

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Том 19 № 2



РОССИЙСКИЙ ЦЕНТР | 80  
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОНАУК | лет

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение



## Оригинальные статьи

---

### Клиническая неврология

Равновесие при болезни Паркинсона  
Реабилитация при гидроцефалии  
Боковой амиотрофический склероз с ранним началом  
Электрофизиологические маркеры полинейропатии

### Экспериментальная неврология

Нейрогенез и ангиогенез у животных с двумя моделями болезни  
Альцгеймера

### Метаанализ

Нейропатия лицевого нерва после удаления шванномы

## Обзоры

---

### Научный обзор

Цереброметаболическое здоровье  
Митохондриальная дисфункция в патогенезе болезни Паркинсона

### Технологии

Ликворные биомаркеры при болезни Альцгеймера

## Клинические разборы

---

Ишемический инсульт при диссекции средней мозговой артерии  
Отмена противоэпилептических препаратов

Периодическое печатное издание зарегистрировано  
Федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых  
коммуникаций, реестровая запись 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 «Российский центр неврологии и нейронауки»  
Адрес: Россия, 125367, Москва,  
Волоколамское шоссе, д. 80.  
E-mail: [center@neurology.ru](mailto: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](mailto:info@eco-vector.com)  
WEB: <https://eco-vector.com>

Отдел рекламы  
Тел.: +7 (968) 545 78 20  
E-mail: [adv2@eco-vector.com](mailto:adv2@eco-vector.com)

Отдел подписки  
Тел.: +7 (495) 409 83 39  
E-mail: [podpiska@eco-vector.com](mailto: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](mailto: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](http://www.annaly-nevrologii.com).

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

#### Дата выхода в свет: 30.06.2025

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

Тираж: 500 экз. Заказ 13631.

Отпускная цена свободная.



# Анналы

## клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 19 № 2 2025

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

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

#### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

Танашян М.М. – д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия)

#### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

Гнедовская Е.В. – д.м.н., проф., член-корр. РАН  
(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., академик РАН (Москва,  
Россия)

Максимова М.Ю. – д.м.н., проф. (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., академик РАН  
(Москва, Россия)

Рейлман Р. – проф. (Мюнстер, Германия)

Ружичка Э. – проф. (Прага, Чехия)

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

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

Серова Н.С. – д.м.н., проф., академик РАН  
(Москва, Россия)

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

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

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

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

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

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Certificate of registration of the journal # FS77-83204

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

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:**

Russian Center of Neurology and Neurosciences  
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](http://www.annaly-nevrologii.com).

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

Published: 30.06.2025

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



# Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

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

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

**Volume 19 No. 2 2025**

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

**EDITOR-IN-CHIEF**

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

**DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF**

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

Tanashyan M.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Full 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. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr.  
member of RAS (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)  
Maximova M.Yu. – Prof., D. Sci. (Med.), (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., Full member  
of RAS (Moscow, Russia)  
Skrebtskiy V.G. – Prof., D. Sci. (Biol.), Corr. member  
of RAS (Moscow, Russia)  
Suponeva N.A. – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. member  
of RAS (Moscow, Russia)  
Ternovoy S.K. – D. Sci. (Med.), Prof., Full member  
of RAS (Moscow, Russia)  
Yakhno N.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member  
of RAS (Moscow, Russia)  
Zelman V.L. – Prof., D. Sci. (Med.), For. member  
of RAS (Los Angeles, USA)

**EDITORIAL COUNCIL**

Belskaya G.N. – Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
Bogolepova I.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member  
of RAS (Moscow, Russia)  
Chekhonin V.P. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member  
of RAS (Moscow, Russia)  
Fedin A.I. – Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
Ivanova G.Ye. – Prof., D. Sci. (Med.)  
(Moscow, Russia)  
Khaspekov L.G. – Prof., D. Sci. (Biol.)  
(Moscow, Russia)  
Likhachev S.A. – Prof., D. Sci. (Med.) (Minsk, Belarus)  
Likhтерman L.B. – Prof., D. Sci. (Med.)  
(Moscow, Russia)  
Lyadov K.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member  
of RAS (Moscow, Russia)  
Manvelyan O.M. – Prof., D. Sci. (Med.)  
(Yerevan, Armenia)  
Mashin V.V. – Prof., D. Sci. (Med.) (Ulyanovsk, Russia)  
Novikova V.V. – Prof., D. Sci. (Med.) (Ufa, Russia)  
Prokopenko S.V. – Prof., D. Sci. (Med.)  
(Krasnoyarsk, Russia)  
Shmyrev V.I. – Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
Skoromets A.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Full member  
of RAS (Saint Petersburg, Russia)  
Stolyarov I.D. – Prof., D. Sci. (Med.)  
(Saint Petersburg, Russia)  
Vlasov P.N. – Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)  
Zalyalova Z.A. – Prof., D. Sci. (Med.) (Kazan, Russia)

## В номере:

### Оригинальные статьи

#### Клиническая неврология

Анализ стратегии поддержания равновесия у пациентов с болезнью Паркинсона 5  
А.Е. Слотина, Е.С. Иконникова, Г.А. Коцоев, А.С. Егунова, У.В. Панина, Е.Ю. Федотова, Е.В. Гнедовская, Н.А. Супонева

