference materials, articles in other languages

пления сердечно-лёгочной системы, костно-мышечных тканей, снижения риска неинфекционных заболеваний и депрессии [11]. С этой позиции аэробная тренировка при БП рассматривается как общеукрепляющая физическая нагрузка. Необходимую интенсивность аэробной нагрузки чаще всего определяют по частоте сердечных сокращений (ЧСС): 60–75% от максимальной ЧСС – нагрузка средней (умеренной) интенсивности, 75–90% – высокой интенсивности. В ряде исследований интенсивность определяли, рассчитывая необходимый процент от максимальной ЧСС [12, 13]. В других работах использовали показатель сердечного резерва или определяли максимальное потребление кислорода (Vo_2max) [14]. В некоторых исследованиях во время курса тренировок интенсивность менялась от средней до высокой, что затрудняет оценку эффективности терапии [14].

Измерение потребления кислорода в процессе физической нагрузки является золотым стандартом в определении интенсивности нагрузки на выносливость. Во время выполнения физических упражнений на тредмиле или велоэргометре потребление кислорода линейно связано с мощностью нагрузки вплоть до достижения Vo_2max . Дальнейшее увеличение мощности поддерживается короткое время за счёт анаэробного метаболизма ценой накопления лактата. Однако линейная зависимость условна, поскольку определено влияние пола, роста и возраста человека на Vo_2max . Существуют определённые поправки на эти показатели [15]. Влияние часто встречающихся внешних факторов, таких как нетренированность и недостаточная мышечная масса, очевидно, но учесть это, введя определённую поправку в формулу, невозможно.

Принимая во внимание то, что пациенты с БП страдают двигательными нарушениями, часто не имеют тренировочных навыков и ведут, как и большинство людей современного мира, сидячий образ жизни, определение Vo_2max для расчёта интенсивности аэробной активности у этой категории лиц проблематично. Вероятно, золотой критерий диагностики необходимой интенсивности аэробной нагрузки применим в основном для спортивной подготовки. Польза аэробных упражнений проявляется, прежде всего, в кардиоваскулярном фитнесе, как для первичной, так и для вторичной профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Чем больше времени человек занимается упражнениями аэробного характера средней и высокой интенсивности, тем лучше кардиоваскулярный прогноз [16]. Интерпретация результатов и оценка эффективности терапии аэробной нагрузкой при БП неоднозначны, т. к. научные исследования проведены для разного объёма нагрузки: продолжительности курса и частоты занятий в неделю, широкого диапазона интенсивности тренировки (60–80% от максимальной ЧСС, 50–80% резерва сердца либо 60–80% Vo_2max). Чрезмерно высокоинтенсивная нагрузка, мощностью более 11 МЕТ (1200 кгм/мин, или 200 Вт³), не рекомендуется для всех людей, которые используют эту нагрузку исключительно для поддержания здоровья и профилактики.

Общеукрепляющее действие аэробной тренировки проявляется во влиянии на метаболизм. Аэробные упражнения снижают постпрандиальный липогенез, мышечную инсулинорезистентность, повышенное артериальное давление, положительно воздействуют на метаболический синдром [17]. Влияние аэробной нагрузки на метаболизм важно для пациентов с БП, т. к. коморбидность с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом приводит к быстрому прогрессированию БП [17]. Регулярные аэробные физические упражнения воздействуют положительно на кальциевый обмен, повышают минеральную плотность костной ткани. Распространённость остеопороза в популяции пациентов с БП большая. Патогенез остеопороза связан с ингибированием дифференциации остеокластов, снижением минерализующей способности остеобластов высокими дозами леводопы, снижением мышечной массы за счёт возрастной саркопении и недостаточной физической активности из-за гипокинезии и гиподинамии, а также с низкой концентрацией витамина D в организме из-за дисфункции кишечника, снижением обоняния, вкусовой чувствительности и аппетита [18].

Аэробные упражнения на выносливость при БП применяются на уровне средней и высокой интенсивности. Согласно заключению Американской ассоциации физических терапевтов 2022 г., данная интенсивность имеет высокие силу и качество доказательства для аэробной тренировки пациентов с БП [19]. Кроме общего воздействия

³ 1 Ватт эквивалентен 6,1 килограмметра за минуту (кгм/мин), 1 кгм = 1 Дж.

на организм, тренировка этой интенсивности имеет специальный эффект. Физическая активность аэробного характера улучшает симптоматику болезни у пациентов с БП. При такой нагрузке у больных, кроме повышения Vo_{2max} , улучшаются моторика, функциональные показатели и качество жизни [20]. В настоящее время проводятся исследования по влиянию физической активности на моторные и немоторные симптомы БП и выяснению возможных механизмов этого влияния. Результаты исследований свидетельствуют об улучшении моторной симптоматики, мобильности, снижении частоты застываний, улучшении ходьбы вперед и назад и позитивном влиянии на когнитивную функцию [19–21].

Проведено исследование у пациентов с БП с оценкой эффективности аэробной нагрузки, выполненной на велоэргометре с возрастанием в течение курса интенсивности нагрузки от средней до высокой [21]. Интенсивность оценивали по сердечному резерву. Группа сравнения, включающая пациентов с БП, занималась упражнениями на стрейчинг. Авторы определяли влияние физической нагрузки на головной мозг по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). В ходе исследования в основной группе определено снижение скорости атрофии головного мозга и улучшение когнитивной функции. Таким образом, аэробная нагрузка поддерживает стимуляцию функциональной и структурной нейропластичности. Результаты МРТ, клинического и психологического тестирования свидетельствуют о замедлении прогрессирования БП.

Подобный вывод сделан и в лабораторных исследованиях. Экспериментальное исследование паркинсонизма, индуцированного нейротоксинами, на животных свидетельствует о специальном, целенаправленном действии аэробных упражнений на головной мозг [22]. Физические упражнения увеличивают высвобождение дофамина, влияют на синаптогенез, увеличивают регионарное мозговое кровообращение, повышают эндогенные уровни нейротрофических субстанций головного мозга (мозгового и глиального нейротрофических факторов), которые, возможно, уменьшают потерю дофамина стриатума [21, 23, 24]. Опубликованы исследования постоянной среднеинтенсивной аэробной нагрузки, свидетельствующие об усилении после курса терапии дофаминергической стимуляции [25].

Результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований на основе иммунных маркеров дают основание предполагать, что аэробные упражнения снижают скорость развития заболевания. Однако пока нет достоверных иммунных биохимических маркеров прогрессирования БП, поэтому отсутствуют доказательства модифицирующих эффектов аэробных упражнений на головной мозг пациентов с БП. Возможные модифицирующие эффекты остаются невероятно сложными, но в будущих исследованиях по аэробной активности планируются их расшифровка и рассмотрение применения аэробной физической нагрузки в виде заместительной терапии в период «вымывания» специфической дофаминергической терапии или отсроченного её начала [26].

Упражнения для реабилитации моторных функций

Для выполнения необходимого объёма физической нагрузки используются спортивно-прикладные упражнения. Обычно применяют ходьбу с достижением необходимой интенсивности нагрузки. Интенсивность физической нагрузки при ходьбе в исследованиях измеряют по Vo_{2max} или по ЧСС.

В практике ходьбы в целях реабилитации используют дополнительное оборудование – тредмил, а также модифицированный тредмил с ненагруженной нижней частью тела [26]. Кроме улучшения аэробных способностей, тренировка на тредмиле улучшает баланс и силу [26, 27]. Модификация тредмила с ненагруженной нижней частью тела применяется у пациентов с выраженным болевым синдромом, являющимся одним из немоторных симптомов болезни, и при изменениях психики, например, при избыточном страхе пациента. Данное оборудование используют на развёрнутой стадии БП и при наличии ортостатической гипотензии [10, 28].

Для пациентов с БП нарушение ходьбы имеет дофаминергические источники, не связанные с допамином источники и источники, связанные непосредственно с ходьбой [29]. К последнему виду нарушений относят застывание – инвалидизирующее явление, состояние кратковременного, эпизодического отсутствия или заметного уменьшения поступательного движения ног, несмотря на намерение идти. Для пациента с застыванием аппаратурой выбора для аэробной стационарной тренировки является велоэргометр [30]. Кроме того, в целом пациенты с БП, несмотря на постуральную нестабильность, демонстрируют устойчивость при езде на велосипеде и во время тренировки на велоэргометре [29, 30].

На ранней стадии заболевания аэробную нагрузку назначают независимо от времени приёма медикаментозной терапии. При прогрессировании патологии, на фоне многолетнего применения леводопы выполнить задание становится невозможно, и тренировки проводятся в состоянии «включения» [21]. При сравнении эффекта тренировок высокой интенсивности на тредмиле и велоэргометре в общей популяции пациентов с БП достоверных различий по улучшению аэробных способностей на разной аппаратуре не найдено [10].

Сравнение физических упражнений, проводимых в течение года и направленных на развитие различных физических качеств, показало преимущество аэробной нагрузки на тредмиле по сравнению с танцевальной терапией (танго) и стрейчингом в отношении моторных симптомов и скорости ходьбы больного вперед и назад с сохранением результатов через 3 мес после терапии. Стрейчинг-терапия оказалась менее эффективной, хотя улучшала моторную функцию и скорость движения назад. Динамика состояния по всем показателям после занятий танго не получено [27]. В другом исследовании сравнивали эффективность общего и специального действия аэробной нагрузки на тредмиле, силовой резистивной нагрузки и стрейчинга. Только стрейчинг и силовая нагрузка увеличивали мышечную силу. Аэробные возможности,

оцениваемые по V_{O_2max} , увеличились только после курса тренировок на тредмиле, тест 6-минутной ходьбы улучшился после низко- и высокоинтенсивных тренировок на тредмиле, стрейчинга и силовых тренировок [31].

Самым частым видом аэробной нагрузки является ходьба. Тренировка ходьбы при БП обладает общеукрепляющим и специальным действием. Ходьба рассматривается как самостоятельный метод реабилитации, поскольку снижает тяжесть моторных симптомов у больного, улучшая длину шага, скорость ходьбы, мобильность и баланс. Вариантом ходьбы при БП является модифицированная скандинавская (нордическая) ходьба [32]. Мощность нагрузки при скандинавской ходьбе составляет 6,6–7,7 МЕТ (700 кгм/мин, или 110 Вт) по сравнению с 3,3–5,0 МЕТ (450 кгм/мин, или 75 Вт) при простой ходьбе. В сравнительном исследовании, включающем тренировки по стрейчингу, скандинавской и простой ходьбе, показан лучший результат при реабилитации при скандинавской ходьбе в виде улучшения моторных характеристик: длины шага, скорости, вариабельности ходьбы и постральной устойчивости [33]. В другом исследовании сравнивали тренировки по скандинавской ходьбе здоровых людей и пациентов с БП. Вариабельность ходьбы оценивали с помощью носимого устройства на основе акселерометра, помещаемого на лодыжку более затронутой патологией нижней конечности пациента спустя 60–120 мин после приёма допаминергического препарата и на лодыжку неведущей ноги у здорового человека контрольной группы. Оказалось, что на фоне курса тренировок улучшались пространственно-временные характеристики ходьбы. Длина шага и ритмичность стали практически одинаковыми в основной и контрольной группах [34].

Застывание приводит к нарушению подвижности, значительно увеличивает риск падения и мешает повседневной деятельности, снижая качество жизни. Встречается чаще при инициации шага и повороте [35, 36]. В физической реабилитации БП используют специфическую только для данной патологии реабилитацию: внешнюю сигнальную стимуляцию (звуковую, световую, тактильную) [19]. При скандинавской ходьбе удары палок по поверхности грунта или полового покрытия действуют как элемент стимуляции, что приводит к суммирующему аэробную нагрузку эффекту [36]. Применение палок для скандинавской ходьбы приводит в движение мускулатуру верхней половины тела, что облегчает инициацию шага за счёт лучшей координации.

Другим вариантом аэробной нагрузки при БП является аквааэробика – выполнение упражнений в воде. М. Avenali и соавт. сравнивали эффективность у пациентов с БП аквааэробики, скандинавской ходьбы и танцевальной терапии (самба) [36]. После курса занятий аквааэробикой улучшались функция ходьбы в тесте 6-минутной ходьбы, качество жизни, но отсутствовало влияние на моторную функцию по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движения (MDS UPDRS), часть III. Занятия в бассейне были эффективны у самых тяжёлых пациентов на развёрнутой стадии болезни, хотя при наличии

застывания лучшие результаты показаны при терапии танцем и скандинавской ходьбой.

Реабилитация немоторных функций

Кроме моторных симптомов, пациентов беспокоят и оказывают негативное влияние на качество их жизни немоторные симптомы БП. К сожалению, не все исследователи при проведении аэробных тренировок оценивали этот важный сегмент состояния здоровья больного. Наиболее часто рассматривалось влияние аэробных тренировок на качество сна, когнитивный уровень и депрессию [37–39]. Кроме того, немоторные симптомы не планировались в исследованиях как первичная конечная точка [26]. Поэтому пациенты изначально не включались в наблюдение на основе тяжести немоторных симптомов. Соответственно проблематична правильность сравнения результатов реабилитации немоторных симптомов лиц основной и контрольной групп. Возможно, курс реабилитации моторных функций явился недостаточным по продолжительности для восстановления некоторых немоторных симптомов, и результаты исследования имели ошибочное заключение об отсутствии воздействия физической терапии на немоторный симптом.

Депрессия – очень часто встречающийся симптом на различных стадиях БП. Частота встречаемости – 2–90% [40]. Пациенты с БП и депрессией имеют худшие показатели качества жизни. Тем не менее больные обычно не обследуются врачом на наличие депрессии и не получают лечения [41]. Анализ лечения депрессии при БП за последние 10 лет выявил, что физкультура является самым востребованным методом терапии [42]. Результаты исследований по применению аэробных упражнений при БП с депрессией разные: часть исследований показала положительный эффект аэробных упражнений, часть – эффекта не обнаружила [14, 24, 42, 43].

Когнитивные нарушения при БП гетерогенны по тяжести, скорости прогрессирования. Симптом варьирует от когнитивного дефицита и мягких когнитивных нарушений до деменции. Исследователи показали улучшение внимания, памяти, осознанных действий, скорости обработки информации у здоровых взрослых людей после 4 мес аэробных тренировок с интенсивностью $V_{O_2max} = 70\%$ [44]. У пациентов с БП и лёгкими когнитивными расстройствами только спустя 2 года терапии аэробной нагрузкой улучшились память и осознанные действия [45]. Другие исследователи не нашли пользы от аэробных упражнений для коррекции когнитивных симптомов при БП [14, 46, 47].

Нарушения сна – часто встречающийся симптом при БП. От этого немоторного симптома страдают 40–80% пациентов. У лиц с БП нарушение сна имеет сложную природу [48–50]. Ранние симптомы пациентов – прерывистый сон и затруднение засыпания – часто встречаются и в обычной популяции пожилых людей. Эти нарушения возможны из-за процессов нормального старения. Для БП характерны более выраженная фрагментация сна и дневная сонливость. При БП фармакологическое лечение инсомнии

имеет ограниченные возможности. Применение транскраниальной магнитной стимуляции неэффективно [26]. Физические упражнения положительно воздействуют на сон, но возникают затруднения в оценке эффективности терапии аэробной нагрузкой [14, 51]. Дело в том, что при лечении нарушений сна обычно выбирают смешанные программы физической реабилитации. Поэтому если наблюдается положительный эффект, то он возможен за счёт улучшения других тренировочных качеств, а не выносливости [51].

Актуальным является выбор времени начала физической терапии. Пациент, впервые пришедший к врачу, часто имеет уже 2–3-ю степень тяжести БП по Hoehn–Yahr и опаздывает в этом случае с началом физической терапии. Физкультура как метод лечения на ранних стадиях заболевания (1–2-я степень тяжести по Hoehn–Yahr) оказывает выраженное протективное действие со значительным замедлением скорости нейродегенеративного процесса [1]. Вариантом выбора для всех пациентов являются индивидуально подобранные аэробные упражнения. Прогностическая модель для подбора аэробной нагрузки включает

фенотип пациента и параметры физической нагрузки. Недостатком всех исследований по физической нагрузке любого типа было невключение пациентов 4–5-й стадии по Hoehn–Yahr [19].

Заключение

Аэробная тренировка для пациентов с БП рекомендуется как общеукрепляющая нагрузка, применяется наряду с другими типами физических упражнений для реабилитации моторных и немоторных симптомов. Требуются дальнейшие исследования по протоколу и оценке реабилитации. Открытым остается вопрос о физической терапии для пациентов с БП 4–5-й стадии по Hoehn–Yahr; однако выполнение аэробной нагрузки доказанной необходимой интенсивности для этой категории пациентов, скорее всего, невозможно. Неясным остаётся вопрос объёма аэробной нагрузки для достижения модифицирующего действия на моторные симптомы. Непонятно, есть ли преимущество у высокоинтенсивной аэробной нагрузки по сравнению с нагрузкой средней интенсивности, недостаточно исследований по терапии немоторных симптомов [20].

Список источников / References

- Ellis T.D., Colón-Semenza C., DeAngelis T.R. Evidence for early and regular physical therapy and exercise in Parkinson's disease. *Semin. Neurol.* 2021;4(2):189–205. DOI: 10.1055/s-0041-1725133
- Braak H., Ghebremedhin E., Rüb U. et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004;318(1):121–134. DOI: 10.1007/s00441-004-0956-9
- Zia A., Pourbagher-Shahri A.M., Farkhondeh T., Samarghandian S. Molecular and cellular pathways contributing to brain aging. *Behav. Brain Funct.* 2021;17(1):6. DOI: 10.1186/s12993-021-00179-9
- Sliter D.A., Martinez J., Hao L. et al. Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation. *Nature.* 2018;561(7722):258–262. DOI: 10.1038/s41586-018-0448-9
- Borsche M., König I.R., Delcambre S. Mitochondrial damage-associated inflammation highlights biomarkers in PRKN/PINK1 parkinsonism. *Brain.* 2020;143(10):3041–3051. DOI: 10.1093/brain/awaa246
- Balestrino R., Schapira A.H.V. Parkinson disease. *Eur. J. Neurol.* 2020;27(1):27–42. DOI: 10.1111/ene.14108
- Chen J., Liu J. Management of nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Journal of Innovations in Medical Research.* 2022;1(5):18–33. DOI: 10.56397/jimr/2022.12.03
- Kalia L.V., Lang A.E. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015;386(9996):896–912. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61393-3
- Virameteekul S., Phokaewarangkul O., Bhidayasiri R. Profiling the most elderly Parkinson's disease patients: does age or disease duration matter? *PLoS One.* 2021;16(12):e0261302. DOI: 10.1371/journal.pone.0261302
- Jopowicz A., Wiśniowska J., Tarnacka B. Cognitive and physical intervention in metals' dysfunction and neurodegeneration. *Brain Sci.* 2022;12(3):345. DOI: 10.3390/brainsci12030345
- WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva; 2020.
- Marusiak J., Fisher B., Jaskólska A. et al. Eight weeks of aerobic interval training improves psychomotor function in patients with Parkinson's disease – randomized controlled trial. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019;16(5):880. DOI: 10.3390/ijerph16050880
- Schenkman M., Moore C.G., Kohrt W.M. et al. Effect of high-intensity treadmill exercise on motor symptoms in patients with de novo Parkinson disease: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(2):219–226. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3517
- van der Kolk N.M., de Vries N.M., Kessels R.P.S. et al. Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):998–1008. DOI: 10.1016/s1474-4422(19)30285-6
- Grippi M.A. Pulmonary pathophysiology. Philadelphia; 1995.
- Bo B., Guo A., Kaila S.J. et al. Elucidating the primary mechanisms of high-intensity interval training for improved cardiac fitness in obesity. *Front. Physiol.* 2023;14:1170324. DOI: 10.3389/fphys.2023.1170324
- Luthra N.S., Christou D.D. et al. Targeting neuroendocrine abnormalities in Parkinson's disease with exercise. *Front. Neurosci.* 2023;17:1228444. DOI: 10.3389/fnins.2023.1228444
- Figueroa C.A., Rosen C.J. Parkinson's disease and osteoporosis: basic and clinical implications. *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* 2020;15(3):185–193. DOI: 10.1080/17446651.2020.1756772
- Osborne J.A., Botkin R., Colon-Semenza C. et al. Physical therapist management of Parkinson disease: a clinical practice guideline from the American Physical Therapy Association. *Phys. Ther.* 2022;102(4):pzab302. DOI: 10.1093/ptj/pzab302
- Zikereya T., Shi K., Chen W. Goal-directed and habitual control: from circuits and functions to exercise-induced neuroplasticity targets for the treatment of Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2023;14:1254447. DOI: 10.3389/fneur.2023.1254447
- Johansson M.E., Cameron I.G.M., Van der Kolk N.M. Aerobic exercise alters brain function and structure in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. 2022. *Ann. Neurol.* 2022;91(2):203–216. DOI: 10.1002/ana.26291
- Cui W., Li D., Yue L., Xie J. The effects of exercise dose on patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Neurol.* 2023;270(11):5327–5343. DOI: 10.1007/s00415-023-11887-9
- Fan B., Jabeen R., Bo B. et al. What and how can physical activity prevention function on Parkinson's disease? *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:4293071. DOI: 10.1155/2020/4293071
- Sujkowski A., Hong L., Wessells R.J., Todi S.V. The protective role of exercise against age-related neurodegeneration. *Ageing Res. Rev.* 2022;74:101543. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101543
- Sacheli M.A., Murray D.K., Vafai N. et al. Habitual exercisers versus sedentary subjects with Parkinson's disease: multimodal PET and fMRI study. *Mov. Disord.* 2018;33(12):1945–1950. DOI: 10.1002/mds.27498
- Schootemeijer S., van der Kolk N.M., Bloem B.R., de Vries N.M. Current perspectives on aerobic exercise in people with Parkinson's disease. *Neurotherapeutics.* 2020;17(4):1418–1433. DOI: 10.1007/s13311-020-00904-8
- Rawson K.S., McNeely M.E., Duncan R.P. et al. Exercise and Parkinson disease: comparing tango, treadmill, and stretching. *J. Neurol. Phys. Ther.* 2019;43(1):26–32. DOI: 10.1097/npt.0000000000000245

28. Berra E., De Icco R., Avenali M. et al. Body weight support combined with treadmill in the rehabilitation of Parkinsonian gait: a review of literature and new data from a controlled study. *Front. Neurol.* 2019;9:1066. DOI: 10.3389/fneur.2018.01066
29. Chen R., Berardelli A., Bhattacharya A. et al. Clinical neurophysiology of Parkinson's disease and parkinsonism. *Clin. Neurol. Pract.* 2022;7:201–227. DOI: 10.1016/j.cnp.2022.06.002
30. Aerts M.B., Abdo W.F., Bloem B.R. The “bicycle sign” for atypical parkinsonism. *Lancet.* 2011;377(9760):125–126. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60018-4
31. Saluja A., Goyal V., Dhamija R.K. Multi-modal rehabilitation therapy in Parkinson's disease and related disorders. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2023;26(Suppl 1):15–25. DOI: 10.4103/aian.aian_164_22
32. Harro C.C., Shoemaker M.J., Coatney C.M. et al. Effects of Nordic walking exercise on gait, motor/non-motor symptoms, and serum brain-derived neurotrophic factor in individuals with Parkinson's disease. *Front. Reh. Sci.* 2022;3:1010097. DOI: 10.3389/fresc.2022.1010097
33. Warlop T., Detrembleur C., Lopez M.B. et al. Does Nordic walking restore the temporal organization of gait variability in Parkinson's disease? *J. Neuroeng. Rehabil.* 2017;14(1):17. DOI: 10.1186/s12984-017-0226-1
34. Wróblewska A., Gajos A., Smyczyńska U., Bogucki A. The therapeutic effect of Nordic walking on freezing of gait in Parkinson's disease: a pilot study. *Parkinsons. Dis.* 2019;2019:3846279. DOI: 10.1155/2019/3846279
35. Terashi H., Ueta Y., Taguchi T. et al. Clinical features of Parkinson's disease in patients with early-onset freezing of gait. *Parkinsons. Dis.* 2022;2022:4732020. DOI: 10.1155/2022/4732020
36. Peyré-Tartaruga L.A., Martínez F.G., Zanardi A.P.J. et al. Samba, deep water, and poles: a framework for exercise prescription in Parkinson's disease. *Sport. Sci. Health.* 2022;18(4):1119–1127. DOI: 10.1007/s11332-022-00894-4
37. Avenali M., Picascia M., Tassorelli C. et al. Evaluation of the efficacy of physical therapy on cognitive decline at 6-month follow-up in Parkinson disease patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Ageing Clin. Exp. Res.* 2021;33(12):3275–3284. DOI: 10.1007/s40520-021-01865-4
38. Costa V., Suassuna A. de O.B., Brito T.S.S. et al. Physical exercise for treating non-motor symptoms assessed by general Parkinson's disease scales: systematic review and meta-analysis of clinical trials. *BMJ Neurol. Open.* 2023;5(2):e3000469. DOI: 10.1136/bmjno-2023-000469
39. Tollár J., Nagy F., Hortobágyi T. Vastly different exercise programs similarly improve Parkinsonian symptoms: a randomized clinical trial. *Gerontology.* 2019;65(2):120–127. DOI: 10.1159/000493127
40. Buono V.L., Palmeri R., Salvo S. D. et al. Anxiety, depression, and quality of life in Parkinson's disease: the implications of multidisciplinary treatment. *Neural. Regen. Res.* 2021;16(3):587–590. DOI: 10.4103/1673-5374.293151
41. Pagonabarraga J., Álamo C., Castellanos M. et al. Depression in major neurodegenerative diseases and strokes: a critical review of similarities and differences among neurological disorders. *Brain Sci.* 2023;13(2):318. DOI: 10.3390/brainsci13020318
42. Liu Y., Ding L., Xianyu Y. et al. Research on depression in Parkinson disease: a bibliometric and visual analysis of studies published during 2012–2021. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(31):e29931. DOI: 10.1097/md.00000000000029931
43. Jiang X., Zhang L., Liu H. et al. Efficacy of non-pharmacological interventions on depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a study protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2023;13(5):e068019. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-068019
44. Smith P.J., Blumenthal J.A., Hoffman B.M. et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom. Med.* 2010;72(3):239–252. DOI: 10.1097/psy.0b013e3181d14633
45. David F.D., Robichaud J.A., Leurgans S.E. et al. Exercise improves cognition in Parkinson's disease: the PRET-PD randomized, clinical trial. *Mov. Disord.* 2015;30(12):1657–1663. DOI: 10.1002/mds.26291
46. Sacheli M.A., Neva J.L., Lakhani B. et al. Exercise increases caudate dopamine release and ventral striatal activation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2019;34(12):1891–1900. DOI: 10.1002/mds.27865
47. van der Kolk N.M., de Vries N.M., Penko A.L. et al. A remotely supervised home-based aerobic exercise programme is feasible for patients with Parkinson's disease: results of a small randomised feasibility trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2018;89(9):1003–1005. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315728
48. Thangaleela S., Sivamaruthi B.S., Kesika P. et al. Neurological insights into sleep disorders in Parkinson's disease. *Brain Sci.* 2023;13(8):1202. DOI: 10.3390/brainsci13081202
49. Яковлева О.В., Полуэктов М.Г., Ляшенко Е.А., Левин О.С. Субъективные и объективные варианты дневной сонливости при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019;119(9-2):44–50.
50. Яковлева О.В., Полуэктов М.Г., Ляшенко Е.А., Левин О.С. Subjective and objective subtypes of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(9-2):44–50. DOI: 10.17116/jnevro201911909244
51. Доронина К.С., Иллариошкин С.Н., Доронина О.Б. Влияние парасомний на клинические и функциональные характеристики экстрапирамидных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(9):13–18.
52. Doronina K.S., Illarioshkin S.N., Doronina O.B. The influence of parasomnia on clinical and functional characteristics of extrapyramidal disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(9):13–18. DOI: 10.17116/jnevro202112109113
53. Amara A.W., Memon A.A. Effects of exercise on non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Clin. Ther.* 2018;40(1):8–15. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.11.004

Информация об авторе

Гусева Ольга Владимировна – канд. мед. наук, врач по лечебной физкультуре отделения физиотерапии, доцент каф. госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины Сибирского государственного медицинского университета, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8659-9832>

Information about the author

Olga V. Guseva – Cand. Sci. (Med.), exercises treatment doctor, Physiotherapy department, assistant professor, Division of advanced-level therapy with a course in rehabilitation, physiotherapy and sports medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8659-9832>



Анализ чувствительности и специфичности метода детекции α -синуклеина в ткани слюнных желёз в качестве диагностического гистологического маркера болезни Паркинсона: систематический обзор и метаанализ

К.К. Хачева, С.Н. Иллариошкин, А.В. Карабанов

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Аннотация

Иммуногистохимическое исследование маркера болезни Паркинсона α -синуклеина (α -syn) в биоптатах слюнных желёз (СЖ) – один из активно изучаемых методов верификации и ранней диагностики заболевания. Цель систематического обзора и метаанализа – проанализировать особенности дизайнов клинических исследований (КИ) и оценить объединённую чувствительность и специфичность метода. В обзор включались публикации, найденные по заданным ключевым словам и соответствующие критериям включения. Метаанализ проводился только для сравнительных КИ с использованием унивариантной модели случайных эффектов с целью вычисления объединённой специфичности и чувствительности.