Сравнение эффективности программы реабилитации на основе концепции Бобат 16  
и стандартной физической реабилитации у детей с гидроцефалией  
Т.К. Bakshi, J.S. Vij, A. Chhabra

Боковой амиотрофический склероз с ранним началом: генетическая структура 25  
и фенотипические особенности  
Д.В. Шевчук, Н.Ю. Абрамычева, А.Р. Проценко, Д.А. Гришина, А.Г. Макарова, М.Н. Захарова

Электрофизиологические маркеры химиоиндуцированной полинейропатии 34  
О.А. Тихонова, Е.С. Дружинина, Д.С. Дружинин

#### Экспериментальная неврология

Сравнительный анализ нейрогенеза и церебрального ангиогенеза в нейрогенной нише гиппокампа 41  
у животных с двумя моделями экспериментальной болезни Альцгеймера  
А.С. Аверчук, М.В. Кукла, Н.А. Розанова, А.В. Ставровская, А.Б. Салмина

#### Метаанализ

Оценка частоты развития нейропатии лицевого нерва после микрохирургического удаления 52  
вестибулярной шванномы с использованием метода прямой электрической стимуляции  
Е.Г. Селиверстова, М.В. Синкин, А.А. Гринь

### Обзоры

#### Научный обзор

Цереброметаболическое здоровье 62  
М.М. Танашян, К.В. Антонова

Митохондриальная дисфункция в патогенезе болезни Паркинсона: современные представления 74  
и потенциальные терапевтические стратегии  
Н.Г. Жукова, Ю.В. Колобовникова, З.Ф. Сайфитдинхужаев

#### Технологии

Диагностические ликворные биомаркеры при болезни Альцгеймера 82  
К.В. Невзорова, Ю.А. Шпилюкова, А.А. Шабалина, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин

### Клинические разборы

Ишемический инсульт вследствие диссекции средней мозговой артерии с развитием двойного 92  
просвета. Трудности диагностики  
Л.А. Калашникова, А.С. Филатов, М.В. Древаль

Отмена противоэпилептических препаратов после хирургического лечения 97  
фармакорезистентной эпилепсии  
И.Г. Арешкина, Ю.В. Можейко, А.А. Усольцева, Н.П. Утяшев, В.Д. Полещук, Д.В. Дмитренко

## Table of Contents:

### Original articles

#### *Clinical neurology*

**Strategies for maintaining balance in patients with Parkinson's disease** 5  
A.E. Slotina, E.S. Ikonnikova, G.A. Kotsoev, A.S. Egunova, U.V. Panina, E.Yu. Fedotova, E.V. Gnedovskaya, N.A. Suponeva

---

**Impact of Bobath based rehabilitation program and conventional physiotherapy: children with hydrocephalus** 16  
T.K. Bakshi, J.S. Vij, A. Chhabra

---

**Young-onset amyotrophic lateral sclerosis: genetic structure and phenotypic features** 25  
D.V. Shevchuk, N.Yu. Abramychева, A.R. Protsenko, D.A. Grishina, A.G. Makarova, M.N. Zakharova

---

**Electrophysiological markers of chemotherapy-induced polyneuropathy** 34  
O.A. Tikhonova, E.S. Druzhinina, D.S. Druzhinin

---

#### *Experimental neurology*

**Comparative analysis of neurogenesis and cerebral angiogenesis in the hippocampal neurogenic niche in animals with two experimental models of Alzheimer's disease** 41  
A.S. Averchuk, M.V. Kukla, N.A. Roznova, A.V. Stavrovskaya, A.B. Salmina

---

#### *Meta-analysis*

**Incidence of facial palsy following microsurgical removal of vestibular schwannoma using direct electrical stimulation: a meta-analysis** 52  
E.G. Seliverstova, M.V. Sinkin, A.A. Grin

---

### Review articles

#### *Reviews*

**Cerebrometabolic health** 62  
M.M. Tanashyan, K.V. Antonova

---

**Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson disease: current concepts and potential therapeutic strategies** 74  
N.G. Zhukova, Yu.V. Kolobovnikova, Z.F. Sayfiddinkhuzhaev

---

#### *Technologies*

**Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer disease** 82  
K.V. Nevzorova, J.A. Shpilyukova, A.A. Shabalina, E.Yu. Fedotova, S.N. Illarioshkin

---

### Case reports

**Ischemic stroke in MCA dissection with the formation of the double lumen: diagnostic challenges** 92  
L.A. Kalashnikova, A.S. Filatov, M.V. Dreval

---

**Withdrawal of antiepileptic drugs following surgical treatment of drug-resistant epilepsy** 97  
I.G. Areshkina, Yu.V. Mozheiko, A.A. Usoltseva, N.P. Utyashev, V.D. Poleshchuk, D.V. Dmitrenko



# Анализ стратегии поддержания равновесия у пациентов с болезнью Паркинсона

А.Е. Слотина, Е.С. Иконникова, Г.А. Коцоев, А.С. Егунова, У.В. Панина, Е.Ю. Федотова, Е.В. Гнедовская, Н.А. Супонева

Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Актуальность проблемы нарушения равновесия у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) обусловлена необходимостью предотвращения падений и травм, а также обеспечения возможности пациентам сохранить максимальную самостоятельность и мобильность. Перспективны разработки в области скрининга позы и походки с помощью цифрового анализа изображений, для которых важно понимание базовых стратегий поддержания равновесия.