В систематический обзор включены 16 КИ, в метаанализ – 13 КИ. Наиболее часто в КИ использовали антитела (АТ) к модифицированному α -syn и двойную детекцию, а также инцизионные биоптаты СЖ. Выявлена необходимость проведения КИ с количественной оценкой результатов. Доля пациентов с нежелательными явлениями составила около 15%, они чаще отмечались при использовании тонкоигольной биопсии СЖ. Объединённая чувствительность и специфичность метода (без учёта вида АТ к α -syn и размера СЖ) составили 76,6 и 98,0% соответственно. При использовании АТ только к фосфорилированному α -syn и крупных СЖ показаны большие чувствительность (76,3%) и специфичность (99,3%).

Наиболее перспективным вариантом методики является двойная детекция с АТ к модифицированному α -syn и маркерам нервных волокон в инцизионном материале крупных СЖ с количественной оценкой результатов. Метаанализ продемонстрировал возможность развития и внедрения метода в клинику как диагностического из-за его высокой чувствительности и специфичности. Необходимы дальнейшие КИ с количественной оценкой для получения полного представления о значимости метода не только для верификации болезни Паркинсона, но и для получения представлений о выраженности нейродегенеративного процесса и прогнозе течения заболевания.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; биопсия слюнной железы; иммуногистохимия; α -синуклеин; метаанализ; систематический обзор

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Адрес для корреспонденции: Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.
E-mail: christina.khacheva@gmail.com. Хачева К.К.

Для цитирования: Хачева К.К., Иллариошкин С.Н., Карабанов А.В. Анализ чувствительности и специфичности метода детекции α -синуклеина в ткани слюнных желёз в качестве диагностического гистологического маркера болезни Паркинсона: систематический обзор и метаанализ. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(4):83–95.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1129>

Поступила 30.04.2024 / Принята в печать 03.06.2024 / Опубликовано 25.12.2024

Sensitivity and Specificity of the Diagnostic Method for Detecting α -Synuclein as a Histological Marker for Parkinson's Disease in Salivary Gland Tissues: a Systematic Review and Meta-analysis

Kristina K. Khacheva, Sergey N. Illarionov, Alexey V. Karabanov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Immunohistochemistry of α -synuclein (α -syn), a marker for Parkinson's disease, in salivary gland (SG) biopsy specimens has been actively studied as a method of verification and early diagnosis. This systematic review and meta-analysis aim to analyze characteristics of study designs and evaluate pooled sensitivity and specificity.

The review included publications that were found by keyword search and met inclusion criteria. The meta-analysis of comparative studies was conducted using a univariate random-effects model to calculate pooled specificity and sensitivity.

The systematic review and meta-analysis included 16 and 13 clinical studies, respectively. Antibodies against modified α -syn, double detection, and incisional biopsy specimens of SGs were the most common approaches used in the studies. There is a need for clinical studies with quantitative data analysis. Approximately 15% of patients experienced adverse events, which were more common in case of fine-needle aspiration biopsy specimens of SGs. Pooled sensitivity and specificity (regardless of the anti- α -syn antibody type and SG size) were 76.6% and 98.0%, respectively. Sensitivity (76.3%) and specificity (99.3%) were higher when antibodies against phosphorylated α -syn and major SGs were used.

The most promising variant of the method involved double detection using antibodies against modified α -syn and markers of nerve fibers in incisional biopsy specimens of major SGs and quantitative data analysis. The meta-analysis revealed a possibility of developing this diagnostic method and implementing it into routine practice owing to its high sensitivity and specificity. Further studies employing quantitative data analysis are required to gain deeper insight into the method's role in verifying Parkinson's disease and informing the severity of neurodegeneration and disease prognosis.

Keywords: Parkinson's disease; salivary gland biopsy; immunohistochemistry; α -synuclein; meta-analysis; systematic review

Source of funding: The 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: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia. Research Center of Neurology.

E-mail: christina.khacheva@gmail.com. Khacheva K.K.

For citation: Khacheva K.K., Illarionov S.N., Karabanov A.V. Sensitivity and specificity of the diagnostic method for detecting α -synuclein as a histological marker for Parkinson's disease in salivary gland tissues: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(4):83–95.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1129>

Received 30.04.2024 / Accepted 03.06.2024 / Published 25.12.2024

Введение

Общепризнанным стандартом достоверной диагностики болезни Паркинсона (БП) является посмертное гистологическое исследование с детекцией патологически модифицированного белка α -синуклеина (α -syn) в чёрной субстанции головного мозга [1]. Белок α -syn экспрессируется преимущественно в нервной системе и располагается в пресинаптических терминалах, где в норме участвует в транспорте везикул, регуляции высвобождения дофамина и внутриклеточном гомеостазе кальция [2].

Экзо- и эндогенные факторы, запускающие механизм модификации и агрегации α -syn, как и молекулярные процессы, непосредственно приводящие к накоплению агрегатов, остаются неизученными. К настоящему времени существуют лишь предположения о возможном влиянии полиморфизмов в генах риска, химических веществ, физического воздействия (например, травм головы), радиационного излучения на активацию окислительного стресса и нейровоспаления в нервной ткани, провоцирующих агрегацию α -syn [3]. Модифицированный – фосфорилированный или нитрозилированный – α -syn нарушает внутриклеточный транспорт, нарушает синаптическую

передачу, усиливает окислительный стресс за счёт развития митохондриальных нарушений и способствует активации микроглии. Именно эти процессы впоследствии становятся основополагающими в развитии дисфункции нейронов, которая по мере прогрессирующего накопления агрегатов приводит к клиническим проявлениям БП [4]. Таким образом, несмотря на большое количество неизученных факторов и процессов в патогенезе, исследователями была определена ключевая роль модифицированного α -syn в развитии БП и возможность использования его в качестве гистологического маркера заболевания [4, 5].

Более 20 лет назад Н. Braak и соавт. обосновали концепцию «кишечно-церебральной оси» при БП и формирования агрегатов α -syn в периферической нервной системе ещё перед их появлением в чёрной субстанции и задолго до развития типичных моторных симптомов БП [6]. Клинические исследования (КИ) показали, что такие агрегаты обнаруживаются при гистологическом исследовании образцов не только головного мозга, но и различных органов с обильной периферической иннервацией, что объясняет наличие немоторных симптомов БП, связанных с нарушением функции периферической нервной системы и возникающих, как правило, намного раньше двигательных нарушений [5, 7]. По результатам этих КИ было выдвинуто предположение о возможности прижизненной гистологической диагностики sporadic БП, основанной на выявлении ведущего маркера заболевания – патологического α -syn – в биопсийном материале доступных для изучения органов: кожи, кишечника, слюнных желёз (СЖ) [5, 8, 9].

В систематическом обзоре англоязычных публикаций авторы сделали вывод о возможности использования биопсии и гистологического исследования кожи и СЖ в качестве потенциальных диагностических методов при БП, исключив процедуру биопсии и гистологии кишечника из-за низкой частоты обнаружения агрегатов, соображений безопасности и высокой сложности взятия материала [9]. Однако, согласно работам других исследователей, использование кожных биоптатов в качестве материала для диагностики имеет ряд ограничений [10, 11]. Относительно высокая вероятность выявления агрегатов α -syn при исследовании кожи оказалась высокозависимой от места взятия материала и требовала изучения большого количества участков для взятия биопсии для получения удовлетворительных результатов. Кроме того, большинство исследований кожи было проведено с использованием метода гистологии замороженного среза – менее распространённого и доступного к проведению в лабораториях по всему миру в сравнении с парафиновыми гистологическими протоколами [10].

Некоторые исследователи считают, что основные проблемы в использовании СЖ в качестве материала для детекции α -syn могут быть связаны с высокой частотой забора тканей, окружающих железы (мышцы, жировая ткань, лимфатические узлы), а не собственно железистой ткани [9]. Необходимо при этом отметить, что указанные недостатки выявляются только при использовании в качестве объекта материала малых СЖ, полученного путём тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИБ), позволя-

ющей, хотя и с минимальной инвазивностью, получить лишь небольшой (согласно исследованиям – 7–34 мм³) объём материала для изучения [12, 13]. Однако известно, что использование крупных желёз и инцизионной биопсии (ИБ), в ходе которой проводится извлечение части СЖ объёмом 84–390 мм³ через небольшой (до 1 см в длину) разрез, значительно нивелирует проблемы недостаточности объёма материала для исследования [14–17]. К настоящему времени в отечественной литературе не опубликовано метаанализов с обзором особенностей различных методов иммуногистохимического (ИГХ) исследования биопсий СЖ, а также с анализом безопасности по данным всех КИ. Единственный метаанализ по данной теме был проведён зарубежными авторами около 5 лет назад и не включал публикации российских авторов [9].

Целью настоящего систематического обзора и метаанализа являлась оценка объединённой чувствительности и специфичности метода ИГХ-детекции модифицированного α -syn в ткани СЖ по данным КИ, опубликованных в России и за рубежом. Дополнительными целями работы также являлись оценка безопасности и анализ особенностей дизайнов КИ для определения наиболее перспективной методики.

Методика отбора публикаций

В систематический обзор включались все КИ на английском и русском языках, посвящённые изучению детекции α -syn в ткани СЖ пациентов с верифицированным диагнозом «болезнь Паркинсона», вне зависимости от того, прижизненно или посмертно была проведена диагностика. Поиск осуществлялся с использованием баз данных PubMed и Google Scholar по ключевым словам: «болезнь Паркинсона», «биопсия», «слюнная железа», «синуклеин», «Parkinson's disease», «biopsy», «salivary gland», «synuclein». Публикации без доступа к полному тексту не рассматривались в качестве материала для обзора в связи с невозможностью анализа информации о дизайне и результатах исследования. Дублирующие публикации, а также статьи, посвящённые исключительно методике проведения гистологического исследования биопсий СЖ у пациентов с БП, без статистической обработки и анализа результатов не включались в обзор. Для проведения метаанализа из пула публикаций, удовлетворяющих перечисленным выше критериям, отбирали публикации по сравнительным КИ с участием пациентов с БП и группы контроля.

При рассмотрении публикаций учитывали данные о количестве и диагнозах участников, методах верификации диагноза, использовании различных тестов для оценки состояния пациентов с БП, об исследуемом материале и способе его получения, используемых ИГХ-маркерах, методах оценки результатов (качественный/полуколичественный/количественный), количестве и характере нежелательных явлений (НЯ) на фоне вмешательства, а также данные, необходимые для оценки чувствительности и специфичности. Результаты оценки наличия агрегатов α -syn в материале пациентов с другими нейродегенеративными заболеваниями, кроме БП, не учитывали в расчётах объединённой чувствительности и специфичности,

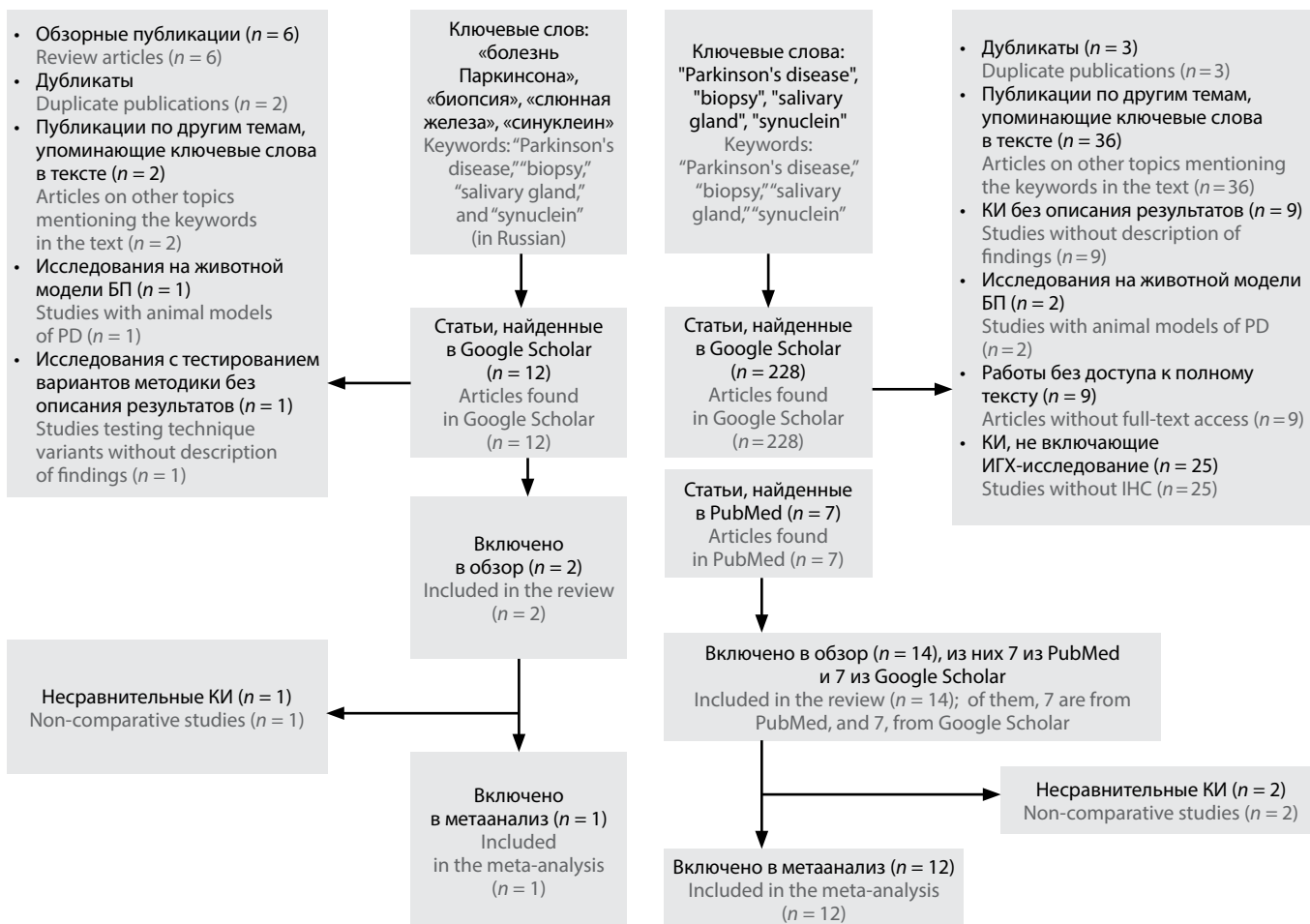


Рис. 1. Последовательность отбора публикаций для систематического обзора и метаанализа.

Fig. 1. Study selection for systematic review and meta-analysis.

так как таких пациентов невозможно отнести ни к группе контроля (из-за более высокой вероятности обнаружения α -syn в материале, чем у здоровых добровольцев), ни к группе пациентов с БП.

Статистический анализ данных

Статистический анализ и обработку данных производили с помощью языка программирования Python и модуля SciPy¹, а также программы «MetaDiSc 2.0», специально разработанной для метаанализа исследований точности диагностических тестов [18]. Методы описательной статистики включали определение медианы и межквартильного интервала, вычисление долей. Для вычисления объединённой специфичности и чувствительности, диагностического отношения шансов (diagnostic odds ratio, DOR), вероятности положительного результата теста при отсутствии заболевания (false positive rate, FPR), положительного (positive likelihood ratio, PLR) и отрицательного (negative likelihood ratio, NLR) отношения правдоподобия использовали унивариантную модель слу-

чайных эффектов, рекомендованную для применения в случае анализа небольшого количества достаточно неоднородных исследований. Гетерогенность определяли с помощью I^2 -критерия (диапазон значений от 0 до 100%), который позволяет выявить долю вариативности между исследованиями.

Общая характеристика дизайна и участников исследований

Проанализировано 16 публикаций, удовлетворяющих критериям отбора, из которых 14 (87,5%) были опубликованы на английском языке в базе данных PubMed в 2010–2023 г. [14–17, 19–28] (таблица, рис. 1). Дизайн всех КИ был открытым, рандомизация не проводилась. Доля сравнительных КИ с участием контрольной группы пациентов, проходивших процедуры КИ, аналогичные таковым в исследуемой группе, составила 81,2% (n = 13) [13–15, 17, 19–27]. Данные этих КИ использовали в дальнейшем для построения таблиц 2 × 2 и метаанализа чувствительности и специфичности. Результаты несравнительных КИ использовали в анализе безопасности и учитывали при рассмотрении особенностей методик.

¹ Python SciPy scientific computation library. URL: <https://scipy.org>

Данные публикаций, соответствующих критериям отбора
Data from the articles meeting the inclusion criteria

№ No.	Источник Source	Количество участников Number of patients	Количество участников с БП, прошедших биопсию и ИГХ-исследование Number of PD patients undergoing biopsy and immunohistochemistry	Количество участников группы контроля, прошедших биопсию и ИГХ-исследование Number of controls undergoing biopsy and IHC	Объект исследования Sampling site	Способ взятия материала Sampling technique	АТ Ab	АТ для двойной детекции Ab for double detection	Истинно положительный результат True-positive result	Ложноположительный результат False-positive result	Метод анализа результатов Data analysis
1	Cersósimo M.G. et al. (2011)	6	3	3	Малые СЖ Minor SGs	ИБ IB	α-суп	Нейрофиламенты Neurofilaments	2	0	Шкала Scale +/-
2	Adler C.H. et al. (2014)	15	12	NA	Подчелюстная СЖ/малые СЖ Submandibular/minor SGs	ТИБ FNAB	pS129-α-суп	Н/п NA	9	NA	Шкала Scale +/-
3	Adler C.H. et al. (2016)	35	28	9	Подчелюстная СЖ Submandibular SG	ТИБ FNAB	pS129-α-суп	Н/п NA	14	2	Шкала Scale +/-
4	Beach T.G. et al. (2016)	228	46	79	Подъязычная СЖ Sublingual SG	ИБ IB	pS129-α-суп	Н/п NA	42	0	Шкала Scale +/-
5	Folgoas E. et al. (2013)	27	16	9	Малые СЖ Minor SGs	ИБ IB	pS129-α-суп	Н/п NA	3	2	Шкала от 0 до 5 0–5 scale
6	Gao L. et al. (2015)	26	13	13	Малые СЖ Minor SGs	ИБ IB	α-суп	Н/п NA	9	0	Шкала Scale +/-
7	Vilas D. et al. (2016)	71	12	26	Подчелюстная СЖ Submandibular SG	ТИБ FNAB	α-суп/pS129-α-суп	Тирозингидроксилаза Tyrosine hydroxylase	8	0	Шкала Scale +/-
8	Carletti R. et al. (2017)	14	7	7	Малые СЖ Minor SGs	ИБ IB	α-суп/pS129-α-суп	Н/п NA	5	0	Количественный метод Quantitative
9	Shin J. et al. (2019)	16	16	14	Подчелюстная СЖ Submandibular SG	ТИБ/ИБ FNAB/IB	pS129-α-суп	S100	8	0	Шкала Scale +/-
10	Iranzo A. et al. (2018)	118	13	33	Малые СЖ Minor SGs	ИБ IB	α-суп/pS129-α-суп	Тирозингидроксилаза/ PGP 9.5 Tyrosine-hydroxylase/ PGP 9.5 Iodotyrosine deiodinase	7	1	Шкала от 0 до 4 0–4 scale

Окончание таблицы на стр. 88. | End of the Table on the p. 88.

№ No.	Источник Source	Количество участников, прошедших биопсию и ИГХ-исследование Number of patients undergoing biopsy and immunohistochemistry	Количество участников с БП, прошедших биопсию и ИГХ-исследование Number of PD patients undergoing biopsy and immunohistochemistry	Верификация диагноза БП (помимо клинических критериев Movement Disorder Society) PD diagnosis verification (beyond the Movement Disorder Society diagnostic criteria)	Стадия по Hoehn-Yahr Hoehn and Yahr stage	БП по этиологии PD etiology	Количество участников группы контроля, прошедших биопсию и ИГХ-исследование Number of controls undergoing biopsy and IHC	Объект исследования Sampling site	Способ взятия материала Sampling technique	АТ Ab	АТ для двойной детекции Ab for double detection	Истинно положительный результат True-positive result	Ложноположительный результат False-positive result	Метод анализа результатов Data analysis
11	Fernández-Espejo E. et al. (2021)	80	45	DAT-сканирование DAT scan	2,1	Идиопатическая Idiopathic	30	Околоушная СЖ Parotid SG	ТИБ FNAB	Нитрозилированному α -syn Nitrosylated α -syn	Йодотирозин дегидрогеназа Iodotyrosine deiodinase	45	0	Шкала от 0 до 5 0-5 scale
12	Ma L.-Y. et al. (2019)	26	8	DAT-сканирование DAT scan	1,6	Идиопатическая Idiopathic	7	Малые СЖ Minor SGs	ИБ IB	Нитрозилированному α -syn Nitrosylated α -syn	Н/п NA	8	0	Шкала Scale +/-
13	Mangone G. et al. (2022)	61	27	Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging	2	Идиопатическая Idiopathic	18	Малые СЖ Minor SGs	ТИБ FNAB	α -syn	Н/п NA	15	7	Шкала Scale +/-
14	Shin J.H. et al. (2020)	3	3	Н/п NA	Н/п NA	Семейная форма Familial	Н/п NA	Малые СЖ Minor SGs	ТИБ FNAB	pS129- α -syn	Нейрофиламенты Neurofilaments	0	Н/п NA	Шкала от 0 до 4 0-4 scale
15	Khudoerkov R.M. et al. (2016)	10	8	Н/п NA	2,1	Идиопатическая Idiopathic	2	Крупные СЖ Major SGs	ИБ IB	pS129- α -syn/ α -syn	β -Тубулин/тирозингидроксилаза β -Tubulin/tyrosine hydroxylase	6	1	Шкала от 0 до 4 0-4 scale
16	Khacheva K.K. et al. (2023)	12	12	Транскраниальная сонोगрафия чёрной субстанции Transcranial sonography of the substantia nigra	2,3	Идиопатическая Idiopathic	Н/п NA	Подъязычная СЖ Sublingual gland	ИБ IB	pS129- α -syn	PCP 9,5	12	Н/п NA	Количественный метод Quantitative
	Всего	748	260	Н/п NA	2 [1,85; 2,1]		236							

Общее количество участников в 16 КИ составило 762, из них 712 прошли все процедуры исследования, в том числе биопсию СЖ с последующим ИГХ-анализом. Клинически верифицированный диагноз БП был установлен у 288 пациентов, из которых все процедуры исследования прошли 260. В 15 КИ БП была спорадической (идиопатическая форма), в 1 КИ – генетической, что подтверждалось результатами генетического анализа. Диагноз БП в 6 КИ устанавливался только с учётом клинических критериев Movement Disorder Society, а в 5 КИ – с учётом данных однофотонной эмиссионной томографии с транспортером дофамина. В 3 КИ также проводились магнитно-резонансная томография головного мозга и транскраниальная сонография чёрной субстанции [22, 25, 27]. Стадия БП по функциональной шкале Hoehn–Yahr у пациентов была описана в 10 (62,5%) публикациях (среднее значение по всем КИ – 2 [Q₁–Q₃: 1,85–2,10]) [17, 21, 23, 24, 28]. Средняя длительность заболевания БП была точно указана в 15 КИ (среднее значение по всем КИ – 6,51 ± 3,70 года) [12, 13, 15, 19–21, 23–28].

Участниками группы контроля, прошедшими биопсию, являлись здоровые добровольцы или пациенты без неврологических заболеваний с патологиями СЖ (12 КИ; $n = 236$). Также в 4 КИ в отдельные группы были включены пациенты ($n = 200$) с другими нейродегенеративными заболеваниями (деменция с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера) и идиопатическим расстройством фазы сна с быстрыми движениями глаз (известным предиктором развития БП) [19, 21, 23, 26].

Особенности методик иммуногистохимической оценки материала слюнных желёз

В качестве материала для исследования в половине КИ были использованы малые СЖ [15, 16, 18, 22, 23, 25–27] (таблица). В КИ, предполагавших анализ материала крупных СЖ, использовались подчелюстные (4 КИ), подъязычная (2 КИ) и околоушная СЖ (1 КИ); в 1 КИ точная локализация использованной для изучения крупной СЖ не была указана [12–14, 17, 19, 21, 24, 28].

В 15 (93,7%) КИ для изучения был использован биопсийный материал, взятый прижизненно, в 1 КИ исследовался материал, взятый посмертно. В 10 КИ из 16 тканей СЖ получали путём ИБ, в остальных КИ – путём ТИБ. В работах, использовавших ТИБ (особенно в тех, что были проведены без сопутствующего ультразвукового контроля), была обнаружена высокая вероятность забора стороннего материала, не имеющего отношения к железистой части СЖ, в связи с чем требовалось повторение процедуры или исключение пациента из исследования [13, 21]. Малый объём получаемой ткани, как правило, позволял определить только наличие или отсутствие включений α -syn без возможности оценки степени и особенностей распространения включений в полной мере [15, 16, 20, 23, 25, 27]. Метод ИБ был лишён указанных недостатков и позволял получить образцы железистой ткани в необходимом объёме.

В 2 (11%) КИ дополнительно сравнивали результаты гистологического изучения СЖ с данными нейровизуализации

(магнитно-резонансная томография и транскраниальная сонография чёрной субстанции) [26, 28]. В обоих КИ не отмечено корреляции между результатами нейровизуализации и гистологического метода.

В 8 КИ проводили дополнительное тестирование состояния моторных и немоторных функций пациентов с БП с помощью различных тестов и опросников: унифицированная шкала оценки БП, шкала оценки немоторных симптомов, опросник для оценки немоторных симптомов, опросник качества жизни пациентов с БП, Монреальская шкала оценки когнитивных функций, краткая шкала оценки психического статуса, шкала сонливости Эпворта, тест оценки обоняния университета Пенсильвании [13, 16, 20, 21, 23, 25, 26, 28]. Однако только в 1 КИ оценивали возможную взаимосвязь клинических симптомов с результатами гистологического исследования и обнаружили корреляцию между распространённостью включений фосфорилированного по серину-129 α -syn (pS129- α -syn) с выраженностью немоторных симптомов, нарушениями сна и тяжестью эмоциональных расстройств [28]. Корреляции со стадией по Hoehn–Yahr в данном исследовании не выявлено.

Во всех КИ проводилось ИГХ-исследование наличия в нервной ткани СЖ различных форм α -syn: pS129- α -syn (11 КИ; 68,7% от всех анализируемых КИ), нитрозилированного α -syn (2 КИ; 12,5%), α -syn без посттрансляционных модификаций (7 КИ; 43,7%).

В 7 (43,7%) КИ применяли метод двойной детекции с использованием антител (АТ) к α -syn и к маркерам нервных волокон – тирозингидроксилазе (3 КИ), PGP 9.5 (2 КИ), нейрофиламентам (2 КИ), β -тубулину (1 КИ) [14, 15, 17, 21, 23, 27, 28]. Во всех КИ для ИГХ-исследований использовался парафинизированный материал. В КИ с детекцией pS129- α -syn использовали АТ 3 видов: мышинные моноклональные АТ к pS129- α -syn («WAKO», clone pSyn#64 или «Abcam», clone 81A, ab184674) и/или кроличьи моноклональные АТ к pS129- α -syn («Abcam», clone EP1536Y). В остальном для КИ была характерна большая вариабельность гистологических и ИГХ-методик, а также используемых клонов АТ. Наибольшее количество истинно положительных результатов (более 70% положительных результатов от всех пациентов с БП) получено в КИ с использованием нитрозилированного α -syn и pS129- α -syn при двойной детекции.

В 5 (31,2%) КИ для оценки результатов ИГХ-исследования применяли полуколичественный метод оценки степени распространённости включений α -syn в баллах, в 9 (56,2%) КИ – качественный метод с учётом лишь наличия или отсутствия включений. Только 2 (12,5%) КИ подразумевали применение количественных методов оценки [22, 28]. В одном из них измерение распространённости проводили с помощью программы анализа изображений «ImageJ» с последующим расчётом доли включений pS129- α -syn и немодифицированного α -syn относительно нервных волокон, меченных АТ к S100, и относительно общей площади материала на срезе. В результате расчётов было показано, что соотношение немодифицированного α -syn к нервным волокнам в группе пациентов с БП было ниже, чем в группе контроля, за счёт дегенерации

нервных волокон, в то время как наличие pS129- α -syn и, соответственно, высокое его отношение к нервным волокнам было характерно только для пациентов с БП [22]. В другом КИ измерение проводили с помощью программы, написанной на языке программирования Python 3.9, с использованием библиотеки Open CV для расчётов и Scikit-image для обработки фотографий с расчётом абсолютного значения площади включений pS129- α -syn и соотношения площади включений к площади нервных волокон, меченных АТ к PGP 9.5. pS129- α -syn выявлялся у всех пациентов с БП, а величина соотношения прямо коррелировала с результатами оценки клинического состояния и выраженности немоторных симптомов [28].

Во всех КИ включения α -syn в различных модификациях были обнаружены в материале СЖ пациентов с БП. Доля пациентов с БП с истинно положительным результатом (то есть с наличием включений модифицированного α -syn у пациентов с БП), превышающая 70%, была обнаружена в 8 (50%) КИ, из них 6 КИ являлись сравнительными (46,1% сравнительных КИ) [12, 13, 17, 19, 22, 24, 25, 28]. Среди указанных 8 КИ 62,5% составляли КИ с ИБ СЖ, 75% – с ИГХ-реакцией на материале крупных СЖ.

Доля положительных результатов достигала 100% в 3 (18,75%) КИ, из которых 2 были сравнительными (15% сравнительных КИ) [24, 25, 28]. Среди указанных 3 КИ с долей положительных результатов, равной 100%, 2 КИ были проведены с использованием материала крупных СЖ [24, 28].

В 5 (31,2%) КИ редкие включения α -syn были обнаружены у пациентов контрольной группы без БП, при этом в половине из них в качестве основного маркера был использован немодифицированный α -syn без присоединённых к нему фосфорных или азотистых остатков [13, 17, 20, 23, 26]. Эти случаи авторы КИ относили к вероятным ранним (доклиническим) случаям БП или дефектам ИГХ-окрашивания [13, 17, 22]. В пользу такого предположения выступает известный факт обнаружения телец Леви в посмертных исследованиях головного мозга примерно у 10–20% людей старше 60 лет без признаков паркинсонизма или деменции в течение жизни [29]. Также было показано, что немодифицированный α -syn, обнаруженный у контрольной группы в 2 КИ, в норме достаточно часто встречается в периферической нервной системе здоровых людей без признаков нейродегенеративного процесса [17, 23].

Накопление модифицированного α -syn было отмечено и у некоторых пациентов с другими нейродегенеративными заболеваниями. Так, положительный результат по наличию pS129- α -syn и нитрозилированного α -syn был характерен для пациентов с болезнью Альцгеймера и с деменцией с тельцами Леви в 4 КИ [16, 21, 23, 26].

Агрегаты α -syn были найдены у 43,8, 50,0 и 89% пациентов с идиопатическим расстройством фазы сна с быстрыми движениями глаз в 3 КИ [21, 23, 26]. Идиопатическое расстройство фазы сна с быстрыми движениями глаз в отсутствие других симптомов рассматривается в качестве продромальной стадии нейродегенеративного процесса и

с течением времени прогрессирует до клинически определяемой БП с вероятностью 80% [21]. Положительный результат у этой группы участников, вероятно, был обусловлен начальным этапом развития синуклеинопатии.

Анализ безопасности проводился на основании 15 КИ, в которых осуществлялась прижизненная оценка включений α -syn в материале СЖ. НЯ описаны в 4 (26,6%) КИ, из них 3 КИ были проведены с использованием ТИБ (50% от всех КИ с ТИБ) и 1 КИ – с применением ИБ (10% от всех КИ с ИБ). Общее количество пациентов с НЯ составило 77 человек (14,8% от общего количества всех участников ($n = 520$), прошедших ИБ в 15 КИ). Не выявлено ни одного серьёзного НЯ. Наиболее распространёнными НЯ были временный отёк, небольшое кровоизлияние, боль в области биопсии. Реже встречались умеренная боль в горле и небольшие кровоизлияния в месте вмешательства (в случае ТИБ). Все НЯ были проходящими, лёгкой степени тяжести и не требовали дополнительного медикаментозного или хирургического вмешательства для их купирования.

Чувствительность и специфичность иммуногистохимических методов выявления α -синуклеина в слюнных железах

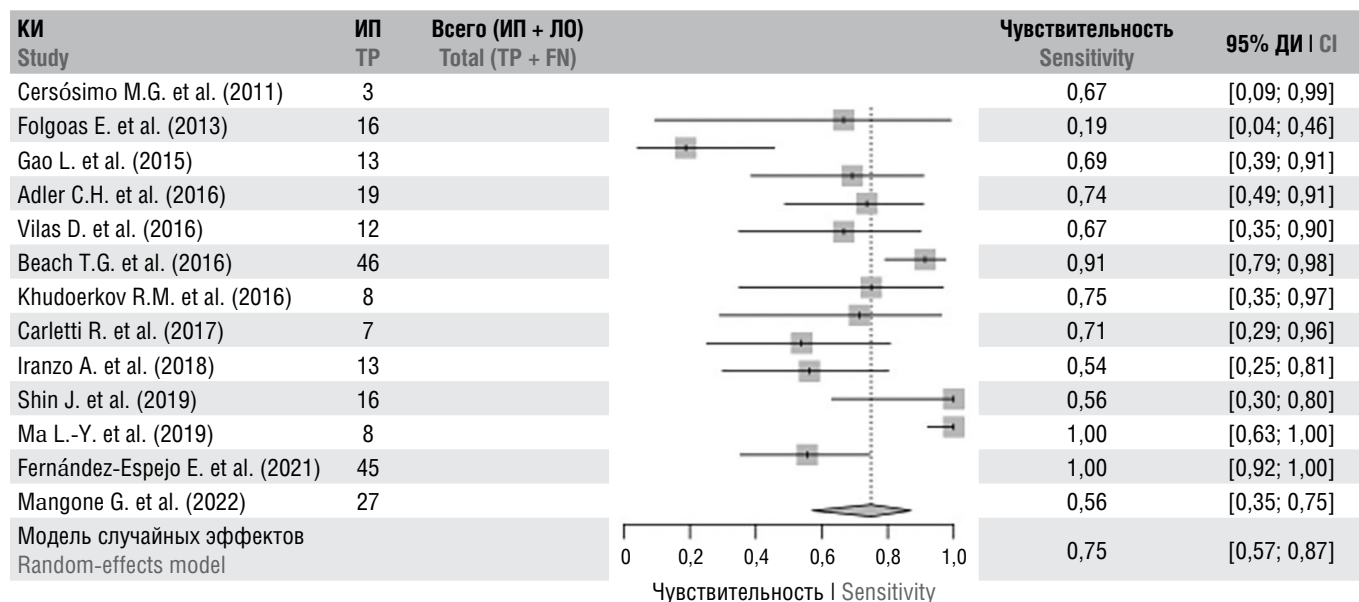
Для метаанализа из 16 КИ были отобраны 13 сравнительных КИ, в которых проводили сопоставление выявляемости модифицированного и немодифицированного α -syn с помощью соответствующих АТ в материале малых и крупных СЖ у пациентов с БП и у участников группы контроля без нейродегенеративных заболеваний [13–17, 19–26]. Общее количество участников, прошедших биопсию, в 13 КИ составило 685 человек, из них 223 пациента имели клинически установленный диагноз БП.

Объединённая чувствительность по всем 13 сравнительным КИ с группой контроля вне зависимости от вида использованных АТ к α -syn и материала для исследования (то есть с учётом всех КИ, проведённых на материале мелких и крупных СЖ) составила 0,749 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,575–0; $I^2 = 52\%$), специфичность – 0,984 (95% ДИ 0,855–0,999; $I^2 = 0,0$), DOR – 188,33 (95% ДИ 15,42–2299,96), FPR – 0,016 (95% ДИ 0,001–0,145), PLR – 48,02 (95% ДИ 4,6–501,25), NLR – 0,255 (95% ДИ 0,14–0,46) (рис. 2).

Объединённая чувствительность по 8 сравнительным КИ [13, 14, 17, 19–23], в которых использовались АТ только к pS129- α -syn, составила 0,66 (95% ДИ 0,476–0,800; $I^2 = 70,6\%$), специфичность – 0,974 (95% ДИ 0,840–0,996; $I^2 = 0,0$), DOR – 71,4 (95% ДИ 8,81–578,76), FPR – 0,026 (95% ДИ 0,004–0,160), PLR – 24,96 (95% ДИ 3,67–169,50), NLR – 0,349 (95% ДИ 0,211–0,578) (рис. 3).

Объединённая чувствительность по 5 сравнительным КИ [13, 14, 17, 19, 21], в которых использовались АТ только к pS129- α -syn и крупные СЖ в качестве материала, составила 0,761 (95% ДИ 0,608–0,993; $I^2 = 55,6\%$), специфичность – 0,993 (95% ДИ 0,197–1,000; $I^2 = 0,0$), DOR – 460,08 (95% ДИ 0,75–281555,50), FPR – 0,007 (95% ДИ 0–0,803), PLR – 110,67 (95% ДИ 0,196–62405,980), NLR – 0,241 (95% ДИ 0,139–0,420) (рис. 4).

А



В

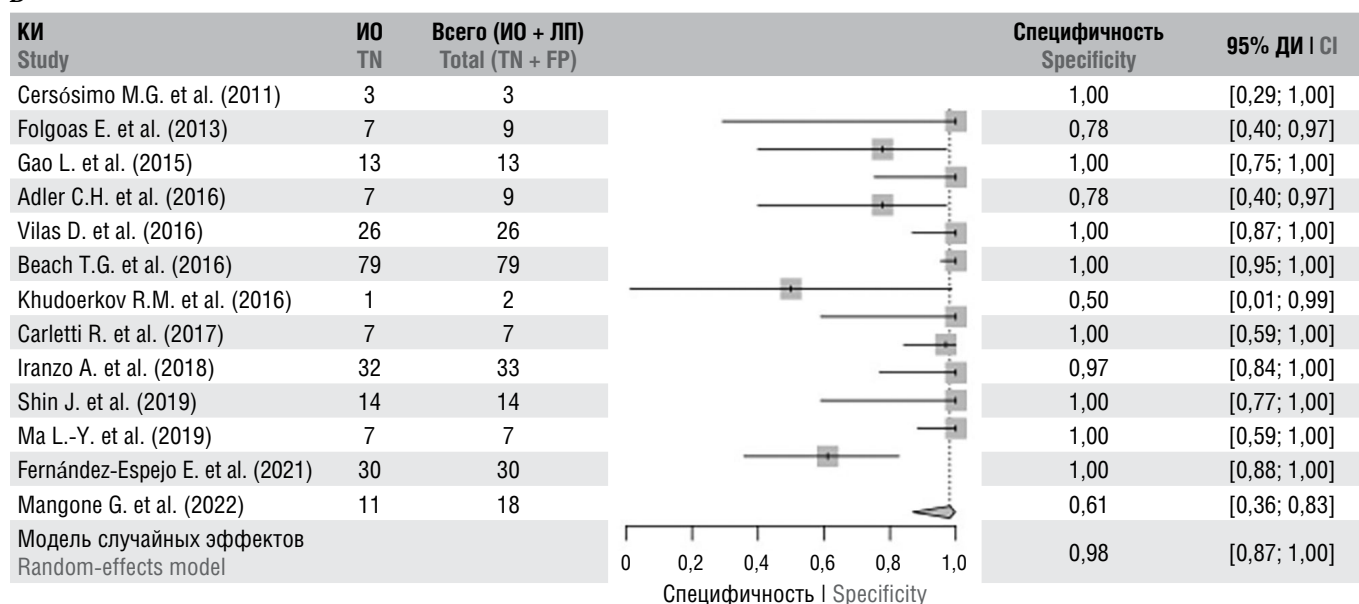


Рис. 2. Объединённая чувствительность (А) и специфичность (В) по сравнительным КИ для методов детекции α -суп в СЖ пациентов с БП и в группе контроля вне зависимости от типа использованных АТ к α -суп.

Здесь и на рис. 3, 4: ИП – истинно положительный результат; ИО – истинно отрицательный результат; ЛП – ложноположительный результат; ЛО – ложноотрицательный результат.

Fig. 2. Pooled sensitivity (A) and specificity (B) across all the comparative studies for methods of detecting α -syn in SGs of PD patients and controls, regardless of anti- α -synuclein Abs.

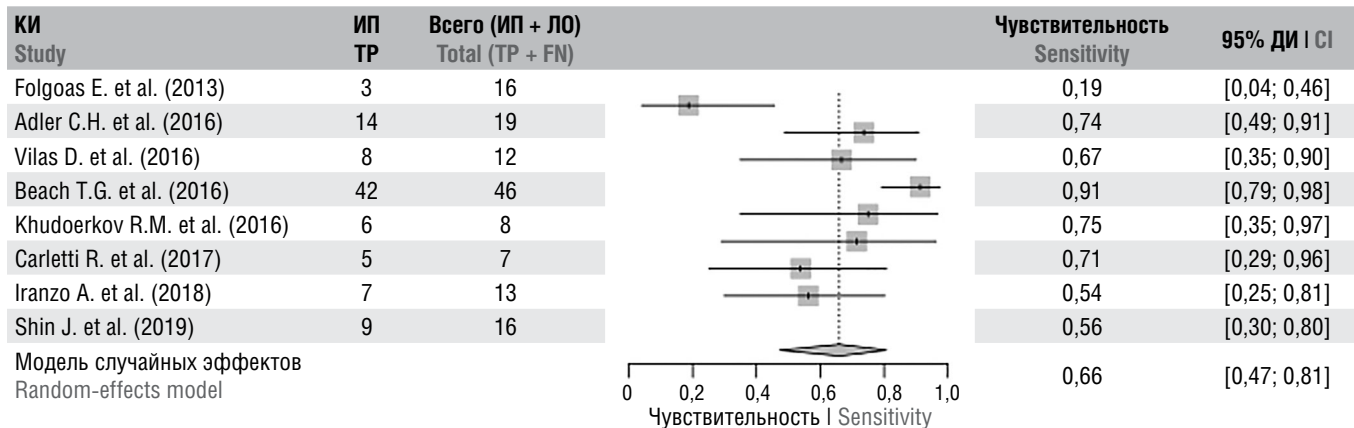
Here and in Fig. 3 and 4: TP, true-positive result; TN, true-negative result; FP, false-positive result; FN, false-negative result.

Таким образом, при использовании в качестве материала крупных СЖ пациентов с БП и ИГХ-метода с детекцией pS129- α -суп выявлены наибольшие показатели чувствительности (76,3%) и специфичности (99,3%). Тем не менее, даже в отсутствие спецификации деталей методики, чувствительность биопсийного метода в отношении выявления маркеров БП составляет 75,0%, специфичность – 98,4%.

Обсуждение

Результаты систематического обзора, включающего 16 КИ с участием 260 пациентов с БП, прошедших биопсию СЖ с дальнейшей ИГХ-оценкой включений маркера БП α -суп, продемонстрировали достаточно высокую значимость метода в диагностике идиопатической БП.

A



B

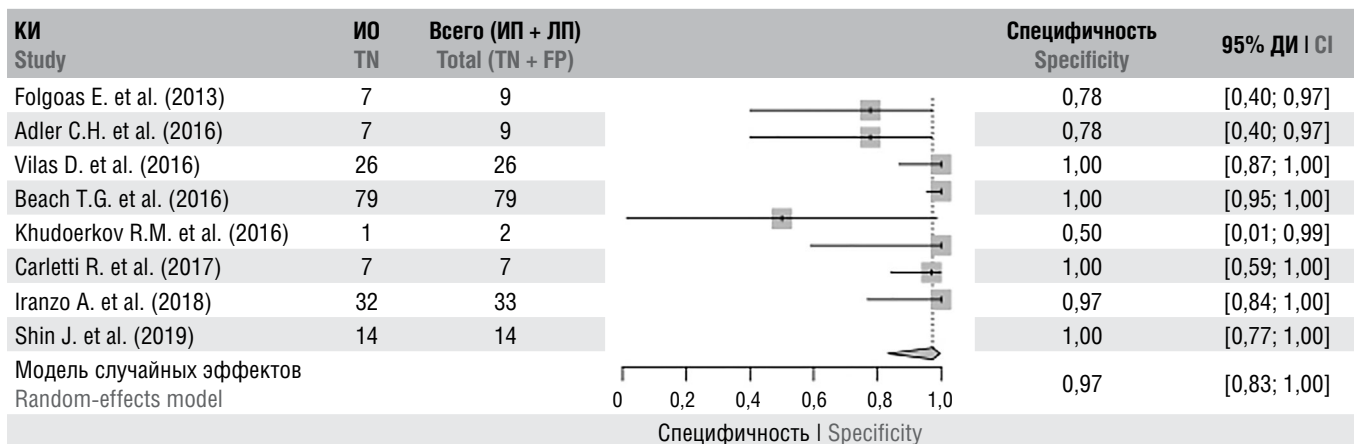


Рис. 3. Объединённая чувствительность (A) и специфичность (B) по сравнительным КИ для методов детекции α -syn в СЖ пациентов с БП и в группе контроля, в которых использовались АТ к pS129- α -syn.

Fig. 3. Pooled sensitivity (A) and specificity (B) across the comparative studies for methods of detecting α -syn in SGs of PD patients and controls using anti-pS129- α -syn Abs.

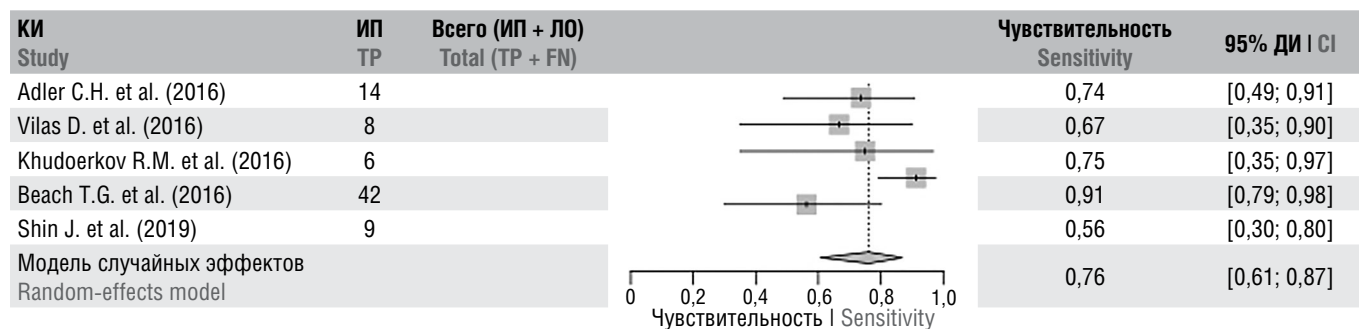
Для подавляющего большинства КИ было характерно проведение анализа результатов в сравнении с группой контроля. Более чем в 80% работ при ИГХ-исследованиях использовали АТ к наиболее характерным для БП модифицированным формам α -syn, в 50% – применяли наиболее эффективный метод двойной детекции. Обработка результатов в большинстве КИ подразумевала только качественную оценку, намного реже использовался полуколичественный метод. Количественный анализ полученных результатов детекции был описан только в 2 недавних КИ. Несмотря на то что большая часть рассмотренных работ предусматривала использование стандартных и эффективных гистологических и ИГХ-методов, которые достаточно легко воспроизводимы в условиях патолого-анатомических лабораторий и не создают ограничений для широкого применения, отсутствие подходов для проведения количественной оценки степени распространения включений α -syn на ранних этапах изучения метода могло служить значимым препятствием для проведения большего количества КИ и внедрения его в клиническую практику.

В целом, вне зависимости от использования качественного или количественного метода оценки результата, эффективность ИГХ-метода в отношении верификации БП при использовании АТ к модифицированному α -syn в КИ была достаточно высокой: доля выявленных истинно положительных пациентов превышала 70% в половине всех КИ независимо от наличия группы сравнения и в 46% сравнительных КИ. В пятой части всех КИ доля положительных результатов достигала 100%.

Безопасность прижизненного биопсийного метода была оценена как удовлетворительная – доля пациентов с НЯ лёгкой тяжести составила около 15% по всем КИ. НЯ чаще отмечались в КИ с использованием ТИБ в качестве способа получения материала, чем в КИ с ИБ.

По результатам метаанализа объединённая чувствительность и специфичность метода оценки наличия маркера БП в материале СЖ без учёта вида АТ к α -syn и размера СЖ составили 76,6 и 98,0% соответственно. При анализе КИ с использованием АТ к pS129- α -syn без спецификации

A



B

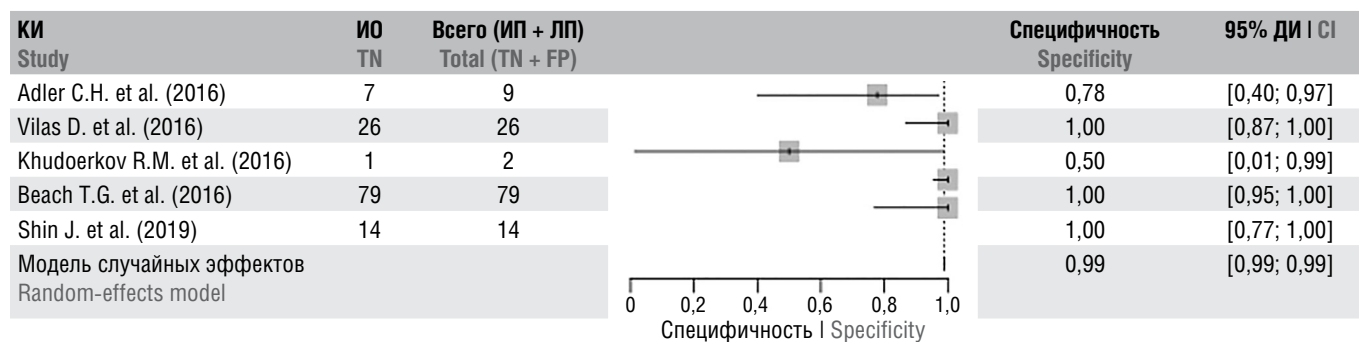


Рис. 4. Объединённая чувствительность (A) и специфичность (B) по сравнительным КИ для методов детекции α -суп в СЖ пациентов с БП и в группе контроля, в которых использовались АТ к pS129- α -суп и крупные СЖ в качестве материала для исследования.

Fig. 4. Pooled sensitivity (A) and specificity (B) across the comparative studies for methods of detecting α -syn in SGs of PD patients and controls using anti-pS129- α -syn Abs and major SG specimens.

в отношении величины исследуемой СЖ отмечалось снижение чувствительности метода до 66% при специфичности 97%. Анализ КИ, в которых использовались АТ только к pS129- α -суп и крупные СЖ в качестве материала, продемонстрировал большую чувствительность (76,3%) и специфичность (99,3%) такого метода по сравнению с остальными, что могло быть связано с большей вероятностью нахождения агрегатов в материале, имеющем более обильную моноаминергическую иннервацию, а также со значимо более высокой распространённостью форм α -суп с посттрансляционной модификацией среди пациентов с нейродегенеративными заболеваниями по сравнению со здоровыми людьми [31]. Последнее заключение подтверждается не только данными литературы, но и полученным в метаанализе объединённым значением PLR = 110,6, которое свидетельствует о том, что вероятность обнаружения модифицированного α -суп у пациентов с БП с помощью биопсийного метода с ИГХ-исследованием в 100 раз выше, чем у здоровых людей. Значительное превышение PLR общепринятой границы, равной 10, позволяет трактовать полученный результат как достаточный для суждения о высокой способности метода выявлять изучаемый маркер БП. По результатам метаанализа величина отношения шансов для диагностических исследований по выявлению АТ к pS129- α -суп в материале крупных СЖ была большой (460,08), что может свидетельствовать о потенциально высокой эффективности такого метода в отношении дифференциации

испытуемых по наличию или отсутствию БП. Необходимо отметить отсутствие значимого колебания значений объединённой специфичности (с 0,974 до 0,993) при последовательном исключении из анализа работ в зависимости от вида использованных в них АТ и материала для исследования.

Интерпретируя полученный результат на основании данных о чувствительности с точки зрения клинической практики, можно заключить, что у 76% пациентов, прошедших ИГХ-оценку наличия включений pS129- α -суп в крупных СЖ, с большой долей вероятности подтверждается диагноз БП, установленный ранее с помощью клинических критериев Movement Disorder Society. При этом вероятность того, что с помощью этого метода здоровые люди будут ложноположительно диагностированы как пациенты с БП, составляет всего 0,7% (на основании данных о специфичности). Однако нельзя исключить, что ложноположительные участники данного диагностического теста находятся в группе риска развития БП в будущем, а обнаружение в материале включений модифицированного α -суп может свидетельствовать о начале нейродегенеративного процесса, который, по-видимому, начинается в нервной ткани за десятилетия до типичной клинической манифестации заболевания [32].