**Цель исследования** – изучить стратегии поддержания равновесия в фазах «on» и «off» БП при помощи классических и интегральных показателей стабиллометрии.

**Материалы и методы.** В исследование включены 27 пациентов с БП. Медиана возраста – 61 год. Среднее значение суточной эквивалентной дозы леводопы – 889,71 мг. Всем пациентам была проведена клиническая оценка равновесия по шкале баланса Берг и тестирование на стабиллометрической платформе в фазах «on» и «off».

**Результаты.** По шкале баланса Берг у пациентов с БП отмечены лёгкие нарушения равновесия, более выраженные в фазе «off» ( $p < 0,05$ ). Данные по классическим показателям теста Ромберга в фазе «on» показали ухудшение функции равновесия и преобладание роли зрения в стратегии её поддержания. При анализе векторных интегральных показателей в фазе «off» отмечено значимое увеличение угловой скорости и коэффициента резкого изменения направления движений ( $p < 0,05$ ). Стабиллометрические данные свидетельствуют о наличии нарушений равновесия в обеих фазах при БП, с разными компенсаторными стратегиями.

**Заключение.** Несмотря на наличие у пациентов с БП лёгких нарушений равновесия и низкого риска падения по данным клинической оценки, показатели стабиллометрии на самом деле свидетельствуют о более серьёзных нарушениях статического равновесия, способствующих увеличению риска падения. Стоит отметить, что диагностическая значимость классических показателей стабиллометрии в фазе «off» снижается, значимую роль приобретают векторные показатели, характеризующие стратегию поддержания равновесия. Мы считаем, что именно данная группа интегральных показателей может эффективно использоваться для оценки качества равновесия и базовых компенсаторных стратегий у пациентов с БП на фоне проводимого лечения. Эти результаты имеют ценность для дальнейших разработок цифровизированных технологий анализа равновесия с применением искусственного интеллекта.

**Ключевые слова:** стабиллометрия; болезнь Паркинсона; равновесие; постуральный контроль; риск падения

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном письменном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Российского центра неврологии и нейронаук (протокол № 3-6/22 от 20.04.2022).

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках государственного задания Российского центра неврологии и нейронаук (№122041800156-8, № 122041800162-9).

**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. Российский центр неврологии и нейронаук. E-mail: slotina@neurology.ru. Слотина А.Е.

**Для цитирования:** Слотина А.Е., Иконникова Е.С., Коцоев Г.А., Егунова А.С., Панина У.В., Федотова Е.Ю., Гнедовская Е.В., Супонева Н.А. Анализ стратегии поддержания равновесия у пациентов с болезнью Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2025;19(2):5–15.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1292>

EDN: <https://elibrary.ru/DEYLLG>

Поступила 18.02.2025 / Принята в печать 28.03.2025 / Опубликовано 30.06.2025

# Strategies for Maintaining Balance in Patients with Parkinson's Disease

Anastasiya E. Slotina, Ekaterina S. Ikonnikova, Georgii A. Kotsoev, Alena S. Egunova, Uliana V. Panina, Ekaterina Yu. Fedotova, Elena V. Gnedovskaya, Natalia A. Suponeva

Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** The relevance of studying balance impairment in patients with Parkinson's disease (PD) lies in the need to prevent falls and injuries while enabling patients to maintain maximum independence and mobility. Promising advances in posture and gait screening using digital image processing require a thorough understanding of fundamental balance maintenance strategies.

**The study was aimed** at investigating balance maintenance strategies during PD "on" and "off" periods using classical and integral stabilometric parameters.

**Materials and methods.** The study included 27 PD patients with the median of 61 years. The mean total daily levodopa equivalent dose was 889.71 mg. All patients underwent clinical balance assessment using the Berg Balance Scale and stabilometric platform testing during "on" and "off" periods.

**Results.** Berg Balance Scale scores revealed mild balance impairments in PD patients, with greater severity during the "off" period ( $p < 0.05$ ). Classical Romberg test parameters during the "on" period demonstrated deteriorated balance function and increased reliance on visual strategies for balance maintenance. Analysis of vector integral parameters during the "off" period showed a significant increase in angular velocity and coefficient of abrupt direction changes ( $p < 0.05$ ). Stabilometry data indicate balance impairments in both PD "on" and "off" states, accompanied by different compensatory strategies.

**Conclusion.** Despite clinical assessments suggesting only mild balance impairments and low fall risk in PD patients, stabilometric parameters revealed more significant static balance disorders contributing to fall risk. Notably, the diagnostic value of classical stabilometric parameters decreases during the "off" period, while vector parameters characterizing balance maintenance strategies gain importance. We propose that these integral parameters can effectively assess balance quality and fundamental compensatory strategies in PD patients undergoing treatment. The findings are valuable for developing digitalized balance analysis technologies incorporating artificial intelligence.