Проведённое исследование является первым в российской научной литературе метаанализом в обла-

сти оценки значимости ИГХ-диагностики маркера БП α -syn в качестве диагностического метода. Зарубежный метаанализ англоязычных работ не включал в себя публикации российских авторов и некоторые ранние публикации с результатами посмертного ИГХ-исследования материала СЖ, полученного при ИБ [9]. В целом результаты объединённой чувствительности 5 сравнительных КИ в нашем случае и 3 КИ в другом метаанализе были сопоставимыми по значению объединённой специфичности: 0,99 в настоящем метаанализе и 0,96 в метаанализе 2019 г. [9]. Разница между значениями объединённой чувствительности в данном исследовании по сравнению с таковыми в ранее проведённом метаанализе составила 10,3% (76,3% против 66,0% соответственно). Полученное различие, вероятно, связано с несколько большим количеством проанализированных КИ в настоящей работе.

Несмотря на преимущества данного метаанализа и его ценность для критической оценки диагностического ИГХ-метода, у проведённого исследования существуют ограничения. Во-первых, оригинальные КИ, включённые в анализ, были небольшими по объёму выборки и имели

определённую гетерогенность, которая могла в некоторой степени повлиять на результаты. Во-вторых, часть публикаций не смогла удовлетворить критериям отбора по причине отсутствия полных текстов в общем доступе, поэтому некоторые КИ и их результаты, способные повлиять на значения чувствительности и специфичности, не были оценены.

Выводы

Результаты метаанализа позволяют сделать вывод о возможности дальнейшего развития метода детекции модифицированного α -syn в материале крупных СЖ и его внедрения в клинику в качестве диагностического. Чувствительность и специфичность метода являются достаточно высокими, однако требуется сравнительный анализ с другими методами диагностики БП. Необходимы также дальнейшие исследования с количественной оценкой результатов для получения наиболее полного представления о значимости метода не только для верификации диагноза БП, но и для получения представлений о выраженности нейродегенеративного процесса и, соответственно, прогнозе течения заболевания.

Список источников / References

- McKeith I.G., Boeve B.F., Dickson D.W. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88–100. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004058
- Lotharius J., Brundin P. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alpha-synuclein. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002;3(12):932–942. DOI: 10.1038/nrn983
- Brás I.C., Outeiro T.F. Alpha-synuclein: mechanisms of release and pathology progression in synucleinopathies. *Cells*. 2021;10(2):375. DOI: 10.3390/cells10020375
- Srinivasan E., Chandrasekar G., Chandrasekar P. et al. Alpha-synuclein aggregation in Parkinson's disease. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;8:736978. DOI: 10.3389/fmed.2021.736978
- Ma L.Y., Liu G.L., Wang D.X. et al. Alpha-Synuclein in peripheral tissues in Parkinson's disease. *ACS Chem. Neurosci.* 2019;10(2):812–823. DOI: 10.1021/acscchemneuro.8b00383
- Braak H., Rüb U., Gai W.P., Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2003;110(5):517–536. DOI: 10.1007/s00702-002-0808-2
- Сальков В.Н., Воронков Д.Н., Хачева К.К. и др. Клинико-морфологический анализ случая болезни Паркинсона. *Архив патологии*. 2020; 82(2):52–56.
- Salkov V.N., Voronkov D.N., Khacheva K.K. et al. Clinical and morphological analysis of a case of Parkinson's disease. *Архив Патологии*. 2020;82(2):52–56. DOI: 10.17116/patol20208202152
- Beach T.G., Adler C.H., Sue L.I. et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 2010;119(6):689–702. DOI: 10.1007/s00401-010-0664-3
- Tsukita K., Sakamaki-Tsukita H., Tanaka K. et al. Value of in vivo α -synuclein deposits in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2019;34(10):1452–1463. DOI: 10.1002/mds.27794
- Doppler K. Detection of dermal alpha-synuclein deposits as a biomarker for Parkinson's disease. *J. Parkinsons. Dis.* 2021;11(3):937–947. DOI: 10.3233/JPD-202489
- Соболев В.Б., Худерков Р.М. Иммуногистохимическое выявление α -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., Khudoerkov R.M. Immunohistochemical detection of α -synuclein in the salivary gland as a biomarker of Parkinson's disease. *Bulletin of the National Parkinson's Disease and Movement Disorder Society*. 2017;(2):16–23.
- Adler C.H., Dugger B.N., Hinn 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
- Adler C.H., Dugger B.N., Hentz J.G. et al. Peripheral synucleinopathy in early Parkinson's disease: submandibular gland needle biopsy findings. *Mov. Disord.* 2016;31(2):250–256. DOI: 10.1002/mds.27044
- Shin J., Park S.H., Shin C. et al. Submandibular gland is a suitable site for alpha synuclein pathology in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019;58:35–39. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.04.019
- Cersosimo M.G., Perandones C., Micheli F.E. et al. Alpha-synuclein immunoreactivity in minor salivary gland biopsies of Parkinson's disease patients. *Mov. Disord.* 2011;26(1):188–190. DOI: 10.1002/mds.23344
- Gao L., Chen H., Li X. et al. The diagnostic value of minor salivary gland biopsy in clinically diagnosed patients with Parkinson's disease: comparison with DAT PET scans. *Neurol. Sci.* 2015;36(9):1575–1580. DOI: 10.1007/s10072-015-2190-5
- Худерков Р.М., Воронков Д.Н., Богданов Р.Р. и др. Исследование α -синуклеина в биоптатах подъязычных слюнных желёз при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2016;21(3):152–157.
- Khudoerkov R.M., Voronkov D.N., Bogdanov R.R. et al. Study of α -synuclein deposition in the sublingual salivary gland biopsy slices in Parkinson's disease. *Neurological Journal*. 2016;21(3):152–157. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-3-152-157
- Plana M.N., Arevalo-Rodriguez I., Fernández-García S. et al. Meta-DiSc 2.0: a web application for meta-analysis of diagnostic test accuracy data. *BMC Med. Res. Methodol.* 2022;22(1):306. DOI: 10.1186/s12874-022-01788-2
- Корнеев А.А., Рязанцев С.В., Вяземская Е.Э. Вычисление и интерпретация показателей информативности диагностических медицинских технологий. *Медицинский совет*. 2019;(20):41–47.
- Korneenkov A.A., Ryazantsev S.V., Vяземская Е.Е. Calculation and interpretation of information content indicators of diagnostic medical technologies. *Medical advice*. 2019;(20):41–47. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-20-45-51
- Beach T.G., Adler C.H., Serrano G. et al. Prevalence of submandibular gland synucleinopathy in Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies and other Lewy body disorders. *J. Parkinsons Dis.* 2016;6(1):153–163. DOI: 10.3233/JPD-150680
- Folgoas E., Lebouvier T., Leclair-Visonneau L. et al. Diagnostic value of minor salivary glands biopsy for the detection of Lewy pathology. *Neurosci. Lett.* 2013;551: 62–64. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.07.016

22. Vilas D., Iranzo A., Tolosa E. et al. Assessment of α -synuclein in submandibular glands of patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study *Lancet Neurol.* 2016;15(7):708–718. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00080-6
23. Carletti R., Campo F., Fusconi M. et al. Phosphorylated α -synuclein immunoreactivity in nerve fibers from minor salivary glands in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017;38:99–101. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.031
24. Iranzo A., Borrego S., Vilaseca I. et al. α -Synuclein aggregates in labial salivary glands of idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep.* 2018;41(8):zsy101. DOI: 10.1093/sleep/zsy101
25. Fernández-Espejo E., Rodríguez de Fonseca F., Suárez J. et al. Native α -synuclein, 3-nitrotyrosine proteins, and patterns of nitro- α -synuclein-immunoreactive inclusions in saliva and submandibular gland in Parkinson's disease. *Antioxidants. (Basel).* 2021;10(5):715. DOI: 10.3390/antiox10050715
26. Ma L.Y., Gao L., Li X. et al. Nitrated alpha-synuclein in minor salivary gland biopsies in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 2019;704:45–49. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.03.054
27. Mangone G., Houot M., Gaurav R. et al. Relationship between substantia nigra neuromelanin imaging and dual alpha-synuclein labeling of labial minor in salivary glands in isolated rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Genes. (Basel).* 2022;13(10):1715. DOI: 10.3390/genes13101715
28. Shin J.H., Park S.H., Shin C. et al. Negative α -synuclein pathology in the submandibular gland of patients carrying PRKN pathogenic variants. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2020;81:179–182. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.07.004
29. Хачева К.К., Карабанов А.В., Богданов Р.Р. и др. 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.
- Khacheva K.K., Karabanov A.V., Bogdanov R.R. et al. Salivary gland immunohistochemistry vs substantia nigra sonography: comparative analysis of diagnostic significance. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2023;17(1):36–42. DOI: 10.54101/ACEN.2022.4.5
30. Gibb W.R., Lees A.J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1988;51(6):745–752. DOI: 10.1136/jnnp.51.6.745
31. Stewart T., Sossi V., Aasly J.O. et al. Phosphorylated α -synuclein in Parkinson's disease: correlation depends on disease severity. *Acta Neuropathol. Commun.* 2015;3:7. DOI: 10.1186/s40478-015-0185-3
32. Xie L.L., Hu L.D. Research progress in the early diagnosis of Parkinson's disease. *Neurol. Sci.* 2022;43(11):6225–6231. DOI: 10.1007/s10072-022-06316-0

Информация об авторах

Хачева Кристина Константиновна – врач-невролог, лаборант-исследователь лаб. нейроморфологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9441-4797>

Карабанов Алексей Вячеславович – канд. мед. наук, врач-невролог консультативно-диагностического отделения Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2174-2412>

Иллариошкин Сергей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зам. директора по научной работе, директор Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Вклад авторов: Хачева К.К. – отбор публикаций для метаанализа, статистическая обработка, анализ результатов и написание текста публикации; Карабанов А.В. – отбор публикаций для метаанализа, анализ результатов; Иллариошкин С.Н. – анализ результатов, редактирование текста публикации. Все авторы приняли участие в формировании идеи исследования и разработке методологии проведения метаанализа.

Information about the authors

Kristina K. Khacheva – neurologist, laboratory assistant, Laboratory of neuromorphology, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9441-4797>

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

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

Authors' contribution: Khacheva K.K. – selection of publications for the meta-analysis, participation in the statistical processing, analysis of the results, writing the text of the publication; Karabanov A.V. – selection of publications for the meta-analysis, participation in the analysis of the results; Illarioshkin S.N. – participation in the analysis of the results, editing the text of the publication. All authors took part in forming the idea of the study and developing the methodology for conducting the meta-analysis.



Клеточные и молекулярные механизмы транскраниальной магнитной стимуляции: экспериментальные данные в оценке изменений нервной ткани

А.П. Красильникова¹, А.В. Егорова^{2,3}, Д.Н. Воронков², А.Г. Пойдашева², В.В. Глинкина³, В.С. Сухоруков^{2,3}

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

²Научный центр неврологии, Москва, Россия;

³Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Аннотация

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – неинвазивный метод направленного воздействия на электрическую активность нейронов головного мозга магнитным полем. Несмотря на доказанную эффективность в лечении ряда неврологических и психических заболеваний, изменения в нервной ткани на клеточном и молекулярном уровнях при разной длительности и интенсивности стимуляции мало изучены методами клеточной нейробиологии. Целью работы явился анализ и обобщение новых экспериментальных данных о фундаментальных механизмах действия ТМС и потенциальных возможностях данного метода в модуляции структурно-функциональных изменений в нервной ткани. В работе систематизированы современные сведения о влиянии разных протоколов ТМС на механизмы синаптической пластичности, нейрогенез и дифференцировку нейронов. Отдельные разделы посвящены нейропротективным эффектам данного метода, а также ответной реакции глиального микроокружения. Исследования механизмов ТМС будут способствовать разработке более результативных и надежных протоколов лечения.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция; нейропластичность; глия; нейрогенез; нейропротекция; синаптогенез

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

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

Адрес для корреспонденции: Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.
E-mail: av_egorova@bk.ru. Егорова А.В.

Для цитирования: Красильникова А.П., Егорова А.В., Воронков Д.Н., Пойдашева А.Г., Глинкина В.В., Сухоруков В.С. Клеточные и молекулярные механизмы транскраниальной магнитной стимуляции: экспериментальные данные в оценке изменений нервной ткани. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(4):96–109.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1152>

Поступила 20.06.2024 / Принята в печать 09.09.2024 / Опубликовано 25.12.2024

Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Transcranial Magnetic Stimulation: Experimental Data for Evaluating Changes in Nervous Tissue

Anna P. Krasilnikova¹, Anna V. Egorova^{2,3}, Dmitry N. Voronkov²,
Alexandra G. Poydasheva², Valeria V. Glinkina³, Vladimir S. Sukhorukov^{2,3}

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive method for targeted modulation of the electrical activity of brain neurons with a magnetic field. Although TMS efficacy was demonstrated in the treatment of several neurological and mental disorders, changes in nervous tissue at the cellular and molecular levels with different duration and intensity of stimulation have been relatively understudied by cellular neurobiology methods. Aim. The aim of this review was to evaluate and summarize new experimental data on the fundamental mechanisms underlying the action of TMS and its potential in modulating structural and functional changes in nervous tissue. This article summarizes recent data on the effects of different TMS protocols on the mechanisms underlying synaptic plasticity, neurogenesis, and neuronal differentiation. Separate sections summarize the neuroprotective effects of this method and glial microenvironment response. Studies to investigate the mechanisms of TMS will contribute to the development of more effective and reliable treatment protocols.

Keywords: transcranial magnetic stimulation; neuroplasticity; glia; neurogenesis; neuroprotection; synaptogenesis

Source of funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

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

For correspondence: 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia. Research Center of Neurology.

E-mail: av_egorova@bk.ru. Egorova A.V.

For citation: Krasilnikova A.P., Egorova A.V., Voronkov D.N., Poydasheva A.G., Glinkina V.V., Sukhorukov V.S. Cellular and molecular mechanisms underlying transcranial magnetic stimulation: experimental data for evaluating changes in nervous tissue. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(4):96–109.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1152>

Received 20.06.2024 / Accepted 09.09.2024 / Published 25.12.2024

Введение

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – это метод направленного неинвазивного воздействия на электрическую активность нейронов. Суть его заключается в стимуляции нервных клеток короткими магнитными импульсами, вызывающими деполяризацию пре- и постсинаптической мембраны. В головном мозге магнитное поле индуцирует электрический ток, влияющий на электрофизиологические параметры нейронов стимулируемой области [1–3].

В настоящее время ТМС широко применяется в клинической практике с целью диагностики, лечения и реабилитации ряда неврологических и психических заболеваний. Согласно европейским рекомендациям [4], на сегодняшний день установлена эффективность данного метода в лечении клинической депрессии, резистентной к медикаментозной терапии [5–7], нейропатической боли [8–10] (уровень доказательности А), при реабилитации пациентов с дви-

гательным постинсультным дефицитом [11, 12] (уровень доказательности В). Статистически значимая положительная динамика прослеживалась в случае болезни Паркинсона [13, 14], спастичности при рассеянном склерозе [15], мигрени [16] и др.

В исследовательской практике ТМС используется для оценки возбудимости моторной коры, динамики когнитивных процессов, функционального картирования мозга [3].

Данный метод, как правило, хорошо переносится пациентами. Соблюдение рекомендаций по безопасности минимизирует появление таких серьезных неблагоприятных эффектов, как развитие эпилептических приступов (частота возникновения менее 1 на 60 000 сеансов) [17, 18]. Другие побочные эффекты, такие, например, как болевые ощущения в месте стимуляции, возникают чаще, но в большинстве случаев не влияют на переносимость процедуры [19].

Особая сложность изучения влияния ТМС на структуры головного мозга состоит в оценке направленности воздействия на немоторные зоны коры. В связи с этим затруднительно прогнозировать и интерпретировать результаты, полученные активацией совокупности нейронных сетей. Одновременное проведение электроэнцефалографии [20], функциональной магнитно-резонансной томографии, когнитивного тестирования и других методов [21] может решить проблемы детекции лишь частично.

Хотя клинические эффекты ТМС признаны, изменения в нервной ткани на клеточном и молекулярном уровнях при разной длительности и интенсивности стимуляции мало изучены методами клеточной нейробиологии. Проведение экспериментов на лабораторных животных осложняется несоответствием размеров катушки и стимулируемой области головного мозга. Направленное воздействие и сопоставление экспериментальных данных с клиническими результатами затруднено.

Фундаментальные исследования морфологии и функциональной активности нейронов и их клеточного окружения в ответ на воздействие магнитным полем с разными параметрами позволят существенно повысить эффективность данного метода.

Целью работы явился анализ и обобщение новых экспериментальных данных о фундаментальных механизмах действия ТМС и потенциальных возможностях данного метода в модуляции структурно-функциональных изменений в нервной ткани.

В настоящее исследование были включены экспериментальные работы преимущественно последних 5–7 лет, дающие оценку структурно-функциональным изменениям клеточных элементов нервной ткани под действием ТМС при помощи методов нейроморфологии и нейровизуализации. Поиск осуществлялся в базах данных PubMed и Google Scholar.

Общие аспекты ТМС

Подавляющее большинство исследований клеточных механизмов ТМС на лабораторных животных выполнено при стимуляции полушария или целого мозга крыс и мышей. Ввиду малых размеров грызунов фокальная стимуляция затруднительна, однако может быть достигнута либо применением миниатюрных катушек разной конструкции, в том числе с использованием ферромагнитного сердечника либо экранирующих материалов [22, 23]. В ранних работах было показано, что локальная стимуляция достижима у крыс при использовании применяемых в клинической практике 8-образных катушек. Разработка подобных катушек для крыс позволила генерировать односторонние двигательные вызванные потенциалы отдельной конечности, что указывает на возможность достаточно локального воздействия без существенного изменения конструкции катушки [22]. Другой подход в достижении локального воздействия состоит в снижении интенсивности магнитного поля [24], что, однако, встречает критику в связи с трудностями переноса получаемых в эксперименте результатов на человека.

Различия в размере мозга, интенсивности магнитной индукции и взаимодействии электрического поля с нервной тканью затрудняют трансляцию доклинических результатов, хотя компьютерное моделирование может облегчить подбор сходных условий стимуляции [25] и анализ электрических полей, возникающих в культурах клеток [26]. Кроме того, в ограничения исследований ТМС в эксперименте на животных входит в ряде случаев использование анестезии.

Вместе с тем очевидны и преимущества исследований эффектов ТМС на экспериментальных моделях: это контролируемые условия эксперимента, обеспечение однородности исследуемой выборки, использование генетических моделей заболеваний, применение всего арсенала современных методов нейровизуализации, включая *in vivo* микроскопию, а также возможность проведения нейроморфологических исследований для оценки off-line-эффекта (табл. 1).

Различают ТМС однократными стимулами, парными стимулами и ритмическую ТМС (рТМС). В этом случае генерируется серия импульсов с различными параметрами частоты и интенсивности. В случае рТМС условно выделяют низкочастотную стимуляцию (0,2–1,0 Гц), которая снижает нейрональную возбудимость, и высокочастотную стимуляцию (5 Гц или более), оказывающую возбуждающий эффект [2].

При низкочастотной рТМС чаще всего используется непрерывное нанесение одиночных импульсов, тогда как при высокочастотной рТМС обычно используются серии стимулов продолжительностью 2–10 с, разделённые паузами 20–50 с.

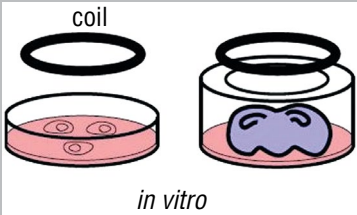
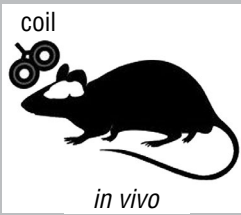

В дополнение к этим традиционным формам рТМС существуют некоторые другие подходы, один из которых реализуется в форме θ -паттерна – стимуляция интермиттирующими θ -вспышками (intermittent theta-burst stimulation, iTBS) или постоянными θ -вспышками (continuous theta-burst stimulation, cTBS) [3]. Было показано, что iTBS увеличивает, тогда как cTBS снижает возбудимость коры головного мозга в течение 1 ч после воздействия [27, 28].

Регистрируемые эффекты ТМС делятся на две группы: онлайн – в момент стимуляции и офлайн – после её окончания.

Наиболее частым онлайн-эффектом однократных стимулов ТМС на уровне нейронов является появление всплеска потенциалов действия. Переменное магнитное поле катушки стимулятора генерирует индуцированное электрическое поле в головном мозге с последующим возникновением электрического тока [29], при этом некоторые нейроны проявляют комбинированную активность. В этом случае после начального возбуждения наблюдается длительная фаза, сочетающая периоды торможения и возбуждения [30]. Этот феномен, вероятно, вызван запаздывающей активацией соседних тормозных интернейронов. Не все нейроны даже в центре стимуляции отвечают на ТМС. Эта неоднородность

Таблица 1. Возможности экспериментальных методов для оценки эффектов ТМС

Table 1. Summary of experimental methods to assess TMS effects

	 <i>in vitro</i>	 <i>in vivo</i>	 <i>in silico</i>	
Объект, оцениваемые эффекты, уровень организации Object, assessed effects, level of organization	Cultures of cells; online, offline effects; cell, intercellular interactions	Acute slices, online; cell, individual brain structures	Animal, online, offline; structures and systems	Mathematical model, online; structures and systems
Основные методы исследования Key study methods	Электрофизиология, флуоресцентная визуализация, иммуноморфология, биохимия, молекулярные и биохимические методы Electrophysiology, fluorescence imaging, immunomorphology, biochemistry, molecular and biochemical methods	Электрофизиология, флуоресцентная визуализация быстрых процессов Electrophysiology, fluorescence imaging of fast processes	Электрофизиология, поведение (двигательные и когнитивные тесты), микроскопия <i>in vivo</i> , иммуноморфология, молекулярные и биохимические методы Electrophysiology, behavior (motor and cognitive tests), <i>in vivo</i> microscopy, immunomorphology, molecular and biochemical methods	Моделирование условий и анализ магнитных и электрических полей в объекте при стимуляции Simulation of conditions and analysis of magnetic and electric fields in an object during stimulation
Возбуждение и синаптическая передача Excitation and synaptic transmission	+	+	+/-	
Пролиферация, дифференцировка и миграция Proliferation, differentiation, and migration	+	-	+	
Межклеточные, глионейрональные взаимодействия Intercellular, glioneuronal interactions	+	+/-	+	
Синаптогенез Synaptogenesis	+	-	+	
Разработка новых клинических протоколов стимуляции Development of new clinical stimulation protocols	-	-	+/-	+

в восприимчивости к магнитным импульсам может быть связана с различиями в локальной ориентации нервных клеток относительно индуцированного электрического поля. Эффект на уровне организма также варьирует в зависимости от ориентации катушки, при этом нейронные популяции рекрутируются по-разному [31, 32].

Согласно современным представлениям, эффекты ТМС чаще всего связаны с нейропротективным действием, стимуляцией нейро- и синаптогенеза, оптимизацией процессов синаптической передачи в структурах центральной нервной системы [33, 34]. Для индукции офлайн-эффекта используются паттерновые протоколы стимуляции и rTMS [35, 36].

В ответ на рТМС возбудимость нейронов изменяется из-за сдвига в ионном балансе вокруг популяции стимулируемых клеток. Деполаризация доминирует в механизме модуляции возбудимости, который напоминает индукцию синаптической пластичности. Однако гиперполяризация также играет важную роль, влияя на мембранный потенциал [37, 38].

Влияние ТМС на синаптогенез и механизмы синаптической передачи

Функциональные эффекты, вызванные рТМС, продолжают определять время после стимуляции [39]. При этом рТМС, помимо влияния на метаболический профиль клеток и синаптическую передачу, вызывает изменения синаптоархитектоники. Наиболее распространённая теория предполагает, что этот феномен сходен с такими механизмами синаптической пластичности, как долговременная депрессия или потенциация, индуцируемые в результате стимуляции нейрональной активности с разной частотой [40, 41]. Согласно современным представлениям, молекулярные механизмы структурно-функциональных перестроек нейронных сетей под действием ТМС ассоциированы с NMDA-рецепторами на постсинаптической мембране. Например, благодаря феноменам, схожим с долговременной потенциацией, вызванным рТМС, запускается перестройка актинового цитоскелета, что в конечном итоге приводит к модификации дендритов [42]. При долговременной потенциации сначала быстро увеличиваются и деформируются дендритные шипики за счёт усиления полимеризации и ветвления в них актина, а на последующих этапах в область синапса привлекаются белки, ответственные за функционирование постсинаптических уплотнений и кластеризацию рецепторов [43].

Влияние ТМС на синаптогенез и процессы синаптической передачи лучше всего исследованы в моторных областях коры головного мозга и гиппокампе.

A.D. Tang и соавт. использовали двухфотонную визуализацию для отслеживания пластичности дендритных шипиков в 5-м слое моторной коры у мышей разного возраста. Исследование показало, что однократный сеанс подпороговой ТМС с применением протокола стимуляции интермиттирующими θ -вспышками для моторной коры головного мозга увеличивает скорость потери дендритных шипиков через 21 ч после воздействия вне зависимости от возраста мыши, что приводит к значимому снижению плотности данных структур через 45 ч после сеанса [44].

В то же время недавние исследования обнаружили, что 5 ежедневных сеансов высокочастотной рТМС частотой 15 Гц увеличивали плотность апикальных и базальных дендритных шипиков на пирамидных нейронах 2-го и 3-го слоев моторной коры молодых мышей при измерении через 24 ч после стимуляции [45].

Сообщалось, что рТМС культур клеток гиппокампа индуцирует кластеризацию постсинаптических AMPA-рецепторов [42]. Данные M. Lenz и соавт. свидетель-

ствуют о том, что высокочастотная рТМС (10 Гц) *in vitro* влияет на синаптическую передачу преимущественно возбуждающих синапсов, расположенных на проксимальных отделах дендритах культивируемых пирамидных нейронов CA1. Стимуляция AMPA-рецепторов и ретроградная деполаризация мембраны активируют потенциалзависимые натриевые и кальциевые каналы и удаляют магниевый блок, временно блокирующий NMDA-рецепторы [46]. Это приводит к локальному увеличению концентрации кальция, быстрой деполаризации дендритов, генерации так называемой проксимальной зоны дендритной пластичности и кальцийзависимому увеличению концентрации AMPA на постсинаптической мембране дендритного шипика. Причём селективное фармакологическое ингибирование NMDA-рецепторов или α -1-субъединицы кальциевых каналов (L-VGCC) угнетает влияние рТМС на проксимальные отделы дендритов [47].

В основе дисфункции нейронных сетей предположительно лежит дисбаланс возбуждения и торможения, поэтому следует рассмотреть и влияние ТМС на ингибирующие синапсы нейрональных контуров. По результатам исследования M. Lenz и соавт. магнитная стимуляция частотой 10 Гц влияла на Ca^{2+} /кальциневрин-зависимую олигомеризацию гефирина [48] – постсинаптического каркасного белка, обеспечивающего стабилизацию и кластеризацию ионотропных рецепторов глицина и γ -аминомасляной кислоты (ГАМК-А). Основное скопление ГАМК-А-рецепторов располагается на соме и аксональных холмиках нейронов гиппокампа [49]. При долговременной потенциации возбуждающих синапсов (описанной выше) происходит гефирин-опосредованная Ca^{2+} /кальциневрин-зависимая перестройка тормозных синапсов. Эти структурные и функциональные изменения требуют активации потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов L-типа, а также NMDA-рецепторов и не наблюдаются, когда фармакологически блокируются кальциневриновые протеинфосфатазы [50]. Соответственно, воздействие стимуляции 10 Гц сопровождается дестабилизацией кластеров гефирина, ГАМК-А и глициновых рецепторов и снижением активности тормозных синапсов.

В статье A. Thomson и соавт., иллюстрирующей возбуждающий эффект iTBS, в качестве модели синаптической пластичности были использованы клетки SH-SY5Y (клеточная линия нейробластомы человека), предварительно инкубированные с Fluo-4 AM – флуоресцентным индикатором уровня кальция. Выявлено увеличение флуоресцентного ответа на добавление KCl («вызванная» посредством деполаризации активация нейронов) при использовании протокола, подобного iTBS, и уменьшение его в результате воздействия протокола, подобного cTBS, по сравнению с контролем [51].

Известно, что фосфорилирование рибосомального S6 в нейронах является маркером активации NMDA-зависимых сигнальных путей и индуцирует синаптические и клеточные изменения, лежащие в основе пластичности. Установлено, что под воздействием высокочастотной ТМС (400 Гц) происходит активация сигнального пути

mTORC1, который фосфорилирует треонин в 389-м положении белка S6, тем самым активируя киназу rpS6. Наблюдалось более чем 3-кратное увеличение фосфорилирования rpS6 через 15 мин, 2 ч и 4 ч после высокочастотной ТМС. Эти эффекты были устранены обработкой рапамицином, блокирующим активацию данного сигнального пути [52].

В эксперименте с воздействием высокочастотной (400 Гц) ТМС на мышцах выявлено увеличение содержания фосфорилированного рибосомального белка S6 в островках Кальеха и паравентрикулярном ядре гипоталамуса, в вентромедиально-латеральных задних ядрах таламуса, грушевидной коре и центральном ядре миндалевидного тела [53]. В группе мышей с изменёнными сайтами фосфорилирования S6 белка после воздействия высокочастотной ТМС (100 Гц) индукция долговременной потенциации и возбуждающих постсинаптических токов не происходила [54].

В культурах клеток гиппокампа низкоинтенсивная ТМС (1,14 Тл, 1 Гц) вызывала прорастание дендритов и увеличение плотности синаптических контактов, в то время как высокоинтенсивная ТМС (1,55 Тл, 1 Гц) оказывала разрушительное воздействие, приводящее к уменьшению количества отростков и синапсов. Авторы статьи показали, что низкоинтенсивная низкочастотная ТМС

(1,14 Тл, 1 Гц) может индуцировать рост дендритов и аксонов в культивируемых нейронах гиппокампа путём активации сигнального пути нейротрофического фактора мозга (BDNF)/киназы, регулируемые внеклеточными сигналами (ERK), результатом чего является увеличение экспрессии белка постсинаптической плотности (PSD95) и синаптофизина [55], а также утолщение постсинаптической мембраны [56].

По другим данным, протокол, подобный iTBS (2-секундные серии стимулов каждые 10 с, суммарное время воздействия – 180 с), стимулировал транскрипцию PSD95 и синаптофизина, тогда как низкочастотная ТМС не оказывала подобного эффекта [57].

Под воздействием низкоинтенсивной ТМС происходит ремоделирование аномальных нейронных связей в топографически более подходящее положение. Так, у мышей с нокаутом ephrin-A2A5^{-/-} отсутствуют ключевые сигналы для аксоногенеза и, как следствие, нарушена топография зрительных путей. Двухнедельная низкоинтенсивная рТМС (10 мТ; 10 мин/день) уменьшала количество аномальных проекций в подкорковых [58] и кортикальных зрительных цепях [59].

В ходе изучения метаболического состава нейронов, предварительно подвергнутых ТМС, выявлено истощение

Таблица 2. Влияние ТМС на синаптогенез и механизмы синаптической передачи

Table 2. Effects of TMS on synaptogenesis and synaptic transmission mechanisms

Влияние ТМС Effects of TMS	Вид ТМС TMS type	Частота, Гц Frequency, Hz	Эффект Effect	Источник Reference
Позитивное Positive	Низкоинтенсивная Low intensity	15	Увеличивалась плотность дендритных шипиков на пирамидных нейронах Density of dendritic spines on pyramidal neurons increased	[45]
		1	Увеличивались прорастание дендритов и плотность синаптических контактов путём активации BDNF/ERK пути Dendritic sprouting and synaptic contact density increased through activation of BDNF/ERK pathway	[55, 56]
		10	Индуктировалась синаптическая потенция преимущественно возбуждающих синапсов, расположенных на проксимальных дендритах культивируемых пирамидных нейронов CA1 Synaptic potentiation of predominantly excitatory synapses on proximal dendrites of cultured CA1 pyramidal neurons induced	[46]
		10	Индуктировалась структурная и функциональная пластичность тормозных синапсов Structural and functional plasticity of inhibitory synapses induced	[48]
		400	Активировались NMDA-зависимые пути через mTORC1-путь NMDA-dependent pathways upregulated via mTORC1 pathway	[52]
		400	Активировались NMDA-зависимые пути через увеличение S6 NMDA-dependent pathways upregulated through S6 increased	[53]
		6,67/10	Происходило ремоделирование нейронных связей Neuron connections remodelled	[58, 59]
Негативное Negative	Низкоинтенсивная Low intensity	50	Снижалась плотность дендритных шипиков через 45 ч, увеличена скорость потери через 21 ч Density of dendritic spines decreased after 45 h; loss rate increased after 21 h	[44]
		Высокоинтенсивная High intensity	1	Уменьшалось количество отростков и синапсов Number of processes and synapses decreased

пула аспартата, фенилаланина и изолейцина, что авторы связывают с необходимостью пополнения цикла трикарбоновых кислот. Низкочастотная ТМС вызывает увеличение синтеза и усиление спонтанного высвобождения ГАМК (с чем может быть связано снижение содержания пироглутамата и аланина). Содержание аминокислот серина и глицина также значительно снижалось после 1 Гц и 10 Гц стимуляции, что, вероятно, связано с усилением синтеза белков, таких как BDNF, c-fos и различных рецепторов нейромедиаторов [60].

Сопровождающие синаптическую пластичность клеточные и молекулярные изменения, возникающие под влиянием ТМС, проиллюстрированы весьма немногочисленными исследованиями на животных и клеточных культурах, и результаты, полученные при этом, противоречивы (табл. 2). Наиболее значимые положительные изменения синаптической пластичности были обнаружены в случае использования высокочастотной ТМС (10 Гц) в экспериментах на клеточных культурах, но нет общепринятой позиции относительно интенсивности воздействия. Низкоинтенсивная ТМС с использованием различных протоколов приводила к позитивным эффектам на культурах нейронов, но не улучшала синаптогенез на организменном уровне. Требуются дополнительные исследования для уточнения эффектов протоколов ТМС, особенно в отношении интенсивности магнитного воздействия. Анализ литературных источников последних лет показал, что фундаментальные экспериментальные исследования в целом подтверждают тезис об индукции одними протоколами ТМС процессов, сходных с долговременной депрессией, другими – с долговременной потенциацией. Однако отсроченные эффекты ТМС зачастую вариабельны и зависят не только от параметров воздействия, но и от предшествующей нейрональной активности и некоторых других факторов. Не исключено, что долгосрочные эффекты ТМС могут быть опосредо-

ваны сочетанием разных видов пластичности, включая метапластичность [61].

Нейропротекторные и регенераторные эффекты ТМС

На экспериментальных моделях неврологических заболеваний в ряде экспериментов показаны антиапоптотические и восстановительные эффекты низкоинтенсивной ТМС, опосредуемые глубокими изменениями регуляторных каскадов в нейронах. Так, под действием ТМС (10 Гц по 10 мин в день в течение 14 дней) у мышей с перерезкой спинного мозга на уровне Т9–Т11 с помощью протеомного анализа выявляли снижение содержания ряда проапоптотических белков, например, аннексина А2, что способствовало выживаемости нейронов и ремиелинизации. Та же работа демонстрирует увеличение под влиянием ТМС с данными параметрами пролиферации прогениторных нервных клеток спинного мозга, а также повышение содержания белков NEUM, CDC42, RHOG, вызывающих усиление роста и ветвления аксонов [62].

В другом эксперименте показано, что при окклюзии среднелобковой артерии ТМС снижала гибель нейронов кровоснабжаемой области, воздействуя на белки – регуляторы апоптоза, усиливая экспрессию антиапоптотического Bcl-2 и подавляя экспрессию проапоптотического Bax [63]. На генетической модели болезни Альцгеймера показано, что высокочастотная ТМС (25 Гц) уменьшала потерю нейронов и апоптоз клеток гиппокампа за счёт активации пути PI3K/Akt/GLT-1, связанного со снижением эксайтотоксичности [64].

Вместе с тем ТМС может оказывать и пагубное влияние на клетки. В экспериментах на первичной культуре нейронов было показано увеличение числа апоптотических клеток в режимах 10 и 100 Гц при непрерывной стимуляции [65].

Таблица 3. Влияние ТМС на механизмы нейропротекции и регенерации

Table 3. Effects of TMS on mechanisms underlying neuroprotection and regeneration

Влияние ТМС Effects of TMS	Вид ТМС TMS type	Частота, Гц Frequency, Hz	Эффект Effect	Источник Reference
Позитивное Positive	Низкоинтенсивная Low intensity	10	Снизилось содержание ряда проапоптотических белков, увеличилось число белков, влияющих на аксоногенез, и антиоксидантных ферментов Levels of several pro-apoptotic proteins decreased, those of proteins affecting axonogenesis and antioxidant enzymes increased	[62]
		10	Усиливалась экспрессия антиапоптотического Bcl-2 и подавлялась экспрессия проапоптотического Bax Expression of anti-apoptotic Bcl-2 increased and expression of pro-apoptotic Bax suppressed	[63]
		25	Уменьшались потеря нейронов и апоптоз клеток гиппокампа Neuronal loss and apoptosis of hippocampal cells reduced	[64]
		Не указана	Увеличивалась экспрессия аконитазы и каталазы, вовлечённых в антиоксидантную защиту Expression of aconitase and catalase, which are involved in antioxidant defense, increased	[66]
Негативное Negative	Высокоинтенсивная High intensity	10/100	Увеличивалось число апоптотических клеток Number of apoptotic cells increased	[65]

В эксперименте на культуре первичных нейронов гиппокампа рТМС увеличивала экспрессию железосодержащих белков каталазы и аконитазы, вовлечённых в антиоксидантную защиту, и повышала выживаемость нейронов при мощности 40 и 60% от максимальной мощности стимулятора. Интересно, что высокоинтенсивная ТМС ускоряла их повреждение [66].

Таким образом, на разных экспериментальных моделях продемонстрировано подавление при помощи определённых режимов ТМС молекулярных механизмов повреждения и гибели нейронов: апоптоза, эксайтотоксичности, окислительного стресса. Непрерывная и высокоинтенсивная ТМС усугубляет повреждение клеток (табл. 3).

Влияние ТМС на нейрогенез и дифференцировку нейронов

В работе Е. Уеуата и соавт. с помощью оценки включения BrdU в пролиферирующие клетки показано, что рТМС частотой 25 Гц в течение 14 дней усиливает нейрогенез в гиппокампе интактных мышей [67]. Также в исследованиях на моделях повреждения спинного мозга выявлена дифференцировка покоящихся вблизи центрального канала спинного мозга нейральных стволовых клеток в астроциты [68, 69] и олигодендроглию под влиянием ТМС [62]. Влияние ТМС на пролиферацию, дифференцировку и миграцию нейрональных предшественников в нейрогенных нишах лучше всего изучены *in vivo* на моделях инсульта, что связано с попыткой обоснования применения метода в целях реабилитации пациентов.

На модели ишемического повреждения мозга рТМС (10 Гц) способствовала пролиферации нейрональных предшественников в субгранулярной зоне гиппокампа экспериментальных грызунов. Уровень экспрессии BDNF, TrkB, p-AKT и антиапоптотического Bcl-2 повышался у животных, получавших ТМС, в то время как экспрессия проапоптотического Bax значительно снижалась [63]. BDNF играет решающую роль в обеспечении выживания нейронов путём специфического связывания с рецептором киназы В на тропомиозине (TrkB). Это связывание приводит к аутофосфорилированию и димеризации рецептора TrkB, запускающего активацию фосфатидилинозитол-3-киназы PI3K. Сигнальный путь PI3K/Akt является основным TrkB-опосредованным путём выживания, который и защищает от апоптоза [70]. В сходном эксперименте при аналогичной частоте стимуляции было показано значительное увеличение экспрессии miR-25 – микроРНК, играющих роль в дифференцировке и пролиферации нейральных стволовых клеток, в субвентрикулярной зоне [71]. Высокочастотная рТМС (20 Гц) также стимулирует экспрессию BDNF и экспрессию pERK1/2, что подтверждает влияние сигнального пути BDNF/ERK на усиление пролиферации нейральных стволовых клеток в гиппокампе [72, 73], причём авторы отмечают сходство выявленных изменений с действием антидепрессантов и электросудорожной терапии.

Таким образом, вероятно, что одним из механизмов действия ТМС является усиление нейрогенеза и репара-

тивных процессов в результате стимуляции выработки BDNF, способствующего выживанию стволовых клеток и дифференцировке нейронов, а также формированию новых синапсов. Нейропротекторный эффект BDNF показан, например, на животных моделях болезни Альцгеймера [74, 75].

Однако, помимо эффектов BDNF, исследователи рассматривают и другие вовлечённые механизмы. Так, Н. Liu и соавт. выявили, что пролиферация нейральных стволовых клеток *in vitro* после высокочастотной рТМС связана с увеличением экспрессии микроРНК кластера miR-106b ~25 (miR-106b, miR-93, miR-25), участвующих в регуляции клеточного цикла, причём выраженность эффекта была пропорциональна количеству импульсов [76].

Помимо усиления нейрогенеза в нейрогенных нишах показано влияние ТМС на миграцию нейронов в область повреждения. Так, в эксперименте на модели геморрагического инсульта количество DCX-позитивных нейрональных предшественников в коре увеличивалось под действием рТМС (10 Гц каждые 24 ч в течение 5 дней). В эксперименте *in vitro* с нейросферами те же авторы выявили увеличение процентного соотношения Sox2 и Ki67⁺-клеток, свидетельствующее об усилении пролиферации нейральных стволовых клеток при ТМС (10 Гц каждые 24 ч в течение 72 ч) [77].

Показаны не только увеличение пролиферации, но и роль хемокиновых рецепторов во влиянии рТМС (частота 10 Гц) на миграцию нейральных стволовых клеток из субвентрикулярной зоны в перифокальную область ишемического инфаркта. Поведенческие показатели крыс в этом эксперименте также улучшались под воздействием ТМС [78].

Похожие выводы были сделаны с использованием окрашивания на Nestin/SOX2, Nestin/бета3-тубулин: рТМС увеличивала пул нейрональных предшественников в перинфарктной области коры головного мозга после перенесённого инсульта. Количество незрелых нейронов в перинфарктной области было выше у животных, получавших рТМС, а по направлению β3-тубулин⁺-отростков авторы сделали вывод о миграции клеток в перинфарктную область [79].

Вместе с тем, хотя в большинстве работ показано снижение неврологического дефицита под действием ТМС на моделях инсульта, остаётся открытым вопрос, способствует ли ТМС интеграции вновь образованных нервных клеток в перифокальной области инфаркта или восстановление происходит за счёт других стимулируемых ТМС механизмов – снижения гибели нейронов, реорганизации и восстановления их связей.

Данных о влиянии ТМС на дифференцировку нейронов человека немного, хотя они представляют особый интерес в свете развития методов клеточной терапии. Например, на нейронах человека, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, *in vitro* было показано влияние разных протоколов ТМС на дифференцировку и созревание нейронов: так, высокочастотная

ТМС способствовала дифференцировке нейрональных предшественников в глутаматергические нейроны, а iTBS усиливает синаптогенез, что свидетельствует о её влиянии на созревание нейронов [57].

Практически не изученным является аспект влияния ТМС на особенности дифференцировки трансплантированных нейрональных стволовых клеток. J.J. Peng и соавт. было установлено, что животные с трансплантированными нейрональными стволовыми клетками человека под действием ТМС (10 Гц) демонстрировали лучшее функциональное восстановление после ишемического инсульта по сравнению с животными без воздействия ТМС, что авторы связывают с ранее обсуждавшейся нами активацией сигнального пути BDNF/TrkB [80].

Как следует из приведённых работ, влияние ТМС на нейрогенез как для области зубчатой извины гиппокампа, так и для субвентрикулярной зоны неоднократно проиллюстрировано с использованием иммуногистохимических маркеров пролиферации нейрональных предшественников и дифференцировки нейронов. В большинстве статей использовали высокочастотные протоколы ТМС, чаще всего 10 и 20 Гц. Неоднократно было показано и стимулирующее влияние высокочастотной ТМС на миграцию клеток-предшественников в перинфарктные области. Следует полагать, что на нейрогенез ТМС оказывает влияние в основном благодаря активации BDNF/TrkB-пути и эффектам на уровне транскриптов генов, регулирующих клеточный цикл.

Влияние ТМС на глиальные клетки

Хотя в ряде экспериментов непосредственного влияния рТМС на культуры глиальных клеток не выявлено, при моделировании патологических условий неоднократно были показаны изменения всех типов нейроглии. Растёт число свидетельств того, что глиальные клетки могут активно участвовать в нейропротекторном эффекте ТМС [81].

Помимо непосредственного ответа глиоцитов на ТМС, остающегося дискуссионным, изменения глии в смешанных культурах или в ткани объясняются также возрастающей электрической активностью нейронов, вызывающей реакцию глиальных клеток.

Астроциты, тесно взаимодействуя с нейронами, участвуют в регуляции синаптогенеза. Добавление кондиционированной астроцитами среды или совместная их культивация с нервными клетками увеличивают количество функциональных возбуждающих синапсов, образующихся в культуре, в то время как удаление астроцитов имеет обратный эффект [82]. Одним из секретируемых астроцитарной глией факторов, связанных с регуляцией синаптогенеза, служат тромбоспондины (TSP) [83]. Например, передача сигналов TSP1/ β -интегрина контролирует баланс возбуждения и торможения в спинном мозге путём усиления регуляции глицинергических рецепторов и снижения поверхностной экспрессии AMPA-рецепторов. Опосредованная астроцитами передача сигналов TSP1/ α 2 δ -1 в полосатом теле изменяет активность возбуждающих синапсов [84].

Астроглия также контролирует количество синапсов путём фагоцитоза. Синаптическая элиминация опосредуется трансмембранным белком Megf10, экспрессируемым астроцитами [85]. Показано, что астроциты фагоцитируют синапсы через пути Megf10 и Mertk как в развивающемся, так и во взрослом мозге [86]. J. Lee и соавт. также подтвердили, что астроцитарный Megf10 опосредует элиминацию возбуждающих синапсов в области CA1 гиппокампа взрослого человека [87].

Одним из механизмов синаптической пластичности, реализующихся и при ТМС, является кластеризация AMPA-рецепторов постсинаптических терминалей возбуждающих синапсов, вероятно, являющаяся астроцит-зависимой. Один из механизмов регуляции процесса кластеризации опосредован эфрином А3 астроцитарных отростков и его рецептором EphA4, который экспрессируется дендритными шипиками [88, 89]. В подтверждение связи нейропластичности с ответом астроцитов можно упомянуть работу Н. Monai и соавт., в которой показано, что при стимуляции постоянным током реакция астроцитов влияет на долговременную потенциацию нейротрансмиссии, связана с колебаниями уровня Ca^{2+} и зависит от адренергических рецепторов [90].

ТМС на частоте 1 Гц в течение 10 мин повышала экспрессию белков STIM1 и ORA13 астроцитов (белок STIM1 функционирует как детектор снижения запасов Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме, а ORA13 является каналом обратного поступления Ca^{2+}). Эта же работа продемонстрировала снижение экспрессии ряда генов воспалительного ответа в астроцитах на частотах 1 и 10 Гц [91].

В недавних исследованиях было показано, что в культуре, подвергавшейся воздействию высокочастотной ТМС, астроциты высвобождают нейротрофный фактор. Он индуцирует экспрессию нейронами ERK1/2 и *c-fos*, связанных с синаптической пластичностью и активацией нейроцитов. Это подтверждает двунаправленное взаимодействие астроглии и нейронов при стимуляции [92].

Магнитное поле очень низкой интенсивности (0,5 мТл) при высокочастотной ТМС индуцирует временное повышение экспрессии астроцитарного маркера GFAP *in vivo* у мышей после ишемического повреждения и реперфузии, что может косвенно свидетельствовать о привлечении астроцитов в зону повреждения (непрерывное воздействие частотой 50 Гц в течение 7 дней) [93]. Подобные данные были получены и на модели поражения спинного мозга мышей. При режиме ТМС с частотой 1 Гц в течение 5 мин в день продолжительностью 14 дней происходила индукция магнитным полем экспрессии GFAP астроцитами и ERK1/2-зависимой миграции к области повреждения [94].

Аналогично, на основании выявления PDGFR β и GFAP, увеличивалась активация астроцитов и ревазуляризация в группе мышей, получавших рТМС, по сравнению с контролем, через 15 и 90 дней после пересечения спинного мозга, что свидетельствует об активации астроглии и влиянии ТМС на формирование астроцитарного рубца [62].

В ряде статей подчёркивается роль микроглии в формировании ответа нервной ткани на ТМС. Установлено, что в пирамидных нейронах CA1 в тканевых культурах, обеднённых микроглией, под влиянием ТМС (10 Гц) локальная деполяризация постсинаптической мембраны не возникала. Истощение микроглии *in vivo* не оказывало существенного влияния на исходную синаптическую передачу. В экспериментах с ТМС у контрольных мышей с сохранённой микроглией отмечалось возникновение спонтанных деполяризаций постсинаптических мембран (mEPSCs) возбуждающих синапсов в медиальной префронтальной коре, хотя у мышей с обеднённой микроглией подобных потенциалов не фиксировалось [95].

C. Chen и соавт. обнаружили улучшение когнитивных функций мышей на 28-е сутки после временной окклюзии средней мозговой артерии при воздействии высокочастотной ТМС (20 Гц). При этом также уменьшался объём поражения белого вещества, снижался уровень провоспалительных цитокинов, происходило переключение микроглии на M2 фенотип [96].

В ряде экспериментов оценивали пролиферацию олигодендроцитов. Данные, полученные при этом, противоречивы. G. Liu и соавт. сообщают о стимуляции пролиферативной способности олигодендроцитов [57], а также об индукции дифференцировки клеток-предшественников в олигодендроциты под воздействием высокочастотной рТМС. Исследования C.L. Cullen и соавт. данные эффекты не подтвердили [97]. Воздействие iTBS и cTBS на олигодендроциты было изучено на трансгенных мышах Plp-CreER:Tau-mGFP и Pdgfra-CreERT2. Доказано, что iTBS увеличивала количество новообразованных олигодендроцитов [98].

Информации об эффектах ТМС на глию на данный момент недостаточно, данный аспект проблемы требует дальнейшего изучения. Косвенно было показано нейротрофическое влияние глиальных клеток на ишемизированных и повреждённых тканях. Установлено, что

глия под воздействием ТМС моделирует противовоспалительный фон, переключая микроглию и астроциты на провоспалительный фенотип. Особенную роль занимает ТМС-индуцированное высвобождение нейротрофического фактора глиальных клеток из астроцитов, приводящее к увеличению экспрессии ERK1/2 в нейронах. Активация ERK1/2 необходима для BDNF-каскада, приводящего к увеличению плотности дендритов и пролиферации нейрональных предшественников. Однако следует отметить, что работы, посвящённые влиянию рТМС на глиальные клетки, крайне немногочисленны, что подчёркивает необходимость дополнительных исследований в этой области.

Заключение

Рассмотренные в обзоре эффекты ТМС, связанные с регенерацией и восстановлением функций нервной системы, влиянием на дифференцировку клеток и стимуляцией синаптической пластичности, создают предпосылки для применения данного метода в клеточной терапии нервно-психических заболеваний. Однако многие вопросы остаются нерешёнными. Практически не изучено влияние ТМС на дифференцировку и созревание нейрональных предшественников. Дискуссионным вопросом является существование изолированных эффектов ТМС на клетки глии.

Большое количество исследований на клеточных культурах проводятся с использованием частот, не применимых в клинике. Отдельное внимание должно быть уделено стандартизации интенсивности проведения стимуляции, так как от нее зависят глиальный и нейрональный ответы. Необходимо помнить, что результаты, полученные на клеточных культурах, не всегда коррелируют с ответом на организменном уровне.

Дальнейшие исследования механизмов ТМС будут способствовать разработке более эффективных протоколов лечения с использованием данного метода.