**Keywords:** stabilometry; Parkinson's disease; balance; postural control; risk of falls

**Ethics approval.** All patients provided their voluntary written informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Russian Center of Neurology and Neurosciences (Protocol No. 3-6/22, April 20, 2022).

**Source of funding.** This research was conducted as part of the state assignment the Russian Center of Neurology and Neurosciences (No. 122041800156-8, No. 122041800162-9).

**Conflict of interest.** The authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, Russia, 125367. Russian Center of Neurology and Neurosciences. E-mail: slotina@neurology.ru. Anastasiya E. Slotina

**For citation:** Slotina A.E., Ikonnikova E.S., Kotsoev G.A., Egunova A.S., Panina U.V., Fedotova E.Yu., Gnedovskaya E.V., Suponeva N.A. Strategies for maintaining balance in patients with Parkinson's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(2):5–15.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1292>

EDN: <https://elibrary.ru/DEYLLG>

Received 18.02.2025 / Accepted 28.03.2025 / Published 30.06.2025

## Введение

Интерес исследователей к проблеме нарушения равновесия и постуральной устойчивости у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона (БП), объясняется тем, что именно постуральные нарушения чаще всего связаны с повышенным риском падения, которое может приводить к серьёзным последствиям (переломы, черепно-мозговые травмы и др.), в том числе быть причиной летальных исходов [1–3]. Как показывают эпидемиологические данные, падения при БП могут возникать хотя бы один раз у 50% пациентов, а повторные эпизоды встречаются у 35% пациентов [4, 5].

В литературе особое внимание уделяется методике компьютерной стабилометрии при изучении различных нарушений равновесия и вертикальной позы при заболеваниях нервной системы [6–8]. Данный метод достаточно давно зарекомендовал себя как объективная оценка функции равновесия и активно применяется в клинической практике [9]. Благодаря широкой доступности с возможностью объективизации данных оценки постуральных функций стабилометрические платформы практически всегда используются для оценки эффективности реабилитационных методик или иных методов лечения.

При проведении стабилметрического исследования ранее было рекомендовано использовать для оценки наиболее простые и надёжные параметры, такие как длина «пути», максимальные отклонения и наибольшая амплитуда [10], однако большинством разработчиков программного обеспечения предлагается использовать и другие, более сложные интегральные показатели, поскольку их анализ позволяет более полно оценить функцию равновесия и проанализировать стратегию его поддержания [11]. Интегральные показатели являются математически вычисляемыми величинами, позволяющими оценить различные аспекты регуляции вертикальной позы. Эта группа показателей не всегда унифицирована: в различных приборах используются оригинальные способы математического анализа данных статокинезиграммы, но всё-таки основа большинства интегральных показателей – отношения между площадями перемещения центра масс, длиной «пути» и площадью, положением центра масс и скоростью, а также аналогичных векторных показателей. К ним относятся коэффициент Ромберга, комплексный коэффициент, коэффициент асимметрии относительно смещения и аналогичные им [12]. Предполагается, что именно применение данных показателей может позволить выявить новые механизмы регуляции поддержания вертикальной позы и функции равновесия у пациентов с БП, а также полноценно оценить постурографический профиль пациента. Ранее продемонстрирована применимость интегральных показателей при оценке функции равновесия при БП, в том числе в динамике на фоне фармакотерапии [13–15].

Важным аспектом является то, что состояние пациентов с БП при применении специфической терапии меняется в течение дня, что связано с началом и окончанием действия лекарственной противопаркинсонической терапии, относительно чего выделяют две фазы: включение («on») и выключение («off»). Как показал анализ литературы, в исследованиях, посвящённых изучению постуральной функции при БП, пациенты обследуются либо в «on», либо в «off» фазе [16, 17], но сравнительные исследования не проводили. Нам удалось найти только одну работу по дифференцированной оценке функции равновесия с анализом в обеих фазах [6], при этом исследование было посвящено анализу влияния апоморфина на постуральную устойчивость.

Наша гипотеза заключается в том, что в фазах «on» и «off» пациенты с БП могут использовать разные компенсаторные стратегии для поддержания равновесия. Изучение этих механизмов в разных фазах у данной группы пациентов может быть использовано для разработки персонализированных цифровизированных программ скрининга и профилактики падений.

**Целью** исследования было определение стратегии поддержания равновесия в фазах «on» и «off» при помощи классических и интегральных показателей стабилметрии.

## Материалы и методы

Данные стабилметрии собирали в рамках исследования, одобренного Локальным этическим комитетом Россий-

ского центра неврологии и нейронаук (протокол № 3-6/22 от 20.04.2022).

Критерии включения:

- клинический диагноз БП, установленный согласно соответствующим критериям Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений [18];
- стадия заболевания II–III по шкале Hoehn–Yahr;
- возраст 40–80 лет;
- полученное разрешение на обработку персональных данных и подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В настоящее исследование были включены 27 пациентов (14 женщин и 13 мужчин) с подтверждённым диагнозом БП, из них 13 пациентов были на II стадии по шкале Hoehn–Yahr, 14 – на III. При оценке формы заболевания у 4 пациентов определялась акинетико-ригидная форма, у 23 – смешанная. Медиана возраста группы пациентов составила 61,56 [24; 75] года. Медиана эквивалентной суточной дозы леводопы составила 889,71 [320; 2073,5] мг.

В соответствии с целью настоящего исследования тестирование пациентов на стабилметрической платформе проводили в двух фазах в течение дня: фаза «on» – более 8 ч от приёма препаратов леводопы и фаза «off» – через 1,0–1,5 ч после приёма препаратов леводопы согласно схеме терапии. При этом 20 пациентов были также обследованы 2 раза в день в фазах «on» и «off» через 1, 3 и 6 мес. Данные повторных стабилметрических исследований также были включены в настоящий анализ и, таким образом, финальное количество проанализированных стабилграмм составило 58 для фазы «on» и 58 – для фазы «off».

Всем пациентам была проведена первичная клиническая оценка равновесия по шкале баланса Берг [19] в фазах «on» и «off» для определения различий в поддержании равновесия для обеих фаз.

В дальнейшем пациентам проводилось инструментальное исследование на системе компьютерной стабилметрии «Стабилан 01-2» («ОКБ «РИТМ»») в фазах «on» и «off». Данная система предназначена для компьютерной фиксации и последующей математической обработки положения и смещения центра давления человека (ЦД) в двухмерной системе координат при выполнении клинико-диагностических тестов. Для обследования пациентов и оценки поддержания функции равновесия нами были выбраны следующие клинико-диагностические тесты:

1. Тест «Ромберга» состоит из 2 проб – с открытыми и закрытыми глазами и предназначен для оценки статического постурального контроля, а также определения роли зрения в процессе поддержания равновесия. Данный тест является основным и наиболее часто используемым в различных клинико-диагностических исследованиях, по своей сути является инструментальным вариантом клинической пробы Ромберга, проводимой при рутинном неврологическом осмотре [20]. Анализ результатов данного теста заключается в сравнении

показателей проб с открытыми и закрытыми глазами. В норме значение данного показателя располагается в диапазоне от 100 до 250. Значение меньше 100 говорит о том, что зрение отрицательно влияет на функцию равновесия и с закрытыми глазами процесс поддержания лучше. Значение больше 250 свидетельствует о том, что пациент осуществляет функцию равновесия в основном за счёт зрения и при его выключении функция равновесия резко ухудшается.

2. Тест «Устойчивость» – позволяет оценить лимит устойчивости человека при отклонении в одном из 4 направлений: вперёд, назад, вправо и влево. При этом нормальным является соотношение длины отклонения вперёд/назад 1,0–1,5, а отклонений вправо/влево – 1.

Помимо специфической оценки описанных выше тестов, проводили анализ стабилеографического сигнала. С этой целью оценивали 3 группы интегральных показателей стабилеограммы:

1. Классические показатели – методы оценки стабилеограммы, стандартизированные для всех видов платформ, которые включают смещение ЦД, скорость перемещения ЦД и изменение площади статокинезиграмм, площадь статокинезиграмм (площадь доверительного эллипса), индекс скорости, коэффициенты кривизны, длину траектории ЦД, длину в зависимости от площади и др.

2. Векторные показатели, характеризующие распределение векторов скорости и ускорения движения ЦД, включающие качество функции равновесия, площадь векторо-

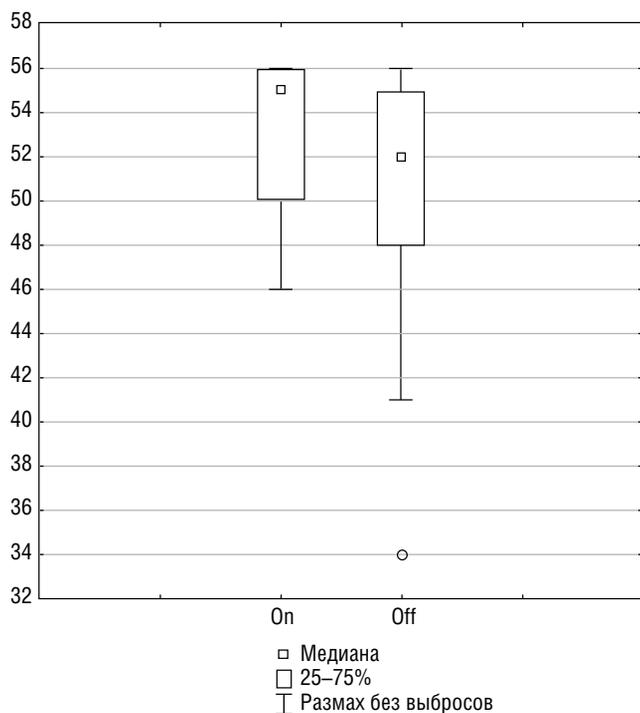


Рис. 1. Изменение функции равновесия по шкале баланса Берг в фазах «on» и «off» при БП.

граммы, коэффициент резкого изменения направления движения, показатели линейной и угловой скорости, мощность векторограммы и др.

3. Показатели спектра, характеризующие частотный спектр стабилеографического сигнала в двух плоскостях: фронтальной и сагиттальной.