Список источников / References

1. Zhong G., Yang Z., Jiang T. Precise modulation strategies for transcranial magnetic stimulation: advances and future directions. *Neurosci. Bull.* 2021;37(12):1718–1734. DOI: 10.1007/s12264-021-00781-x
2. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron.* 2007;55(2):187–199. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.06.026
3. Burke M.J., Fried P.J., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological and clinical applications. *Handb. Clin. Neurol.* 2019;163:73–92. DOI: 10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7
4. Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clin. Neurophysiol.* 2020;131(2):474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
5. De Risio L., Borgi M., Pettorosso M. et al. Recovering from depression with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Transl. Psychiatry.* 2020;10(1):393. DOI: 10.1038/s41398-020-01055-2
6. Croarkin P.E., Elmaadawi A.Z., Aaronson S.T. et al. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adolescents: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Neuropsychopharmacology.* 2021;46(2):462–469. DOI: 10.1038/s41386-020-00829-y
7. Blumberger D.M., Mulsant B.H., Thorpe K.E. et al. Effectiveness of standard sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation vs bilateral theta burst stimulation in older adults with depression: the FOUR-D randomized noninferiority clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2022;79(11):1065–1073. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2862
8. Yang S., Chang M.C. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on pain management: a systematic narrative review. *Front. Neurol.* 2020;11:114. DOI: 10.3389/fneur.2020.00114
9. Pei Q., Wu B., Tang Y. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at different frequencies for postherpetic neuralgia: a double-blind, sham-controlled, randomized trial. *Pain Physician.* 2019;22(4):E303–E313.
10. Фоменко О.Ю., Шельгин Ю.А., Аполихина И.А. и др. Междисциплинарный консенсус по использованию высокоинтенсивной импульсной магнитной терапии для лечения нейрогенной тазовой боли при пудендальной нейропатии. *Акушерство и гинекология.* 2023;(10):160–176.
11. Fomenko O.Yu., Shelygin Yu.A., Apolihina I.A. et al. Interdisciplinary consensus on the use of high-intensity pulsed electromagnetic field therapy in the treatment of neurogenic pelvic pain. *Obstetrics and Gynecology.* 2023;(10):160–176. DOI: 10.18565/aig.2023.117
12. Khedr E.M., Etraby A.E., Hemeda M. et al. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke: rTMS in acute ischemic stroke. *Acta Neurol. Scand.* 2010;121(1):30–37. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01195.x
13. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Транскраниальная магнитная стимуляция в прогнозировании восстановления двигательной функции руки при инсульте. *Нервные болезни.* 2023;(3):3–8.
14. Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Suponeva N.A., Piradov M.A. Transcranial magnetic stimulation in the prognosis of recovery for hand motor function after stroke. *Nervnye bolezni.* 2023;(3):3–8. DOI: 10.24412/2226-0757-2023-13000
15. Mi T.M., Garg S., Ba F. et al. High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves freezing of gait in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinsonism. Relat. Disord.* 2019;68:85–90. DOI: 10.1016/j.parkreidis.2019.10.009
16. Khedr E.M., Mohamed K.O., Soliman R.K. et al. The effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on advancing Parkinson's disease with dysphagia: double blind randomized clinical trial. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2019;33(6):442–452. DOI: 10.1177/1545968319847968
17. Korzhova J., Bakulin I., Sinityn D. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intermittent theta-burst stimulation for spasticity management in secondary progressive multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2019;26(4):680–e44. DOI: 10.1111/ene.13877
18. Starling A.J., Tepper S.J., Marmura M.J. et al. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia.* 2018;38(6):1038–1048. DOI: 10.1177/0333102418762525
19. Zhong J., Lan W., Feng Y. et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic migraine: a meta-analysis. *Front. Neurol.* 2022;13:1050090. DOI: 10.3389/fneur.2022.1050090
20. Lerner A.J., Wassermann E.M., Tamir D.I. Seizures from transcranial magnetic stimulation 2012–2016: Results of a survey of active laboratories and clinics. *Clin. Neurophysiol.* 2019;130(8):1409–1416. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.03.016
21. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.* 2009;120(12):2008–2039. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016
22. Cruciani A., Mancuso M., Sveva V. et al. Using TMS-EEG to assess the effects of neuromodulation techniques: a narrative review. *Front. Hum. Neurosci.* 2023;17:1247104. DOI: 10.3389/fnhum.2023.1247104
23. Bergmann T.O., Karabanov A., Hartwigsen G. et al. Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: current approaches and future perspectives. *Neuroimage.* 2016;140:4–19. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.02.012
24. Boonzaier J., Petrov P.I., Otte W.M. et al. Design and evaluation of a rodent-specific transcranial magnetic stimulation coil: an in silico and in vivo validation study. *Neuromodulation.* 2020;23(3):324–334. DOI: 10.1111/ner.13025
25. Jiang W., Isenhardt R., Liu C.Y. et al. A C-shaped miniaturized coil for transcranial magnetic stimulation in rodents. *J. Neural Eng.* 2023;20(2):026022. DOI: 10.1088/1741-2552/acc097
26. Liu L., Ding M., Wu J. et al. Design and evaluation of a rodent-specific focal transcranial magnetic stimulation coil with the custom shielding application in rats. *Front. Neurosci.* 2023;17:1129590. DOI: 10.3389/fnins.2023.1129590
27. Bolland S.J., Goryachev M., Opitz A. et al. Translational modelling of low and medium intensity transcranial magnetic stimulation from rodents to humans. 2024. (Pre-print). DOI: 10.1101/2024.04.27.591424
28. Shirinpour S., Hananeia N., Rosado J. et al. Multi-scale modeling toolbox for single neuron and subcellular activity under Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Stimul.* 2021;14(6):1470–1482. DOI: 10.1016/j.brs.2021.09.004
29. Huang Y.Z., Edwards M.J., Rounis E. et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005;45(2):201–206. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.12.033
30. Li C., Huang Y., Bai Y. et al. Critical role of glutamatergic and GABAergic neurotransmission in the central mechanisms of theta-burst stimulation. *Hum. Brain Mapp.* 2019;40(6):2001–2009. DOI: 10.1002/hbm.24485
31. Siebner H.R., Funke K., Aberra A.S. et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: what is stimulated? – A consensus and critical position paper. *Clin. Neurophysiol.* 2022;140:59–97. DOI: 10.1016/j.clinph.2022.04.022
32. Romero M.C., Davare M., Armendariz M., Janssen P. Neural effects of transcranial magnetic stimulation at the single-cell level. *Nat. Commun.* 2019;10(1):2642. DOI: 10.1038/s41467-019-10638-7
33. Sasaki R., Liao W., Opie G.M., Semmler J.G. Effect of current direction and muscle activation on motor cortex neuroplasticity induced by repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *Eur. J. Neurosci.* 2023;58(5):3270–3285. DOI: 10.1111/ejn.16099
34. Gomez-Feria J., Fernandez-Corazza M., Martin-Rodriguez J.F., Mir P. TMS intensity and focality correlation with coil orientation at three non-motor regions. *Phys. Med. Biol.* 2022;67(5):055002. DOI: 10.1088/1361-6560/ac4ef9
35. Chervyakov A.V., Chernyavsky A.Yu., Sinityn D.O., Piradov M.A. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* 2015;9:303. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303
36. Xing Y., Zhang Y., Li C. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the brain after ischemic stroke: mechanisms from animal models. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2023;43(4):1487–1497. DOI: 10.1007/s10571-022-01264-x
37. Deng X., Chen X., Li Y. et al. Online and offline effects of parietal 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on working memory in healthy controls. *Hum. Brain Mapp.* 2024;45:e26636. DOI: 10.1002/hbm.26636
38. Valero-Cabré A., Amengual J.L., Stengel C. et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: a comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017;83:381–404. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.006
39. Chan J.H.L., Lin C.S.-Y., Pierrot-Deseilligny E., Burke D. Excitability changes in human peripheral nerve axons in a paradigm mimicking paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *J. Physiol.* 2002;542(Pt 3):951–961. DOI: 10.1113/jphysiol.2002.018937
40. Pell G.S., Roth Y., Zangen A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: Influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. *Prog. Neurobiol.* 2011;93(1):59–98. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.10.003

39. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Медынцева А.А. и др. Транскраниальная магнитная стимуляция в когнитивной нейронауке: методологические основы и безопасность. *Российский журнал когнитивной науки*. 2020;7(3):25–44.
- Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Medyntsev A.A. et al. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: methodological basis and safety. *Russ. J. Cogn. Sci.* 2020;7(3):25–44. DOI: 10.47010/20.3.2
40. Hoogendam J.M., Ramakers G.M.J., Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul.* 2010;3(2):95–118. DOI: 10.1016/j.brs.2009.10.005
41. Belardinelli P., König F., Liang C. et al. TMS-EEG signatures of glutamatergic neurotransmission in human cortex. *Sci. Rep.* 2021;11(1):8159. DOI: 10.1038/s41598-021-87533-z
42. Vlachos A., Müller-Dahlhaus F., Roszkopp J. et al. Repetitive magnetic stimulation induces functional and structural plasticity of excitatory postsynapses in mouse organotypic hippocampal slice cultures. *J. Neurosci.* 2012;32(48):17514–17523. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0409-12.2012
43. Bonilla-Quintana M., Wörgötter F. Exploring new roles for actin upon LTP induction in dendritic spines. *Sci. Rep.* 2021;11(1):7072. DOI: 10.1038/s41598-021-86367-z
44. Tang A.D., Bennett W., Bindoff A.D. et al. Subthreshold repetitive transcranial magnetic stimulation drives structural synaptic plasticity in the young and aged motor cortex. *Brain Stimul.* 2021;14(6):1498–1507. DOI: 10.1016/j.brs.2021.10.001
45. Cambiaghi M., Cherchi L., Masin L. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation enhances layer II/III morphological dendritic plasticity in mouse primary motor cortex. *Behav. Brain Res.* 2021;410:113352. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113352
46. Lenz M., Platschek S., Priesemann V. et al. Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of excitatory postsynapses on proximal dendrites of cultured mouse CA1 pyramidal neurons. *Brain Struct. Funct.* 2015;220(6):3323–3337. DOI: 10.1007/s00429-014-0859-9
47. Rogasch N.C., Zipser C., Darmani G. et al. The effects of NMDA receptor blockade on TMS-evoked EEG potentials from prefrontal and parietal cortex. *Sci. Rep.* 2020;10(1):3168. DOI: 10.1038/s41598-020-59911-6
48. Lenz M., Galanis C., Müller-Dahlhaus F. et al. Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of inhibitory synapses. *Nat. Commun.* 2016;7:10020. DOI: 10.1038/ncomms10020
49. Contreras A., Hines DJ., Hines R.M. Molecular specialization of GABAergic synapses on the soma and axon in cortical and hippocampal circuit function and dysfunction. *Front. Mol. Neurosci.* 2019;12:154. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00154
50. Bannai H., Lévi S., Schweizer C. et al. Activity-dependent tuning of inhibitory neurotransmission based on GABAAR diffusion dynamics. *Neuron.* 2009;62(5):670–682. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.04.023
51. Thomson A.C., De Graaf T.A., Schuhmann T. et al. Transcranial Magnetic stimulation (TMS) modulates functional activity of SH-SY5Y cells: an in vitro model provides support for assumed excitability changes. *bioRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.08.19.257295
52. Panja D., Dayte G., Bidinosti M. et al. Novel translational control in arc-dependent long term potentiation consolidation in vivo. *J. Biol. Chem.* 2009;284(46):31498–31511. DOI: 10.1074/jbc.M109.056077
53. Fujiki M., Yee K.M., Steward O. Non-invasive high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (hrTMS) robustly activates molecular pathways implicated in neuronal growth and synaptic plasticity in select populations of neurons. *Front. Neurosci.* 2020;14:558. DOI: 10.3389/fnins.2020.00558
54. Puighermanal E., Biever A., Pascoli V. et al. Ribosomal protein S6 phosphorylation is involved in novelty-induced locomotion, synaptic plasticity and mRNA translation. *Front. Mol. Neurosci.* 2017;10:419. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00419
55. Ma J., Zhang Z., Su Y. et al. Magnetic stimulation modulates structural synaptic plasticity and regulates BDNF–TrkB signal pathway in cultured hippocampal neurons. *Neurochem. Int.* 2013;62(1):84–91. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.11.010
56. Ma S.M., Ni J.X., Li X.Y. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces pain in postherpetic neuralgia. *Pain. Med.* 2015;16(11):2162–2170. DOI: 10.1111/pme.12832
57. Liu G., Li X.M., Tian S. et al. The effect of magnetic stimulation on differentiation of human induced pluripotent stem cells into neuron. *J. Cell. Biochem.* 2020;121(10):4130–4141. DOI: 10.1002/jcb.29647
58. Rodger J., Mo C., Wilks T. et al. Transcranial pulsed magnetic field stimulation facilitates reorganization of abnormal neural circuits and corrects behavioral deficits without disrupting normal connectivity. *FASEB J.* 2012;26(4):1593–1606. DOI: 10.1096/fj.11-194878
59. Makowiecki K., Harvey A.R., Sherrard R.M., Rodger J. Low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation improves abnormal visual cortical circuit topography and upregulates BDNF in mice. *J. Neurosci.* 2014;34(32):10780–10792. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0723-14.2014
60. Hong I., Garrett A., Maker G. et al. Repetitive low intensity magnetic field stimulation in a neuronal cell line: a metabolomics study. *PeerJ.* 2018;6:e4501. DOI: 10.7717/peerj.4501
61. Funke K. Transcranial magnetic stimulation of rodents. In: *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Elsevier; 2019:365–387. DOI: 10.1016/B978-0-12-812028-6.00020-3
62. Chalfouh C., Guillou C., Hardouin J. et al. The regenerative effect of trans-spinal magnetic stimulation after spinal cord injury: mechanisms and pathways underlying the effect. *Neurotherapeutics.* 2020;17(4):2069–2088. DOI: 10.1007/s13311-020-00915-5
63. Guo F., Lou J., Han X. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates cognitive impairment by enhancing neurogenesis and suppressing apoptosis in the hippocampus in rats with ischemic stroke. *Front. Physiol.* 2017;8:559. DOI: 10.3389/fphys.2017.00559
64. Cao H., Zuo C., Gu Z. et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation alleviates cognitive deficits in 3xTg-AD mice by modulating the PI3K/Akt/GLT-1 axis. *Redox. Biol.* 2022;54:102354. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102354
65. Grehl S., Viola H.M., Fuller-Carter P.I. et al. Cellular and molecular changes to cortical neurons following low intensity repetitive magnetic stimulation at different frequencies. *Brain Stimul.* 2015;8(1):114–123. DOI: 10.1016/j.brs.2014.09.012
66. Wang Y., Fang K., He S. et al. Effects of repetitive magnetic stimulation on the growth of primarily cultured hippocampus neurons in vitro and their expression of iron-containing enzymes. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019;15:927–934. DOI: 10.2147/NDT.S199328
67. Ueyama E., Ukai S., Ogawa A. et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011;65(1):77–81. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2010.02170.x
68. Sabelström H., Stenudd M., Réu P. et al. Resident neural stem cells restrict tissue damage and neuronal loss after spinal cord injury in mice. *Science.* 2013;342(6158):637–640. DOI: 10.1126/science.1242576
69. Robac A., Neveu P., Hugede A. et al. Repetitive trans spinal magnetic stimulation improves functional recovery and tissue repair in contusive and penetrating spinal cord injury models in rats. *Biomedicine.* 2021;9(12):1827. DOI: 10.3390/biomedicine9121827
70. Wu C.H., Chen C.C., Hung T.H. et al. Activation of TrkB/Akt signaling by a TrkB receptor agonist improves long-term histological and functional outcomes in experimental intracerebral hemorrhage. *J. Biomed. Sci.* 2019;26(1):53. DOI: 10.1186/s12929-019-0543-8
71. Guo F., Han X., Zhang J. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation promotes neural stem cell proliferation via the regulation of miR-25 in a rat model of focal cerebral ischemia. *PLoS One.* 2014;9(10):e109267. DOI: 10.1371/journal.pone.0109267
72. Müller M.B., Toschi N., Kresse A.E. et al. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology.* 2000;23(2):205–215. DOI: 10.1016/S0893-133X(00)0099-3
73. Chen Y., Zhang R., Xue F. et al. Quetiapine and repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorate depression-like behaviors and up-regulate the proliferation of hippocampal-derived neural stem cells in a rat model of depression: the involvement of the BDNF/ERK signal pathway. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2015;136:39–46. DOI: 10.1016/j.pbb.2015.07.005
74. Chen C., Ahn E.H., Liu X. et al. Optimized TrkB agonist ameliorates Alzheimer's disease pathologies and improves cognitive functions via inhibiting delta-secretase. *ACS Chem. Neurosci.* 2021;12(13):2448–2461. DOI: 10.1021/acchemneuro.1c00181
75. Liao J., Chen C., Ahn E.H. et al. Targeting both BDNF/TrkB pathway and delta-secretase for treating Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2021;197:108737. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108737
76. Liu H., Han X., Chen H. et al. Repetitive magnetic stimulation promotes neural stem cells proliferation by upregulating miR-106b in vitro. *J. Huazhong. Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2015;35(5):766–772. DOI: 10.1007/s11596-015-1505-3

77. Cui M., Ge H., Zeng H. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation promotes neural stem cell proliferation and differentiation after intracerebral hemorrhage in mice. *Cell Transplant.* 2019;28(5):568–584. DOI: 10.1177/0963689719834870
78. Deng Y., Guo F., Han X., Huang X. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases neurological function and endogenous neural stem cell migration via the SDF-1 α /CXCR4 axis after cerebral infarction in rats. *Exp. Ther. Med.* 2021;22(3):1037. DOI: 10.3892/etm.2021.10469
79. Zong X., Gu J., Zhou S. et al. Continuous theta-burst stimulation enhances and sustains neurogenesis following ischemic stroke. *Theranostics.* 2022;12(13):5710–5726. DOI: 10.7150/thno.71832
80. Peng J.-J., Sha R., Li M.-X. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation promotes functional recovery and differentiation of human neural stem cells in rats after ischemic stroke. *Exp. Neurol.* 2019;313:1–9. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.12.002
81. Ferreira S.A., Pinto N., Serrenho I. et al. Contribution of glial cells to the neuroprotective effects triggered by repetitive magnetic stimulation: a systematic review. *Neural Regen. Res.* 2024;19(1):116–123. DOI: 10.4103/1673-5374.374140
82. Ullian E.M., Sapperstein S.K., Christopherson K.S., Barres B.A. Control of synapse number by glia. *Science.* 2001;291(5504):657–661. DOI: 10.1126/science.291.5504.657
83. Tucker R.P., Adams J.C. Molecular evolution of the Thrombospondin superfamily. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2024;155(Pt B):12–21. DOI: 10.1016/j.semcdb.2023.05.004
84. Nagai J., Rajbhandari A.K., Gangwani M.R. et al. Hyperactivity with disrupted attention by activation of an astrocyte synaptogenic cue. *Cell.* 2019;177(5):1280–1292.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2019.03.019
85. Zhuang Y., Xu X., Li H. et al. Megf10-related engulfment of excitatory postsynapses by astrocytes following severe brain injury. *CNS Neurosci. Ther.* 2023;29(10):2873–2883. DOI: 10.1111/cns.14223
86. Chung W.-S., Clarke L.E., Wang G.X. et al. Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways. *Nature.* 2013;504(7480):394–400. DOI: 10.1038/nature12776
87. Lee J.-H., Kim J., Noh S. et al. Astrocytes phagocytose adult hippocampal synapses for circuit homeostasis. *Nature.* 2021;590(7847):612–617. DOI: 10.1038/s41586-020-03060-3.
88. Murai K.K., Nguyen L.N., Irie F. et al. Control of hippocampal dendritic spine morphology through ephrin-A3/EphA4 signaling. *Nat. Neurosci.* 2003;6(2):153–160. DOI: 10.1038/nn994
89. Filosa A., Paixão S., Honsek S.D. et al. Neuron-glia communication via EphA4/ephrin-A3 modulates LTP through glial glutamate transport. *Nat. Neurosci.* 2009;12(10):1285–1292. DOI: 10.1038/nn.2394
90. Monai H., Hirase H. Astrocytes as a target of transcranial direct current stimulation (tDCS) to treat depression. *Neurosci. Res.* 2018;126:15–21. DOI: 10.1016/j.neures.2017.08.012
91. Clarke D., Beros J., Bates K.A. et al. Low intensity repetitive magnetic stimulation reduces expression of genes related to inflammation and calcium signalling in cultured mouse cortical astrocytes. *Brain Stimul.* 2021;14(1):183–191. DOI: 10.1016/j.brs.2020.12.007
92. Roque C., Pinto N., Vaz Patto M., Baltazar G. Astrocytes contribute to the neuronal recovery promoted by high-frequency repetitive magnetic stimulation in *in vitro* models of ischemia. *J. Neurosci. Res.* 2021;99:1414–1432. DOI: 10.1002/jnr.24792
93. Raus S., Selakovic V., Manojlovic-Stojanoski M. et al. Response of hippocampal neurons and glial cells to alternating magnetic field in gerbils submitted to global cerebral ischemia. *Neurotox. Res.* 2013;23(1):79–91. DOI: 10.1007/s12640-012-9333-8
94. Fang Z.-Y., Li Z., Xiong L. et al. Magnetic stimulation influences injury-induced migration of white matter astrocytes. *Electromagn. Biol. Med.* 2010;29(3):113–121. DOI: 10.3109/15368378.2010.500568
95. Eichler A., Kleidonas D., Turi Z. et al. Microglial cytokines mediate plasticity induced by 10 Hz repetitive magnetic stimulation. *J. Neurosci.* 2023;43(17):3042–3060. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2226-22.2023
96. Chen J., Zeng Y., Hong J. et al. Effects of HF-rTMS on microglial polarization and white matter integrity in rats with poststroke cognitive impairment. *Behav. Brain Res.* 2023;439:114242. DOI: 10.1016/j.bbr.2022.114242.
97. Cullen C.L., Senesi M., Tang A.D. et al. Low-intensity transcranial magnetic stimulation promotes the survival and maturation of newborn oligodendrocytes in the adult mouse brain. *Glia.* 2019;67(8):1462–1477. DOI: 10.1002/glia.23620
98. Cullen C.L., Pepper R.E., Clutterbuck M.T. et al. Periaxonal and nodal plasticities modulate action potential conduction in the adult mouse brain. *Cell. Rep.* 2021;34(3):108641. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108641

Информация об авторах

Красильникова Анна Павловна – студент МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-2258-6155>

Егорова Анна Валериевна – канд. мед. наук, доцент, н. с. лаб. нейроморфологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия; доцент каф. гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7112-2556>

Воронков Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, с. н. с. лаб. нейроморфологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5222-5322>

Пойдашева Александра Георгиевна – канд. мед. наук, н. с. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Глинкина Валерия Владимировна – д-р мед. наук, профессор, зав. каф. гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8708-6940>

Сухоруков Владимир Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, зав. лаб. нейроморфологии Института мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия; профессор каф. гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>

Вклад авторов: *Красильникова А.П.* – анализ и обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи; *Егорова А.В.* – определение общей концепции статьи, работа с текстом, редактирование статьи; *Воронков Д.Н.* – определение общей концепции статьи, руководство, работа с текстом; *Пойдашева А.Г.* – работа с текстом, редактирование статьи; *Глинкина В.В., Сухоруков В.С.* – работа с текстом, редактирование статьи, руководство и координация работы.

Information about the authors

Anna P. Krasilnikova – student, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-2258-6155>

Anna V. Egorova – Cand. Sci. (Med.), Assistant professor, researcher, Laboratory of neuromorphology, Brain Institute, Research Center of Neurology; Assistant professor, Department of histology, embryology and cytology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7112-2556>

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

Alexandra G. Poydasheva – Cand. Sci. (Med.), researcher, Non-invasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation and Rehabilitation Technologies, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Valeria V. Glinkina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of histology, embryology and cytology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8708-6940>

Vladimir S. Sukhorukov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of neuromorphology, Brain Institute, Research Center of Neurology; Professor, Department of histology, embryology and cytology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>

Authors' contribution. *Krasilnikova A.P.* – analysis and review of publications on the theme of the article, article writing; *Egorova A.V.* – definition of the general concept of the article, working with the text, editing the article; *Voronkov D.N.* – definition of the general concept of the article, guidance, working with the text; *Poydasheva A.G.* – working with the text, editing the article; *Glinkina V.V., Sukhorukov V.S.* – working with the text, editing the article, guidance and coordination of work.



Осложнение коронавирусной инфекции: синдром умеренной энцефалопатии с обратимым поражением валика мозолистого тела

Т.В. Матвеева¹, Р.Т. Гайфутдинов¹, Д.Ш. Камалова¹, Г.А. Фасахова²

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;

²Центральная городская клиническая больница № 18, Казань, Россия

Аннотация

Описан синдром умеренной энцефалопатии с обратимым поражением валика мозолистого тела у мужчины, перенёвшего COVID-19. Клиническими проявлениями заболевания были нейропсихические отклонения и нарушение зрения – при отдельной фокусировке взгляда на объекте (один глаз закрыт) левый глаз воспринимал его как обычно, правый – как множество уходящих вдаль по диагонали изображений. На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) в режимах T2, FLAIR, ADC зафиксировано быстро регрессирующее без назначения глюкокортикоидов образование в валике мозолистого тела. Видение пациентом изображений в виде упорядоченных рядов после фиксации взгляда на объекте позволило диагностировать у него церебральную полиопию. Дифференциальный диагноз проводился с астигматизмом, палинопсией, зрительными полиопическими галлюцинациями. Монокулярная полиопия объяснена аномией, сопряжённой с имеющимся у пациента синдромом частично «расщеплённого мозга» (очаг в валике мозолистого тела, нейропсихические отклонения); заинтересованностью путей от лобных полей глаза к структурам ствола, ответственных за инициацию экстраокулярных движений глаз. Ассоциация неврологических осложнений с перенесённым COVID-19, быстрый регресс симптомов заболевания и изменений на МРТ без назначения иммуносупрессивной терапии позволило в качестве генеза осложнения COVID-19 предположить эндотелиопатию.

Ключевые слова: валик мозолистого тела; синдром MERS; полиопия; синдром «расщеплённого мозга»; аномия

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациента, в том числе на публикацию клинического случая.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при написании данной статьи.

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

Адрес для корреспонденции: 420101, Россия, Казань, ул. Мавлютова, д. 2. ЦГКБ № 18. E-mail: gaifutdinov69@mail.ru. Гайфутдинов Р.Т.

Для цитирования: Матвеева Т.В., Гайфутдинов Р.Т., Камалова Д.Ш., Фасахова Г.А. Осложнение коронавирусной инфекции: синдром умеренной энцефалопатии с обратимым поражением валика мозолистого тела. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(4):110–116.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.983>

Поступила 28.04.2023 / Принята в печать 29.07.2023 / Опубликовано 25.12.2024

Complication of COVID-19: Mild Encephalopathy Syndrome with Reversible Splenial Lesion

Tatiana V. Matveeva¹, Rustem T. Gayfutdinov¹, Dinara S. Kamalova¹, Gulnaz A. Fasakhova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Central City Clinical Hospital No. 18, Kazan, Russia

Abstract

A syndrome of mild encephalopathy with reversible splenial lesion (MERS) was described in a post-COVID-19 male patient. The clinical manifestations included neuropsychiatric and visual abnormalities; when focusing separately on an object (one eye closed), the left eye perceived it as normal, but the right eye perceived it as multiple images moving diagonally into the distance. T2, FLAIR, and ADC magnetic resonance imaging (MRI) showed a splenial lesion that resolved rapidly without using corticosteroids. The patient was diagnosed with cerebral polyopia because he saw images arranged in ordered rows after focusing on an object. Differential diagnoses included astigmatism, palinopsia, and polyopic visual hallucinations. Monocular polyopia is explained by anomia associated with the patient's partial split-brain syndrome (the splenial lesion, neuropsychiatric abnormalities); involvement of the pathways from the frontal eye fields to the brainstem structures responsible for initiating extraocular eye movements. The association of neurological complications with prior COVID-19, rapid resolution of symptoms, and MRI lesions without initiating immunosuppressive therapy suggested endotheliopathy as the cause of COVID-19 complications.

Keywords: splenium of the corpus callosum; MERS; polyopia; split-brain syndrome; anomia

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patient.

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: 2 Mavlyutina str., Kazan, 420101, Russia. Kazan State Medical University. E-mail: gaifutdinov69@mail.ru. Gaifutdinov R.T.

For citation: Khasanova D.M., Zalaylova Z.A., Ilina G.R., Bagdanova N.I. Complication of COVID-19: mild encephalopathy syndrome with reversible splenial lesion. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(4):110–116.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.983>

Received 28.04.2023 / Accepted 29.07.2023 / Published 25.12.2024

Введение

Неврологические осложнения коронавирусной инфекции (COVID-19) представлены широко – от головных болей до клиники энцефалита, менингита, энцефаломиелиита, острого нарушения мозгового кровообращения, синдрома Гийена–Барре, нейропатий и др. [1–5]. Это свидетельствует о сложности и неоднозначности их генеза. Обсуждается возможность непосредственного инфицирования клеток коронавирусом. Считается, что ангиотензинпревращающий фермент 2 и мембранно-связанная сериновая протеаза 2 являются рецепторами вируса и точками входа в клетку некоторых коронавирусов [6, 7]. В головной мозг SARS-CoV-2 проникает неврогенным путём по аксонам обонятельных клеток и затем трансинаптическим – в разные структуры мозга [8]. Гематогенный путь распространения вируса осуществляется инфицированными моноцитами и макрофагами, что делает возможным поражение эндотелия сосудов мозга [9], приводящее к нарушению функционирования нейроглиоваскулярной единицы (нейрон–астроцитарная глия–сосуд). Это влечёт за собой увеличение проницаемости гематоэнцефаличе-

ского барьера, приводящее к экстравазации компонентов плазмы в стенку сосудов и в периваскулярное пространство, развитию воспаления, потере ауторегуляционной функции мозга, повреждению гладких мышц и в конечном счёте окклюзии просвета сосуда как завершающей стадии заболевания [10].

Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 имеются в скелетных мышцах, в артериальных и венозных эндотелиальных клетках, артериальных гладкомышечных клетках многих органов и мозга [3, 11, 12]. Соматопатологию и другие осложнения COVID-19 можно объяснить как токсинovou агрессивией вируса, так и индуцирующим его действием, приводящим к синдрому системного воспалительного ответа. Одним из звеньев последнего является цитокиновый шторм. Высокие уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , -2 и рецепторы интерлейкина-2, -4, -10, -18, интерферон- γ , С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α , фактор роста колоний гранулоцитов и др.) зафиксированы при тяжёлом течении COVID-19 [2]. Однако M.L. Ciampa и соавт., проведя ретроспективное когортное исследование у госпитали-

зированных с COVID-19 пациентов, не подтвердили эти данные [13]. Трудность оценки роли цитокинов в генезе COVID-19 заключается в том, что цитокины по своей биологической активности несут разные функции. При COVID-19 большинство выводов строится на количественной оценке цитокинов без учёта их функционального назначения как веществ, включающих (определяющих) или устраняющих (подавляющих) иммунный ответ. Учитывая перечисленные факторы, роль цитокинов в генезе COVID-19 требует уточнения.

Считается, что SARS-CoV-2, как и вирус денге, может напрямую инфицировать эндотелий, что, в свою очередь, приводит к обширному поражению сосудов, проявляющемуся на 3–6-й день после начала заболевания [14, 15]. Эндотелиопатия при COVID-19 вызывает повышенное высвобождение мультимерного фактора Вилленбранта (VWF) с увеличением адгезии тромбоцитов, снижает количество антикоагулянтных белков на поверхности эндотелия. Эти процессы, наряду с коагулопатией, гиперактивностью тромбоцитов, обусловленных самой инфекцией, вызывают образование тромбов и развитие тромботической микроангиопатии [16]. Одной из причин повреждения центральной нервной системы при COVID-19 может стать локальное нарушение гемостаза, вызванное дисбалансом между высоким содержанием высокоактивных мультимеров VWF и низким – ADAMTS13 (дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами 13), которая расщепляет вновь освобождаемые высокоактивные мультимеры VWF. У больных с сепсисом при выраженном дисбалансе между VWF и ADAMTS13 тромботическая микроангиопатия носит системный характер. Дисбаланс системных факторов свёртывания у пациентов с COVID-19 выражен незначительно и может проявляться локально, являясь при этом одной из причин отсроченных инсультов или формирования структурных очагов повреждения мозга [16]. Вирус SARS-CoV-2 вызывает аутоиммунные реакции с помощью нескольких механизмов: молекулярной мимикрии между вирусными белками и собственными антигенами хозяина, образования вирусных суперантигенов; активации макрофагального и моноцитарного звеньев защиты; поликлональной активации В-клеток [17].

Вирусная нейроинвазия может способствовать обострению и прогрессированию приобретённых, наследственных, демиелинизирующих, метаболических, нейродегенеративных и нервно-мышечных заболеваний [2, 18–20]. Выявление определяющего механизма повреждения для конкретной формы заболевания остаётся открытой темой.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 31 год. Госпитализирован с жалобами на нарушение зрения. При взгляде на объект двумя глазами «видел его как множество тех же объектов, выстроенных в ряд» (рис. 1). При раздельном зрении, когда больной прикрывал левый глаз, искажение восприятия со стороны правого глаза сохранялось; восприятие же левым глазом при закрытом правом было обычным.

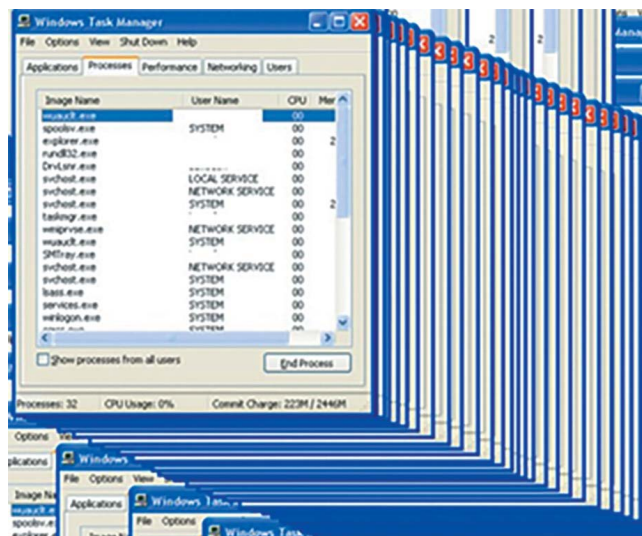


Рис. 1. Так видит пациент А., фиксируя взор на чём-то.

Fig. 1. This is how patient A saw when he fixes his gaze on something.

Те же нарушения зрения возникали при повторной фиксации взора на новом объекте. Сам объект и окружающий его фон видел отчётливо. Продолжительность нарушения зрения – около 1 мин.

Отмечает неустойчивость при ходьбе, снижение памяти на недавние события (не помнит, пил ли накануне или в настоящее время лекарства). Постоянно ощущает тревогу, пребывание вне реальности, страх за своё будущее. Кажется, «будто всё происходит не с ним». Переживания сопровождаются общей слабостью, потливостью, повышением артериального давления до 160/90 мм рт. ст.

Нарушения зрения возникли на 21-й день после COVID-19 среднетяжёлой формы. После выписки из ковидного отделения не смог вернуться к выполнению профессиональных обязанностей из-за неспособности сосредоточиться, справиться с рутинными задачами. Возрос уровень тревожности. До настоящего заболевания перенёс редкие острые респираторные вирусные заболевания.

Неврологический статус при поступлении в неврологическое отделение: поля зрения ориентировочным методом не ограничены. Чувствительные и двигательные нарушения отсутствуют. Проприорефлексы оживлены, без чёткой разницы сторон. Брюшные рефлексы abs, подошвенные снижены. Патологических знаков не выявлено. Координаторные пробы выполняет с лёгкой дисметрией с 2 сторон. Неубедительный дисдиадохокинез с 2 сторон. В позе Ромберга слегка покачивается. Походка неуверенная, тандемная ходьба не затруднена. По Монреальской шкале оценки когнитивных функций – 27 баллов. Пациент не смог в точности перерисовать куб, не смог воспроизвести по памяти 2 слова (но смог при подсказке по категории). Методика 10 слов: после 1 повторения пациент смог назвать лишь 4 слова из 10. При следующем повторении смог воспроизвести 7 слов, затем 9, 9 и все 10. Корректурная проба: объём – 583 знака. Концентрация

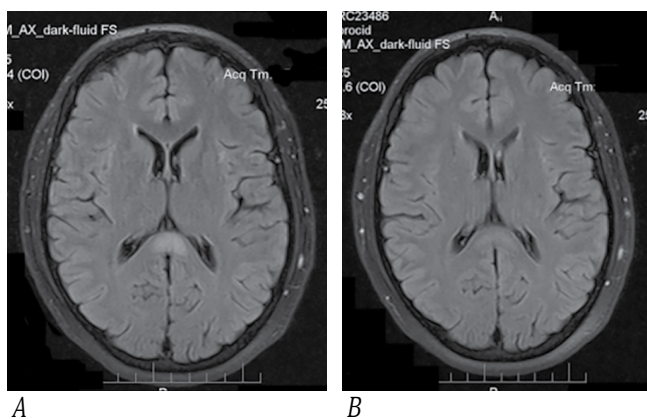


Рис. 2. МРТ пациента А. в режиме FLAIR, аксиальный срез головного мозга.

А – 1-й день госпитализации, в ВМТ – единственный симметричный очаг гиперинтенсивного МР-сигнала с достаточно ровными и чёткими контурами; В – 13-й день госпитализации, практически полный регресс очага.

Fig. 2. Axial brain FLAIR MRI of Patient A.

A: day 1 of hospitalization; a single symmetric hyperintense splenic lesion with relatively smooth and clear contours;
B: day 13 of hospitalization; lesion almost completely resolved.

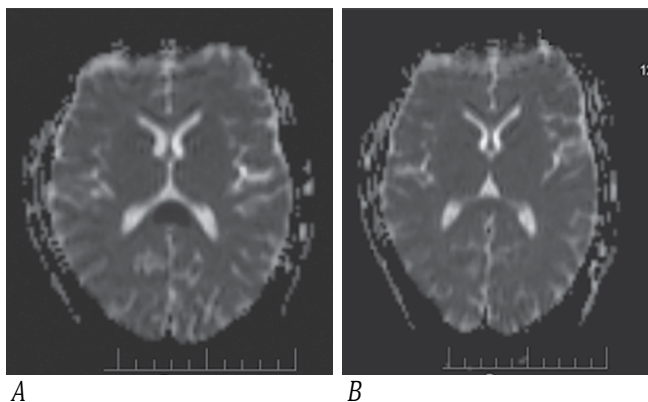


Рис. 3. МРТ пациента А. на ADC карте.

А – 1-й день госпитализации, низкая интенсивность сигнала в проекции ВМТ; В – 13-й день госпитализации, средняя интенсивность сигнала в проекции ВМТ.

Fig. 3. ADC Map MRI of Patient A.

A: day 1 of hospitalization, low signal intensity in the splenium projection; B: day 13 of hospitalization; average signal intensity in the splenium projection.

4,85 балла. Отмечаются высокая устойчивость внимания, снижение объёма работоспособности, выраженная эмоциональная лабильность.

Данные лабораторного исследования (отражены только отклонения от нормы): АЛТ – 53 ЕД/л (норма < 37 ЕД/л), АСТ – 29 ЕД/л (норма < 29 ЕД/л); ферритин – 272 нг/мл (норма 20–250 нг/мл); коагулограмма не изменена. Консультация офтальмолога: «простой астигматизм левого глаза, ангиопатия сетчатки обоих глаз».

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлен гидрофильный очаг в валике мозолистого

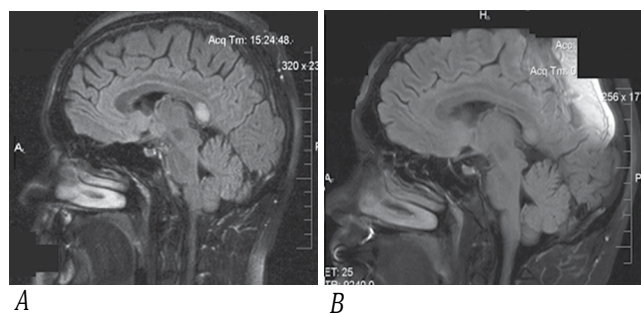


Рис. 4. МРТ пациента А. в режиме FLAIR, сагиттальный срез головного мозга.

А – 1-й день госпитализации, гиперинтенсивный очаг в ВМТ; В – 13-й день госпитализации, снижение интенсивности очага.

Fig. 4. Sagittal brain FLAIR MRI of patient A.

A: day 1 of hospitalization; hyperintense splenic lesion; B: day 13 of hospitalization, decreased intensity of the lesion.

тела (ВМТ) размерами 12 × 18 × 15 мм, без перифокальных изменений и накопления контраста, соответствующий цитотоксическому поражению мозолистого тела (cytotoxic lesions of the corpus callosum – CLOCCs; рис. 2–4).

Получал сосудистую терапию. На 4-й день пребывания в стационаре зрительные нарушения прошли. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Особенности нарушения зрения в нашем наблюдении не объяснялись диагностированным офтальмологом астигматизмом, ведущими симптомами которого являются размытость контуров предметов и их двоение. Больной видел отчётливо, предметы множилось и выстраивались в ряд.

Зависимость зрительных нарушений от фиксации взора, а также их своеобразие позволяли отнести их к церебральной полиопии. Полиопия – это видение двух или более изображений, расположенных в упорядоченных рядах, столбцах или диагоналях после фиксации взора на объекте [21].

Церебральная полиопия дифференцируется с окулярной полиопией, основу которой составляет образование в оптических средах глаза (роговица, хрусталик) участков, не одинаково преломляющих световые лучи, что сопровождается проекцией на сетчатку нескольких изображений одного предмета. При этом один из предметов может восприниматься чётко, другой – казаться размытым. Дефект зрения не связан с фиксацией взора, сохраняется при закрытии одного глаза, не исчезает при попытке рассмотреть объект через «игольное ушко».

Зрительные нарушения у пациента отличаются и от палинопии. Палинопия – зрительная персеверация. Увиденное изображение пациентки продолжают воспринимать или повторно видят через некоторое время после окончания зрительного стимула. Мнимое изображение встраивается в окружающую обстановку, не исчезает при закрытии глаз. Иллюзионный феномен возникает

со стороны дефектной половины поля зрения. Палинопсия возникает при локализации процесса в височно-затылочных, теменно-затылочных отделах мозга, редко – задних отделах левого полушария [22].

Церебральная полиопия наблюдается при поражении затылочных или теменно-затылочных отделов головного мозга [23]; теменной области [24]. Нейрофизиологический механизм палиопии связывают с повышением возбудимости нейронов зрительной коры [25], с перекодировкой зрительных рецептивных полей в первичной зрительной коре при двусторонних очагах в затылочной доле [26], с нарушением связей между задней теменной корой, где осуществляется зрительно-пространственный анализ, и корковым центром зрения, подкорковыми структурами и стволовым центром зрения [24]. Отсутствие нейровизуализационных данных, подтверждающих поражение ствола и полушарий головного мозга, сохранность полей зрения, монокулярность дефекта делают маловероятным объяснение зрительных нарушений приведёнными выше механизмами.

Зависимость зрительных нарушений от фиксации взора, монокулярная полиопия, ассоциированная с существующим объектом, исключают вероятность зрительных полиопических галлюцинаций, при которых больной видит мнимый образ [22].

Фовеальная фиксация и стереопсис (ощущение протяжённости пространства и рельефности реальных объектов) осуществляются каждым глазом в отдельности. Восприятие объекта таким, каким мы его видим при нормальном бинокулярном зрении, требует точного выравнивания зрительной оси для рефлексии объекта в одном и другом глазе в одном измерении, что осуществляется экстраокулярными (вергентными) движениями глазных яблок (саккадами) [27]. Зрительная информация поступает в первичное зрительное поле – стриальную кору или зрительную зону V1, аксоны нейронов которой формируют дорсальный и вентральный зрительные пути. Дорсальный путь отвечает на вопрос «где?», заканчивается на нейронах, расположенных в задней теменной области, и ассоциирован с пространственной ориентацией объектов. Вентральный путь отвечает на вопрос «что?», связан с идентификацией объектов и адаптирован к структурам экстрастриальной зрительной коры (поля V2, V3, V4, V5). Из теменной области информация поступает в лобные поля глаза, которые генерируют целенаправленный двигательный эффект глазных яблок в виде саккад. При этом роль лобных полей глаза сводится к выбору соответствующей саккадической амплитуды и передаче информации через ряд промежуточных структур, включая ретикулярную и парамедианную формации ствола, на мышцы, обеспечивающие экстраокулярные движения глаз [24, 27]. В нашем наблюдении сам объект пациент видел чётко, опознавал его, что соответствует сохранности вентрального зрительного пути. Это позволяет прийти к выводу, что рисунок изображения у больного связан с дефектом фовеальной фиксации и стереопсиса объекта. Учитывая локализацию процесса, можно предположить, что у больного страдают пути от лобных полей глаза к стволу. Вместе с тем объяснить монополиопию нарушением рассмотренных связей мы не можем.

Монополиопия в нашем наблюдении сочеталась с очагом в ВМТ, что послужило основанием для рассмотрения возможности присутствия у больного синдрома частично «разобщённого мозга», связанного с повреждением каллезных структур. Это находит подтверждение в эксперименте Газзанига, 1999 г. (цит. по [28]): больная с «разобщённым» мозгом при предъявлении предмета левому полушарию даёт правильный ответ, сопровождаемый эмоциональной реакцией; при предъявлении того же предмета правому полушарию отвечает, что ничего не видела. При частичной перерезке задних отделов мозолистого тела, в случаях, когда имеется сочетанное поражение зрительных путей и центров, возникает зрительная аномия [28]. Именно этот дефект, по всей видимости, имеет место у пациента.

Очаги, локализованные в перешейке/сплениуме и самом ВМТ, ассоциированы со спутанностью сознания, изменённым психическим статусом, галлюцинациями, психозом и мутизмом, нарушением когнитивных функций [29–31]. Надо полагать, что данной локализацией у больного можно объяснить снижение антероградной памяти, тревожность, страх, эмоциональную неустойчивость, снижение слуховой кратковременной памяти (уменьшение числа удержанных и воспроизведённых слов в первой серии теста Лурия); состояние деперсонализации и дереализации.

Неустойчивость при ходьбе в нашем наблюдении нельзя объяснить мозжечковой симптоматикой. Ей не соответствуют необъяснимая неубедительность мозжечковых симптомов, сохранность тандемной ходьбы, неуверенная, но не атактическая походка. Среди каллезных симптомов выделяют неустойчивость, достигающую у отдельных больных невозможности самостоятельного передвижения [28].

Выделяют острые и хронические варианты синдрома «отключения/расщепления» мозолистого тела. Острые симптомы отключения могут постепенно или быстро, в течение 4–7 дней, частично или полностью регрессировать [32–34], что и наблюдалось у нашего пациента.

Перенесённый COVID-19, а также соответствующая ему описанная симптоматика позволили остановиться на диагнозе: синдром умеренной энцефалопатии с обратимым поражением ВМТ (MERS), ассоциированный с перенесённым COVID-19; синдром частично «разобщённого мозга» в форме преходящей моноуклеарной церебральной полиопии, зрительной аномии, умеренно выраженных нейropsychических отклонений.

Опираясь на рассмотренные выше механизмы поражения нервной системы при инфицировании SARS-CoV-2, наличие CLOCCs, отсутствие у больного на момент поступления в неврологическое отделение инфекционно-токсических проявлений, нарушений гемостаза, быстрый регресс зрительных нарушений без приёма гормональных препаратов (больной получал лишь сосудисто-метаболическую терапию), можно предположить сосудистый генез заболевания и связать возникшую патологию с локальной эндотелиопатией,

которая возможна при COVID-19 [16, 35] и может явиться причиной CLOCCs [29].

Синдром MERS – новая нозологическая форма с ещё недостаточным опытом её диагностики и знанием клинических проявлений.

Нами выделен и обоснован синдром монокулярной церебральной полиопии и синдром зрительной аномии при поражении ВМТ. Высказано предположение о природе обозначенных синдромов, обусловленных, как мы полагаем,

как самим образованием в ВМТ, так и частичным повреждением каллезных путей, а также проходящих рядом с мозолистым телом нисходящих зрительных связей. Названные синдромы при поражении ВМТ ранее не описывались, что позволяет считать, что информация о них расширяет знания о функции задних отделов мозолистого тела.

Сообщения о синдроме MERS при COVID-19 практически отсутствуют, в связи с чем представленное сообщение интересно для клиницистов и исследователей, занимающихся проблемами мозга.

Список источников / References

1. 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., Yashu Ya.A., Samojlova E.M., Baklaushev V.P. Damage to the nervous system in COVID-19. *Clinical practice*. 2020;11(2):60–80. DOI: 10.17816/clinpract34851
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Семенов В.А. и др. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):11–21. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Semenov V.A. et al. On the direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *Journal of Neuropathology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2020;120(11):11–21. DOI: 10.17116/jnevro 202012011111
3. 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/jama.2020.1127
4. Stafstrom C.E., Jantzie L.L. COVID-19: neurological considerations in neonates and children. *Children (Basel)*. 2020;7(9):133. DOI: 10.3390/children7090133
5. Suri V., Pandey S., Sing J., Jena F. Acute onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after COVID-19 infection and subsequent ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Case Rep*. 2021;14:e245816. DOI: 10.1136/dcr-2021-245816
6. Ennaji M.M. Emerging and reemerging viral pathogens. Vol. 1: Fundamental and basic virology aspects of human, animal and plant pathogens. London; 2020.
7. Bandala C., Cortes-Altamirano J.L., Reyes-Long S. et al. Putative mechanism of neurological damage in COVID-19 infection. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*. 2021;81(1):69–79. DOI: 10.21307/ane-2021-008
8. Gandhi S., Srivastava A.K., Ray U., Tripathi P.P. Is the collapse of the respiratory center in the brain responsible for respiratory breakdown in COVID-19 patients? *ACS Chem. Neurosci*. 2020;11(10):1379–1381. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00217
9. Zhou Z., Kang H., Li S., Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J. Neurol*. 2020; 267(8):2179–2184. DOI: 10.1007/s00415-020-09929-7
10. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
11. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci*. 2020;11(7):995–998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
12. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol*. 2004;203(2):631–637. DOI: 10.1002/path.1570
13. Ciampa M.L., O'Hara T.A., Joel C.L. et al. Absence of “cytokine storm” in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Infect. Dis. Rep*. 2021;13(2):377–387. DOI: 10.3390/idr13020036
14. Prasad M., Leon M., Lerman L.O., Lerman A. Viral endothelial dysfunction: a unifying mechanism for COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(12):3099–3108. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.06.027
15. Vervaeke P., Vermeire K., Liekens S. Endothelial dysfunction in dengue virus pathology. *Rev. Med. Virol*. 2015;25(1):50–67. DOI: 10.1002/rmv.1818
16. Portier L., Campbell R.A., Denorme F. Mechanisms of immunothrombosis in COVID-19. *Curr. Opin. Hematol*. 2021;28(6):445–453. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000666
17. Shabani Z. Demyelination as a result of an immune response in patients with COVID-19. *Acta Neurol. Belg*. 2021;121(4):859–866. DOI: 10.1007/s13760-021-01691-5
18. Копишинская С.В., Жаринова Н.О., Величко И.А. и др. Основные принципы ведения неврологических пациентов в период пандемии COVID-19. *Нервно-мышечные болезни*. 2020;10(1):31–42. Kopyshinskaya S.V., Zharinova N.O., Velichko I.A. et al. Basic principles of neurological patient management during the COVID-19 pandemic. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2020;10(1):31–42. DOI: 10.17650 /2222-8721-2020-10-1-31-42
19. International MG/COVID-19 Working Group, Jacob S., Muppidi S. et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert–Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *J. Neurol. Sci*. 2020;412:116803. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116803
20. Rajabally Y.A., Goedee H.S., Attarian S., Hartung H.P. Management challenges for chronic dysimmune neuropathies during the COVID-19 pandemic. *Muscle Nerve*. 2020;62(1):34–40. DOI: 10.1002/mus.26896
21. Jones M.R., Waggoner R., Hoyt W.F. Cerebral polyopia with extrastriate quadrantanopia: report of a case with magnetic resonance documentation of V2/V3 cortical infarction. *J. Neuroophthalmol*. 1999;19(1):1–6. DOI: 10.1097/00041327-199903000-00001
22. Brazis Pol U., Med'yu D.K., Billert H. Topical diagnosis in clinical neurology. Philadelphia; 2001.
23. Isherwood S., Jewsbury H., Nitkunan A., Ali N. An unusual case of cerebral polyopia. *Can. J. Ophthalmol*. 2017;52(3):e102–e104. DOI: 10.1016/j.jcjo.2016.10.016
24. Kesserwani H. A novel case of cerebral diplopia secondary to a posterior parietal cortex ischemic infarct: proposal of a mechanism of generation of polyopia due to convergence insufficiency. *Cureus*. 2021;13(1):e12962. DOI: 10.7759/cureus.12962
25. Gersztenkorn D., Lee A.G. Palinopsia revamped: a systematic review of the literature. *Surv. Ophthalmol*. 2015;60(1):1–35. DOI: 10.1016/j.survophthal.2014.06.003
26. Cornbrath W.T., Butter C.M., Barnes L.L. et al. Spatial characteristics of cerebral polyopia: a case study. *Vision Res*. 1998;38(24):3965–3978. DOI: 10.1016/S0042-6989(97)00431-8
27. Searle A., Rowe F.J. Vergence neural pathways: a systematic narrative literature review. *Neuroophthalmology*. 2016;40(5):209–218. DOI: 10.1080/01658107.2016.1217028
28. Козьявина М.С. Нейропсихологический анализ патологии мозолистого тела. М.; 2012. Koz'yavina M.S. Neuropsychological analysis of cerebellar body pathology. Moscow; 2012. (In Russ.)
29. Перов Р.И., Хакимова А.Р., Попова Н.А. Синдром умеренной энцефалопатии с обратимым поражением валика мозолистого тела: обзор литературы и собственное наблюдение в неотложной неврологической клинике. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(5):109–114.

Perov R.I., Hakimova A.R., Popova N.A. The syndrome of moderate encephalopathy with reversible lesions of the corpus callosum: a review of the literature and our own observation in an emergency neurological clinic. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2018;11(5):109–114. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(5).109-114

30. Doherty M.J., Jayadev S., Watson N.F. et al. Clinical implications of splenium magnetic resonance imaging signal changes. *Arch. Neurol.* 2005;62(3):433–437. DOI: 10.1001/archneur.62.3.433

31. Park M.K., Hwang S.H., Jung S. et al. Splenial lesions of the corpus callosum: disease spectrum and MRI findings. *Korean J. Radiol.* 2017;18(4):710–721. DOI: 10.3348/kjr.2017.18.4.710

Информация об авторах

Матвеева Татьяна Всеволодовна – д-р мед. наук, профессор каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1889-0094>

Гайфутдинов Рустем Талгатович – канд. мед. наук, доцент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5591-7148>

Камалова Динара Шамилевна – врач-невролог ЦГКБ № 18, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3123-9546>

Фасахова Гульназ Ануровна – зав. неврологическим отделением ЦГКБ № 18, Казань, Россия, <https://orcid.org/0009-0004-4843-6767>

Вклад авторов: *Матвеева Т.В.* – написание статьи, подбор литературы; *Гайфутдинов Р.Т.* – работа с пациентом, подбор литературы, анализ данных нейровизуализации, анализ и обсуждение результатов; *Камалова Д.Ш., Фасахова Г.А.* – клиническое наблюдение за больным, организация обследований, консультаций, участие в обсуждении результатов.

32. Park M.K., Hwang S.H., Jung S. et al. Lesions in the splenium of the corpus callosum: clinical and radiological implications. *Neurol. Asia*. 2014;19(1):79–88.

33. Jea A., Vachhrajani S., Widjaja E. et al. Corpus callosotomy in children and the disconnection syndromes: a review. *Child's Nerv. Syst.* 2008;24(6):685–692. DOI: 10.1007/s00381-008-0626-4

34. Uda T., Kunihiro N., Umaba R. et al. Surgical aspects of corpus callosotomy. *Brain Sci.* 2021;11(12):1608. DOI: 10.3390/brainsci11121608

35. Pristas N., Rosenberg N., Pindrik J. et al. An observational report of swallowing outcomes following corpus callosotomy. *Epilepsy Behav.* 2021;123:108271. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108271

Information about the authors

Tatiana V. Matveeva – Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1889-0094>

Rustem T. Gaifutdinov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5591-7148>

Dinara Sh. Kamalova – neurologist, Central City Clinical Hospital No. 18, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3123-9546>

Gulnaz A. Fasakhova – Head, Neurology department, Central City Clinical Hospital No. 18, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0009-0004-4843-6767>

Authors' contribution: *Matveeva T.V.* – writing an article, selection of literature; *Gaifutdinov R.T.* – work with the patient, selection of literature, analysis of neuroimaging data, analysis and discussion of the results; *Kamalova D.S., Fasakhova G.A.* – clinical observation of the patient, organization of examinations, consultations, participation in the discussion of the results.