Спектр стабилеограммы распределяется на три основные зоны:

- зона высокой частоты (2–6 Гц) – характеризует колебания ЦД, связанные с физиологическими процессами, влияющими на поддержание функции равновесия, чаще всего преобладание амплитуд данного спектра встречается при различных неврологических заболеваниях;
- зона низкой частоты (0,2–2,0 Гц) – колебания ЦД, связанные с регуляцией позы, характеризует сокращения крупных мышц, используемых для контроля функции равновесия при определённых видах неустойчивости;
- зона очень низкой частоты (0–0,2 Гц) – характеризует колебания ЦД, связанные с базовыми, установочными (коррекционными) поструральными реакциями, наблюдаемыми при поддержании вертикальной позы у здорового человека [12].

Показатели спектра включают в себя амплитуды пиков статокинезиграмм во фронтальной и сагиттальной плоскостях, а также мощности зон стабилеограммы.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью критерия Вилкоксона (при сравнении зависимых выборок), коэффициента корреляции Спирмена с применением пакета прикладных программ «Statistica v. 13.0» («StatSoft»). Данные представляли в виде медианы и квартилей [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При анализе клинических данных по шкале баланса Берг было отмечено, что медиана баллов у пациентов с БП как в «on», так и в «off» фазе соответствовала лёгким нарушениям равновесия и низкому риску падения: 53,44 [50; 56] и 50,65 [48; 55] соответственно, но значимо равновесие было хуже в фазе «off» ( $p = 0,001$ ; рис. 1).

По результатам стабилеометрического исследования проанализированы общие данные теста Ромберга (показатели отношений поддержания равновесия с открытыми и закрытыми глазами) у пациентов с БП в фазах «on» и «off» (табл. 1). Наблюдалось значимое ( $p = 0,005$ ) уменьшение коэффициента Ромберга в фазе «off», при этом его значение становилось нормальным в сравнении со значением в фазе «on». Данные изменения могут говорить о преобладании роли зрения в стратегии поддержания равновесия в фазе «on», когда при его выключении функция равновесия у пациентов резко ухудшается. Анализ распределения по группам в зависимости от величины значения коэффициента Ромберга в фазе «off» показал, что наблюдается значительный сдвиг в сторону опоры на проприорецепцию, а роль зрения при поддержании равновесия в данной фазе значительно снижается (рис. 2).

Таблица 1. Изменение общих показателей теста Ромберга у пациентов с БП, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Кoeffициент	Фаза «on»	Фаза «off»	Значимость различий между фазами, <i>p</i>
Кoeffициент Ромберга, %	218 [120; 351]	163 [99; 292]	0,005
Положение ЦД относительно межлодыжечной линии, мм <sup>-1</sup>	2,59 [-0,56; 10,57]	0,91 [-1,76; 5,61]	0,001
Длина в зависимости от площади, мм <sup>-1</sup>	0,78 [0,64; 1,12]	1,24 [0,77; 1,67]	0,06 (тенденция)

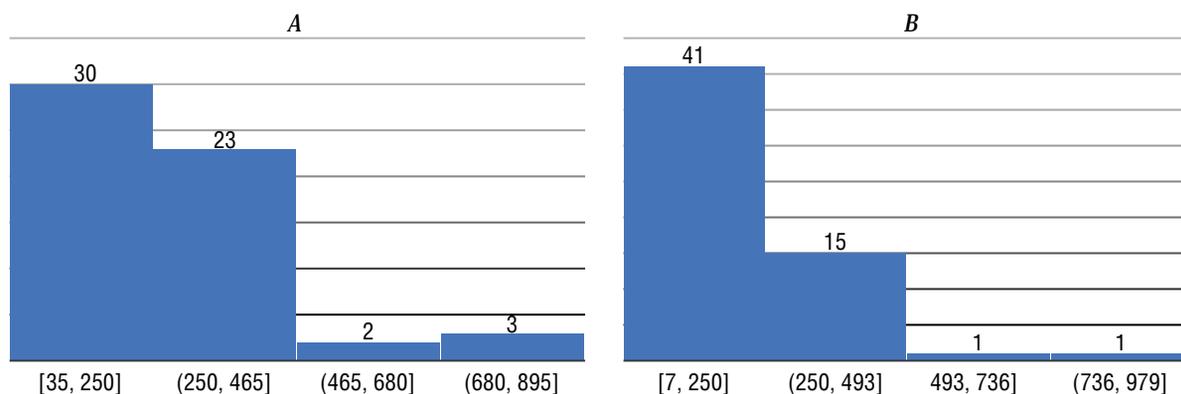


Рис. 2. Распределение коэффицента Ромберга в фазах «on» (A) и «off» (B) при БП.

Выявлено значимое ( $p = 0,001$ ) уменьшение показателя, характеризующего корреляционную зависимость между положением ЦД в сагиттальной плоскости относительно межлодыжечной линии и скоростью перемещений ЦД с закрытыми глазами. В норме средняя величина данного показателя близка к нулю. В большей степени данный показатель отображает уровень смещения положения ЦД при поддержании равновесия в основной стойке (положение тела, при котором ноги выпрямлены в суставах, туловище выпрямлено, голова держится ровно, прямо, взгляд направлен вперед, руки свободно свисают по сторонам) и, соответственно, степень компенсаторных реакций (повышенного напряжения трёхглавой мышцы голени) при реализации голеностопной стратегии равновесия. Полученные нами данные свидетельствовали о том, что у большинства пациентов в фазах «on» и «off» значение показателя положения ЦД относительно межлодыжечной линии значительно выше или ниже нуля, т. е. центр давления смещён вперед или назад соответственно. Однако в фазе «off» у пациентов наблюдается приближение показателя к нормальным значениям Me = 0,94 [-1,76; 5,61], что может указывать на то, что в данной фазе задействуется меньшее количество компенсаторных механизмов для поддержания функции равновесия и свидетельствовать в пользу лучшей устойчивости. В то же время полученные данные по тенденции к уменьшению длины в зависимости от площади (с открытыми глазами) в фазе «on» ( $p = 0,06$ ) свидетельствуют о меньшем разбросе центра масс на площади с открытыми глазами в данной фазе. В литературе описано, что низкие значения показателя длины в зависимости от площади ассоциированы с более энергоэффективной стратегией поддержания равновесия [12]. Данные изменения в совокупности с изменениями коэффицента положения ЦД относительно межлодыжечной линии

могут говорить о том, что, несмотря на большее количество задействованных компенсаторных механизмов, в фазе «on» стратегия поддержания равновесия является более физиологичной по сравнению с фазой «off».

Далее для оценки функции равновесия был проведён анализ статокинезиграмм с открытыми (табл. 2) и закрытыми (табл. 3) глазами по базовым интегративным показателям функции равновесия: классическим, векторным и спектральным.

По результатам статистического анализа получены значимые различия между фазами «on» и «off» по всем анализируемым показателям статокинезиграммы как для закрытых, так и для открытых глаз.

Среди классических показателей особое внимание стоит уделить тем, которые описывают площадь эллипса статокинезиграммы, то есть основной части площади, занимаемой стабилотграммой (исключены случайные выбросы и петли), и характеризуют рабочую площадь опоры человека. Главным показателем является площадь доверительного эллипса. Значимое его изменение наблюдалось как у пациентов в фазе «on», так и в фазе «off». При этом площадь эллипса в фазе «on» с открытыми глазами увеличилась всего на 50 ед. ( $p = 0,049$ ; табл. 2), а с закрытыми глазами – в 2 раза ( $p = 0,001$ ; табл. 3). Данные изменения, вероятнее всего, могут быть связаны с тем, что в фазе «off» у пациентов наблюдается значимое увеличение общей ригидности и, соответственно, колебания ЦД происходят на меньшей плоскости, а при переходе пациента в фазу «on» ригидность снижается и разброс перемещений ЦД становится больше. Согласно данным литературы, увеличение площади эллипса говорит об ухудшении функции равновесия, однако рассматривать его изме-

**Таблица 2. Изменение показателей статокинезиграмы при выполнении теста Ромберга с открытыми глазами у пациентов с БП, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]**

Коэффициент	Фаза «on»	Фаза «off»	Значимость различий между фазами, <i>p</i>
<b>Классические показатели</b>			
Средняя скорость перемещения ЦД	8,64 [6,92; 13,11]	8,43 [6,56; 10,24]	0,049
Скорость изменения площади статокинезиграмы)	13,55 [7,60; 14,30]	9,50 [7,60; 14,30]	0,026
Площадь доверительного эллипса	148,35 [89,50; 273,10]	102,80 [77,40; 156,60]	0,049
Индекс скорости	5,49 [4,41; 8,24]	5,34 [4,12; 6,52]	0,05
Длина траектории ЦД по фронтали	96,50 [73,50; 155,80]	90,20 [63,10; 109,20]	0,012
<b>Векторные показатели</b>			
Качество функции равновесия	84,61 [66,54; 89,85]	85,29 [79,45; 90,94]	0,013
Коэффициент резкого изменения направления движения	9,08 [4,62; 13,45]	14,26 [9,44; 18,88]	0,001
Средняя линейная скорость	8,65 [6,92; 13,11]	8,44 [6,55; 10,25]	0,049
Амплитуда вариации линейной скорости	5,12 [4,06; 8,87]	4,60 [3,77; 7,10]	0,003
Средняя угловая скорость	17,95 [13,10; 23,90]	23,65 [18,50; 28,10]	0,001
Амплитуда вариации угловой скорости	19,80 [16,40; 24,00]	22,10 [18,60; 27,50]	0,003
<b>Показатели спектра</b>			
Амплитуда 2-го пика сагитталь	2,40 [1,51; 3,03]	1,65 [1,20; 2,21]	0,005

нения необходимо в совокупности с другими показателями [8, 12]. Помимо площади, на статокинезиграме с закрытыми глазами у пациентов при переходе в фазу «on» отмечалось значимое ( $p = 0,049$ ) уменьшение коэффициента сжатия эллипса (табл. 3). Данный коэффициент определяет «сплюснутость» статокинезиграмы, т. е. отношение длины большей оси доверительного эллипса к малой. Как правило, меньшие значения коэффициента сжатия характерны при более стабильном поддержании функции равновесия, т. е. стабиллограмма приобретает вытянутую форму. Причём, как показал анализ длины статокинезиграмы, основные изменения в фазе «on» происходят за счёт её увеличения во фронтальной плоскости (табл. 2, 3). Эти данные могут свидетельствовать о том, что у пациентов при переходе в фазу «on» расширяется спектр колебаний ЦД в стороны и снижается вперёд и назад. Таким образом, можно наблюдать, что у пациентов с БП в фазе «off» гипокинезия и выраженная мышечная ригидность проявляются не только в крупных целенаправленных движениях, но и в наиболее автоматизированных двигательных функциях – постуральных синергиях. Данный факт подтверждается также уменьшением индекса скорости ЦД (табл. 2, 3), т. е. перемещение ЦД становится более медленным.