Боковой амиотрофический склероз и миастения гравис: коморбидность и дифференциальная диагностика

Е.В. Первушина¹, М.А. Кутлубаев¹, Р.В. Магжанов¹, М.В. Бражников², С.М. Фаррахова²

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;

²Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова, Уфа, Россия,

Аннотация

Боковой амиотрофический склероз (БАС) и миастения характеризуются чисто двигательным неврологическим дефицитом, и в некоторых случаях их дифференциальная диагностика может вызывать трудности. Представлен случай позднего дебюта БАС, который изначально был ошибочно принят за миастению с положительными антителами к ацетилхолиновым рецепторам (АХР). В некоторых случаях миастения рассматривается как триггер БАС. В представленном случае положительный титр антител к АХР не имел клинического значения и, возможно, указывал на иммунную реакцию на структурные изменения в постсинаптической мембране нервно-мышечного синапса у пациента с БАС.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз; миастения; антитела к ацетилхолиновым рецепторам; болезнь двигательного нейрона

Источник финансирования. Работа выполнена за счёт средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

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

Адрес для корреспонденции: 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3. Башкирский государственный медицинский университет. E-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com. Кутлубаев М.А.

Для цитирования: Первушина Е.В., Кутлубаев М.А., Магжанов Р.В., Бражников М.В., Фаррахова С.М. Боковой амиотрофический склероз и миастения гравис: коморбидность и дифференциальная диагностика. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(4):117–122.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1098>

Поступила 01.03.2024 / Принята в печать 02.09.2024 / Опубликовано 25.12.2024

Amyotrophic Lateral Sclerosis and Myasthenia Gravis: Comorbidities and Differential Diagnosis

Ekaterina V. Pervushina¹, Mansur A. Kutlubaev¹, Rim V. Magzhanov¹, Maksim V. Brazhnikov², Svetlana M. Farrakhova²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa, Russia

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and myasthenia gravis (MG) are both characterized by primarily motor deficit, and their differential diagnosis may be sometimes challenging. We present a case report of a patient with late-onset ALS, which was initially misdiagnosed for anti-acetylcholine (anti-AChR) antibody-positive MG. In some cases, ALS has been thought to be triggered by MG. In the presented case report, elevated anti-AChR antibody titers (positive anti-AChR Ab) had no clinical significance and possibly indicated an immune response to structural changes in the postsynaptic membrane of the neuromuscular synapse in the ALS patient.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis; myasthenia gravis; anti-acetylcholine receptor antibodies; motor neuron disease

Source of funding. The work was carried out at the expense of the Strategic Academic Leadership Program of Bashkir State Medical University (PRIORITY 2030).

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

For correspondence: 3 Lenina str., Ufa, 450008, Russia. Bashkir State Medical University. E-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com. Kutlubaev M.A.

For citation: Pervushina E.V., Kutlubaev M.A., Magzhanov R.V., Brazhnikov M.V., Farrakhova S.M. Amyotrophic lateral sclerosis and myasthenia gravis: comorbidity and differential diagnosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(4):117–122.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1098>

Received 01.03.2024 / Accepted 02.09.2024 / Published 25.12.2024

Боковой амиотрофический склероз (БАС) и миастения – два заболевания, ядром клинической картины которых являются двигательные нарушения. Однако детальный анализ клинической картины, как правило, позволяет установить точный диагноз уже на этапе осмотра. БАС характеризуется развитием смешанного асимметричного пареза, который не вовлекает глазодвигательные мышцы. Заболевание имеет неуклонно прогрессирующее течение, и состояние пациента не меняется в ответ на введение лекарственных средств. Основное проявление миастении – мышечная слабость и патологическая утомляемость; для неё характерен типологический паттерн распределения парезов с преимущественным вовлечением глазодвигательной, мимической и бульбарной мускулатуры, мышц поясов и проксимальных отделов конечностей. Течение миастении флюктуирующее, а введение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (иАХЭ) даёт быстрый положительный эффект.

Трудности дифференциальной диагностики БАС и миастении могут быть связаны с рядом факторов. Некоторые формы БАС протекают с преимущественным поражением периферического мотонейрона, на ранних этапах вовлекая только бульбарную мускулатуру без явных атрофий и фасцикуляций языка, тем самым напоминая миастению. С другой стороны, миастения может напоминать БАС. Например, форма болезни, ассоциированная с антителами к мышечно-специфической тирозинкиназе, характеризуется асимметричными парезами без вовлечения глазодвигательных мышц, но ранними дыхательными нарушениями. При данной форме болезни довольно быстро нарастает парез, вплоть до развития атрофии, а введение иАХЭ не даёт явного положительного эффекта [1].

Дифференциальная диагностика миастении и БАС имеет принципиальное значение в связи с разными подходами к лечению этих заболеваний. В случае миастении подбор иммуномодулирующей терапии позволяет добиться положительного результата, в то время как при БАС применение глюкокортикостероидов не даёт эффекта, а перспективные направления лечения связаны с различными стратегиями нейропротекции. Ниже представлено клиническое наблюдение пациента, у которого изначально была диагностирована миастения с поздним началом, выявлены антитела к ацетилхолиновым рецепторам (АХР), однако более тщательный анализ клинико-инструментальных данных позволил установить диагноз БАС.

Клиническое наблюдение

Пациент Н., 81 год.

Жалобы: нарушение глотания как твёрдой, так и жидкой пищи, затруднение при пережёвывании пищи, поперхивание, гнусавость и снижение звучности голоса, выраженная слабость в мышцах всего тела, особенно в мышцах шеи («голова висит») и ног.

Анамнез болезни. Больным себя считает около 1 года, когда появилась слабость в правой руке, которая постепенно распространилась на всё тело. Через год окружающие стали замечать нечёткость речи. Резкое ухудшение состояния произошло за месяц до поступления в стационар в виде острого нарушения глотания, в том числе слюны, а также слабости в ногах, которая нарастала в течение месяца.

Сопутствующая патология. В анамнезе у пациента базально-клеточный рак кожи, локализованный на передней поверхности правой половины грудной клетки, который был оперирован в 2021 г., лучевая и химиотерапия не проводилась; аденома предстательной железы (оперирована в 2021 г.); гипертоническая болезнь III стадии более 10 лет, скорректирована приёмом комбинированного препарата амлодипин/валсартан/гипотиазид 5/160/12,5 мг; курил на протяжении 40 лет 1 пачку в сутки (не курит с 2004 г.); длительное время работал на стройках (последние 20 лет до выхода на пенсию в возрасте 65 лет – крановщиком). Случаев подобных заболеваний у родственников не было, отец пациента умер в раннем возрасте вследствие травмы, у матери анамнестически были признаки, характерные для паркинсонизма (тремор конечностей, брадикинезия, скованность), информации о диагнозе нет.

Пациент был экстренно госпитализирован в центральную районную больницу. При поступлении был установлен диагноз: цереброваскулярное заболевание. Были проведены общеклинические исследования крови – все в пределах референсных значений, в общем анализе мочи – умеренная лейкоцитурия; по данным электрокардиограммы впервые выявлена хроническая фибрилляция предсердий. До начала лечения иАХЭ пациенту была проведена электронейромиограмма в режиме миоэлектрической стимуляции с частотой 3 Гц с круговой мышцей глаза, носовой мышцей, двубрюшной мышцей, дельтовидной мышцей, мышцей, отводящей мизинец. Были выявлены изменения, которые интерпретировали как нарушения нервно-

мышечной передачи на постсинаптическом уровне (декремент 1632%, постактивационное облегчение и истощение (рис. 1), после чего диагноз пересмотрен в пользу миастении. Был установлен назогастральный зонд, начата терапия иАХЭ (пиридостигмина бромид 180 мг/сут) и глюкокортикостероидами (преднизолон 70 мг/сут ежедневно). На фоне терапии прогрессивно нарастала общая слабость, особенно в ногах, и появились жалобы на одышку, вероятно, вследствие развития побочных эффектов (нестабильность артериального давления, усугубление нарушений ритма сердца, гликемия). Пациент перестал самостоятельно передвигаться.

Для уточнения диагноза и коррекции лечения пациента доставили в отделение неврологии Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова.

При поступлении в отделение неврологии: рост 180 см, вес 67 кг (потеря массы тела составила 15 кг за 1,5 мес), индекс массы тела 20,68 кг/м², частота дыхания 19 в минуту, снижена экскурсия грудной клетки. Отеки голеней. Сату-



A



B



C

Рис. 1. Электронейромиограмма пациента Н.

A – *m. deltoideus dextra*, первичный декремент амплитуды (1–5) 35%; B – постактивационное облегчение; C – постактивационное истощение.

Fig. 1. Electromyogram of the patient N.

A – *m. deltoideus dextra*, primary amplitude decrement (1–5) 35%; B – post-activation depression; C – post-activation exhaustion.

рация 91%, на инсуффляции увлажнённого кислорода – 97%. Тоны сердца аритмичны, учащены, пульс 100 уд/мин. Питание через назогастральный зонд. В остальном соматический статус без явных изменений.

Неврологический статус: движения глазных яблок в полном объёме, диплопии нет, сила круговой мышцы глаз 5 баллов, сила жевательных мышц снижена до 3 баллов, отмечается их гипотрофия, нижнечелюстной рефлекс не повышен, лицо симметричное, сила мимических мышц достаточная, гипофония, ограничение подъёма мягкого нёба, снижены глоточный рефлекс и рефлексы с дужек мягкого нёба, дисфагия, дизартрия, периодические фибриллярные подёргивания мышц языка без гипотрофии, ограничения объёма движений языка и снижения силы нет. Хоботковый, назолабиальный рефлексы положительные. Сила мышц разгибателей шеи 1 балл, сгибателей 2 балла (так называемый синдром «свисающей головы»). У пациента отмечалась клиническая картина выраженного, преимущественно вялого, асимметричного тетрапареза. Объём активных движений в конечностях ограничен, преимущественно в правых, сила мышц правых конечностей в проксимальных отделах снижена до 1 балла в ноге, 2 баллов в руке, дистально – плегия. В левых конечностях сила снижена до 3 баллов, преимущественно проксимально. Мышечный тонус снижен. Асимметричные диффузные гипотрофии мышц верхних и нижних конечностей. Единичные фасцикуляции в мышцах верхних и нижних конечностей. Сухожильные рефлексы симметрично снижены, патологические рефлексы не вызываются. В ходе оценки мышечной силы отмечается умеренная мышечная утомляемость в виде снижения силы на 0,5–1,0 балл при повторных оценках. Координация в левых конечностях не нарушена. Оценить походку не представляется возможным. Расстройств чувствительности нет. Имеется дисфункция мочеиспускания, которая связана с гиперплазией предстательной железы. По рекомендации уролога пациент был катетеризирован.

Пациенту проводилась дифференциальная диагностика между болезнью двигательного нейрона и заболеванием с нарушением нервно-мышечной передачи. Двукратно была проведена прозеринавая проба – без явного положительного эффекта.

При проведении декремент-теста с *m. trapezius*, *m. abducens digiti minimi dextr.* на фоне отмены иАХЭ за 12 ч до исследования нейрофизиологических признаков нарушения нервно-мышечной передачи не выявлено. В период посттетанического облегчения и истощения не наблюдались достоверные изменения М-ответов и величины декремента по миастеническому типу. По данным игольчатой электромиографии при тестировании прямых мышц бедра, передних большеберцовых мышц, дельтовидных мышц, первой межкостной мышцы с обеих сторон параметры потенциалов двигательных единиц изменены по нейрогенному типу в виде увеличения средней длительности и амплитуды (рис. 2). Выявлена единичная спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций и фасцикуляций, что подтверждает генерализованное поражение мотонейронов спинного мозга. При тестировании язычной мышцы выявлена единичная

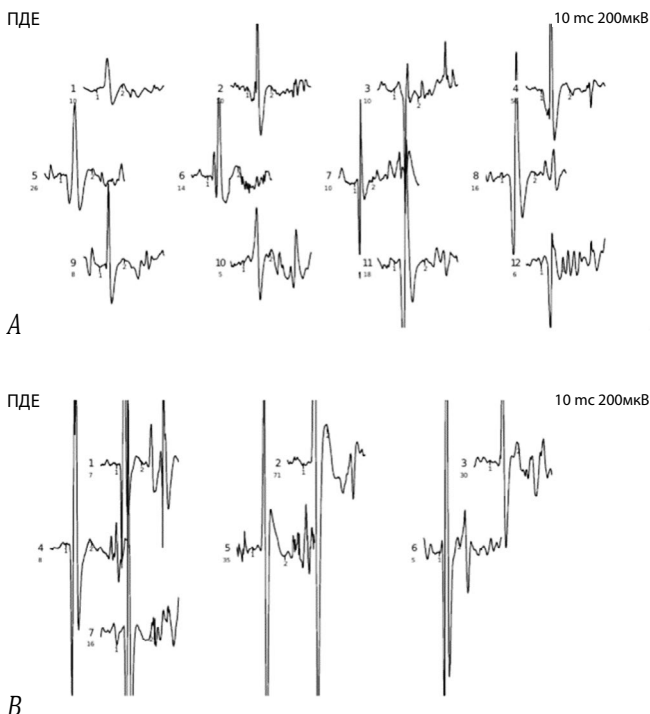


Рис. 2. Игольчатая электромиограмма пациента Н.
 А – *m. deltoideus dextra*, средняя длительность 13,3 мс (8,9–16,3 мс, в норме < 12 мс), средняя амплитуда 1408 мкВ (459–2164 мкВ, в норме < 550 мкВ), единичная спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций и фасцикуляций; В – *m. interosseus I dextra*, средняя длительность 14 мс (9,9–17,8 мс, в норме < 10,3 мс), средняя амплитуда 4863 мкВ (2125–8427 мкВ, в норме < 750 мкВ), умеренная спонтанная активность в виде потенциалов фасцикуляций.

Fig. 2. Needle electromyogram of patient N.
 А – *m. deltoideus dextra*, average duration 13.3 ms (8.9–16.3 ms, ref. values < 12 ms), average amplitude 1408 μ V (459–2164 μ V, ref. values < 550 μ V), spontaneous activity (single fibrillation and fasciculation potentials); В – *m. interosseus I dextra*, average duration 14 ms (9.9–17.8 ms, ref. values < 10.3 ms), average amplitude 4863 μ V (2125–8427 μ V, ref. values < 750 μ V), and moderate spontaneous activity (fasciculation potentials).

спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций. Регистрировалось увеличение средней амплитуды ПДЕ при нормальной длительности.

Для исключения очаговой патологии области ствола головного мозга проведено МРТ. Выявлены признаки хронической цереброваскулярной недостаточности (рис. 3).

С целью уточнения общесоматического статуса назначено комплексное обследование, при котором выявлены киста левой почки, умеренная пиелоктазия правой почки, дивертикулы и псевдодивертикулы мочевого пузыря, диффузный пневмосклероз.

Показатели клинического анализа крови – в пределах референсных значений; в анализе мочи отмечены транзиторная макрогематурия и лейкоцитурия, которые были связаны с установкой мочевого катетера и уроинфекцией; в биохимическом анализе крови – гипопро-

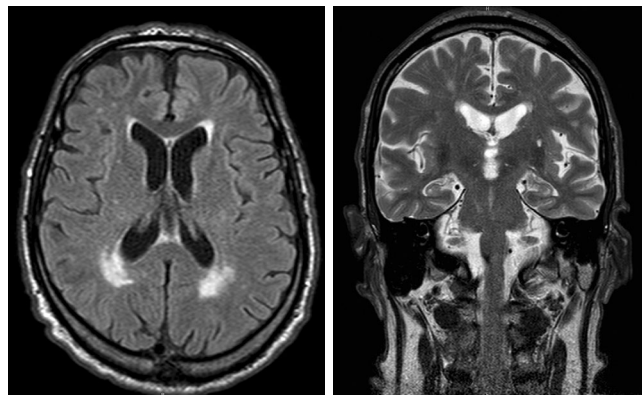


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента Н. в режимах Т2 (А) и FLAIR (В) с перивентрикулярными очагами гиперинтенсивного сигнала сосудистого генеза.

Fig. 3. Periventricular hyperintensity of brain on T2 (A) and FLAIR (B) MRI scans of the patient's brain.

немия (51,0 г/л при норме 66–83 г/л) и гипоальбуминемия (31,6 г/л при норме 35–52 г/л), повышение содержания мочевой кислоты до 440,9 мкмоль/л (норма 208,3–428,3 мкмоль/л), остальные показатели в пределах референсных значений. Содержание простатспецифического антигена – 2,450 нг/мл (норма < 6,5 нг/мл). Выявлены высокие титры антител к АХР – больше 20 нмоль/л (норма < 0,5 нмоль/л).

Учитывая развитие асимметричного пареза без других симптомов с дебюта в правой верхней конечности, прогрессирующее течение, электрофизиологические признаки нейронального поражения на трёх уровнях, отсутствие положительной реакции на введение иАХЭ, был установлен диагноз: болезнь двигательного нейрона, боковой амиотрофический склероз, шейно-грудная форма с асимметричным тетрапарезом до степени пlegии в дистальных отделах правых конечностей, парезом мышц шеи, бульбарно-псевдобульбарным синдромом, дыхательными нарушениями, клинически незначимая позитивность по антителам к АХР. Сопутствующие диагнозы: ишемическая болезнь сердца с нарушением ритма, хроническая фибрилляция предсердий, осложнённая хронической сердечной недостаточностью 2Б степени, гипертоническая болезнь 3-й стадии, гиперплазия предстательной железы 1-й стадии.

После постепенной отмены преднизолона и пиридостигмина бромид у пациента наблюдалась незначительная положительная динамика в виде нормализации уровня кислорода крови и частичного регресса дыхательных нарушений.

Обсуждение

У пациента Н. изначально на уровне медицинской организации II уровня был установлен диагноз миастении, который впоследствии изменён на БАС. Однако выявление антител к АХР вызвало сомнения в отсутствии миастении.

Потенциальная связь между БАС и миастенией многообразна. Наиболее простой вариант: они могут имитировать друг друга, как было указано выше. Однако более интересны случаи сочетания двух заболеваний. По данным литературы, в большинстве случаев коморбидности БАС и миастении классическая миастения предшествовала развитию симптомов поражения верхнего и нижнего двигательных нейронов (миастения трансформируется в БАС). Имеются единичные описания развития миастении на фоне БАС. Анализ эпидемиологических данных показал, что пациенты с БАС на фоне миастении были старше, у них в 2 раза чаще встречается бульбарная форма, болезнь протекает тяжелее [2].

По мнению большинства авторов, сочетание БАС и миастении – не простое совпадение. Расчёты на основании эпидемиологических исследований показали, что вероятность коморбидности БАС и миастении крайне низка и составляет $7,5$ на 10^9 , в то время как фактически частота данной коморбидности составляет $1,87$ на 10^7 [2]. С точки зрения патогенеза, иммунопатология, характерная для миастении, может служить триггером для развития БАС, особенно на фоне генетической предрасположенности. Наличие антител к липопротеин-связанному рецепторному белку 4 отмечается не только при некоторых формах миастении, но и при БАС, т. к. названный белок играет важную роль в функционировании нервно-мышечного синапса и двигательных нейронов. Данный механизм встречается нечасто, в представленном случае он маловероятен, т. к. были выявлены высокие титры антител к АХР. С другой стороны, дисфункция регуляторных Т-лимфоцитов (pT), характерная для миастении, может рассматриваться как триггерный фактор в повреждении двигательных нейронов. Показано, что pT подавляют синтез провоспалительных цитокинов, стимулируют выработку противовоспалительных цитокинов, нейротрофических факторов, процесс активации микроглии и пр. [3]. При миастении отмечается нарушение супрессивной функции pT [4], а при БАС роль pT связывают с подавлением активации микроглии и выработки свободных радикалов [5]. В экспериментальных работах было показано, что снижение pT в крови связано с более высоким темпом прогрессирования болезни [6].

В патогенезе БАС определённую роль играет дисфункция нервно-мышечного синапса за счёт так называемого феномена отмирания. Последний заключается в аксональной дегенерации, денервации мышц и снижении нервно-мышечной передачи [7]. Патогенетическое сходство между БАС и миастенией подтверждается данными электрофизиологических исследований. D. Zhang и соавт.

продемонстрировали снижение амплитуды М-ответа в декремент-тесте в короткой мышце, отводящей большой палец кисти, при БАС – так называемый нейрогенный декремент [8]. В настоящее время особая роль отводится патологии нервно-мышечного синапса в патогенезе БАС [9].

Наличие у пациента базально-клеточного рака кожи в анамнезе не исключает паранеопластическую форму БАС [10]. Однако в данном случае имел место высокодифференцированный рак, отличающийся низкой иммуногенностью и, как следствие, невысоким риском развития паранеопластической реакции; опухоль (источник антигенной стимуляции) была удалена за 2 года до развития болезни, а иммуносупрессивная терапия не дала эффекта.

В представленном случае у пациента с преимущественно вялым тетрапарезом был установлен предварительный диагноз «миастения с поздним началом», в условиях районной больницы начато пробное лечение иАХЭ и глюкокортикостероидами, которое не дало положительного эффекта. Более того, назначение глюкокортикостероидов дало временный негативный эффект, который нивелировался после их отмены. Дальнейшее обследование позволило исключить миастению и заподозрить БАС, в то же время получен положительный результат анализа на антитела к АХР. Детальный анализ клинико-anamnestических и электрофизиологических данных не выявил признаков поражения нервно-мышечного синапса и был установлен диагноз БАС, а наличие аутоантител расценено как клинически незначимая находка. В данном случае появление антител к АХР можно расценить как иммунную реакцию на изменённые вследствие дегенерации АХР в нервно-мышечном синапсе [11, 12]. Некоторые авторы предполагали наличие аутоиммунного компонента в патогенезе некоторых форм БАС [11], однако отсутствие эффекта от приёма глюкокортикостероидов в данном случае противоречит данной гипотезе.

Таким образом, сочетание БАС и миастении – редкое, но объяснимое с точки зрения патогенеза явление [13–17]. Представленное наблюдение в очередной раз подчёркивает важность детального анализа клинической картины в диагностике нервно-мышечных болезней. Даже выявление специфических аутоантител недостаточно для установки диагноза «миастения» в случае отсутствия таких характерных проявлений, как вовлечение экстраокулярных мышц, выраженная мышечная утомляемость, положительный эффект от иАХЭ, холодовой пробы, а также декремент при низкочастотной стимуляции при проведении электронейромиографии.

Список источников / References

- Rodolico C., Bonanno C., Toscano A. et al. MuSK-associated myasthenia gravis: clinical features and management. *Front. Neurol.* 2020;11:660. DOI: 10.3389/fneur.2020.00660
- De Pasqua S., Cavallieri F., D'Angelo R. et al. Amyotrophic lateral sclerosis and myasthenia gravis: association or chance occurrence? *Neurol. Sci.* 2017;38(3):441–444. DOI: 10.1007/s10072-016-2787-3
- Tiemessen M.M., Jagger A.L., Evans H.G. et al. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2007;104(49):19446–19451. DOI: 10.1073/pnas.0706832104
- Berrih-Aknin S., Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J. Autoimmun.* 2014;52:90–100. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.12.011
- Zhao W., Xie W., Xiao Q. et al. Protective effects of an anti-inflammatory cytokine, interleukin-4, on motoneuron toxicity induced by activated microglia. *J. Neurochem.* 2006;99(4):1176–1187. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04172.x
- Beers D.R., Henkel J.S., Zhao W. et al. Endogenous regulatory T lymphocytes ameliorate amyotrophic lateral sclerosis in mice and correlate with disease progression in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* 2011;134(Pt 5):1293–1314. DOI: 10.1093/brain/awr074
- Fischer L.R., Culver D.G., Tennant P. et al. Amyotrophic lateral sclerosis is a distal axonopathy: evidence in mice and man. *Exp. Neurol.* 2004;185(2):232–240. DOI: 10.1016/j.expneurol.2003.10.004
- Zhang D., Zhao Y., Yan C. et al. CMAP decrement by low-frequency repetitive nerve stimulation in different hand muscles of ALS patients. *Neurol. Sci.* 2019; 40(12):2609–2615. DOI: 10.1007/s10072-019-04027-7
- ЩербакOVA Н.И., Касаткина Л.Ф., Гуркина Г.Т. и др. Развитие бокового амиотрофического склероза у больного с миастенией: случайное сочетание или патогенетически взаимосвязанные состояния? *Неврологический журнал.* 2013;18(6):9–16. Shcherbakova N.I., Kasatkina L.F., Gurkina G.T. et al. An unusual case of amyotrophic lateral sclerosis in a patient with myasthenia gravis: random combination or pathogenesis related conditions? *Neurologicheskii zhurnal.* 2013;18(6):9–16.
- Verma S., Khurana S., Vats A. et al. Neuromuscular junction dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Mol. Neurobiol.* 2022;59(3):1502–1527. DOI: 10.1007/s12035-021-02658-6
- Yang Z., He L., Ren M. et al. Paraneoplastic amyotrophic lateral sclerosis: case series and literature review. *Brain Sci.* 2022;12(8):1053. DOI: 10.3390/brainsci12081053
- Mehanna R., Patton E.L. Jr., Phan C.L. et al. Amyotrophic lateral sclerosis with positive anti-acetylcholine receptor antibodies. Case report and review of the literature. *J. Clin. Neuroneurol. Dis.* 2012;14(2):82–85. DOI: 10.1097/CND.0b013e31824db163
- Ashizawa T. False positive anti-acetylcholine receptor antibodies in motor-neurone disease. *Lancet.* 1986;1(8492):1272. DOI: 10.1016/s0140-6736(86)91408-x
- Longinetti E., Sveinsson O., Press R. et al. ALS patients with concurrent neuroinflammatory disorders; a nationwide clinical records study. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal. Degener.* 2022;23(3–4):209–219. DOI: 10.1080/21678421.2021.1946084
- Ковражкина Е.А., Сердюк А.В., Разинская О.Д. и др. Миастенический синдром у пациента с терминальной стадией бокового амиотрофического склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(7):102–107. Kovrazhkina E.A., Serdyuk A.V., Razinskaya O.D. et al. Myasthenic syndrome in a patient with end-stage amyotrophic lateral sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(7):102–107. DOI: 10.17116/jnevro2023123071102
- Tai H., Cui L., Guan Y. et al. Amyotrophic lateral sclerosis and myasthenia gravis overlap syndrome: a review of two cases and the associated literature. *Front. Neurol.* 2017;8:218. DOI: 10.3389/fneur.2017.00218
- Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Два случая трансформации миастении в боковой амиотрофический склероз. *Нервно-мышечные болезни.* 2012;(4):53–58. Sanadze A.G., Kasatkina L.F. Two cases transformation myasthenia gravis to amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscular Diseases.* 2012;(4):53–58. DOI: 10.17650/2222-8721-2012-0-4-53-58

Информация об авторах

Первушина Екатерина Владимировна — канд. мед. наук, доцент каф. неврологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9352-5783>

Кутлубаев Мансур Амирович — д-р мед. наук, доцент, зав. каф. неврологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Магжанов Рим Валеевич — д-р мед. наук, профессор каф. неврологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1246-4833>

Бражников Максим Владимирович — врач-невролог Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0009-0008-5959-388X>

Фаррахова Светлана Мизхатовна — врач-невролог Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-3890-264X>

Вклад авторов: Первушина Е.В., Фаррахова С.М. — написание статьи; Кутлубаев М.А. — анализ источников литературы, написание статьи, редактирование статьи; Магжанов Р.В. — редактирование статьи; Бражников М.В. — анализ источников литературы.

Information about the authors

Ekaterina V. Pervushina — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9352-5783>

Mansur A. Kutlubayev — Dr. Sci. (Med.), Head, Department of neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Rim V. Magzhanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1246-4833>

Maksim V. Brazhnikov — neurologist, Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0009-0008-5959-388X>

Svetlana M. Farrakhova — neurologist, Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-3890-264X>

Authors' contribution. Pervushina E.V., Farrakhova S.M. — writing the article; Kutlubayev M.A. — study of the literature sources, writing the article, editing the article; Magzhanov R.V. — editing the article; Brazhnikov M.V. — study of the literature sources.