При дальнейшем анализе были рассмотрены векторные показатели статокинезиграмы. Данный тип показателей характеризует распределение векторов скорости и ускорения движения ЦД. Векторный подход предполагает, что при своевременной компенсации человеком отклонений его тела от вертикали скорость движения ЦД должна быть минимальной. А нарушения в системе регуляции вертикальной позы будут приводить к задержкам и ошибкам

при коррекции отклонений тела от вертикали и, соответственно, большим отклонениям ЦД, большим скоростям и резким изменениям направлений его движения.

В данной группе показателей получены изменения в качестве функции равновесия (оценивает, насколько минимальна скорость ЦД) у пациентов как в фазе «on», так и в фазе «off» (табл. 2, 3). В норме данный показатель соответствует 100% и считается, что чем выше его значение, тем лучше пациент поддерживает своё равновесие. Нами отмечено, что более выраженное снижение показателя наблюдалось с закрытыми глазами в обеих фазах, при этом значение в фазе «on» было значимо ( $p = 0,049$ ) ниже, чем в фазе «off» (табл. 3), что может свидетельствовать о более выраженных нарушениях функции поддержания равновесия для фазы «on». Это также подтверждается более высоким значением в фазе «on» показателей средней линейной скорости ( $p = 0,002$ ) и амплитуды вариации линейной скорости ( $p = 0,001$ ) как с открытыми, так и с закрытыми глазами (табл. 2, 3).

Однако, несмотря на выявленное ухудшение функции равновесия в фазе «on», нами также получены интересные данные по векторным показателям для фазы «off». Как с закрытыми, так и с открытыми глазами наблюдалось значимое ( $p = 0,001$ ) увеличение коэффициента резкого изменения направления движения (табл. 2, 3), который характеризует процент резких поворотов вектора скорости (более 45°) относительно общего количества векторов. Помимо данного показателя, значимые увеличения наблюдались в амплитуде вариации угловой скорости ( $p = 0,001$ ) и накопленном угле смещения

Таблица 3. Изменение показателей статокинезиграммы при выполнении теста Ромберга с закрытыми глазами у пациентов с БП, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Коэффициент	Фаза «on»	Фаза «off»	Значимость различий между фазами, <i>p</i>
<b>Классические показатели</b>			
Средняя скорость перемещения ЦД	13,66 [10,90; 27,97]	12,12 [8,93; 18,13]	0,002
Скорость изменения площади статокинезиграммы	26,10 [16,70; 62,10]	18,20 [11,20; 35,20]	0,001
Площадь доверительного эллипса	313,9 [194,0; 474,90]	160,90 [103,0; 306,10]	0,001
Коэффициент сжатия доверительного эллипса	1,64 [1,29; 2,17]	1,79 [1,45; 2,44]	0,049
Индекс скорости	8,53 [6,82; 17,56]	7,05 [5,58; 11,12]	0,002
Длина траектории по фронтالي	137,05 [88,90; 262,10]	120,50 [79,90; 168,50]	0,001
Длина траектории по сагиттали	192,9 [134,50; 273,80]	199,80 [156,90; 403,40]	0,049
<b>Векторные показатели</b>			
Качество функции равновесия	64,89 [44,97; 76,15]	71,72 [48,69; 83,74]	0,049
Коэффициент резкого изменения направления движения	6,93 [5,12; 9,44]	11,65 [7,23; 15,65]	0,001
Средняя линейная скорость	13,66 [10,88; 27,97]	12,12 [8,93; 18,14]	0,002
Амплитуда вариации линейной скорости	10,19 [6,89; 17,56]	7,64 [6,04; 11,17]	0,001
Средняя угловая скорость	15,30 [12,90; 19,30]	20,65 [16,20; 25,40]	0,001
Амплитуда вариации угловой скорости	17,95 [16,30; 21,90]	21,85 [19,0; 24,80]	0,001
Накопленный угол смещения	0,22 [-2,40; 4,04]	-0,60 [-4,29; 1,51]	0,026
Соотношение линейной и угловой скорости	0,84 [0,58; 1,45]	0,61 [0,45; 0,90]	0,001
<b>Показатели спектра</b>			
Амплитуда 1-го пика фронталь	4,67 [3,57; 6,0]	2,99 [2,13; 4,0]	0,001
Амплитуда 2-го пика фронталь	3,0 [1,95; 3,95]	1,91 [1,36; 2,55]	0,001
Амплитуда 3-го пика фронталь	1,97 [1,38; 2,82]	1,37 [0,91; 1,82]	0,001
Мощность 3-й зоны	12 [10,0; 15,0]	14 [12,0; 17,0]	0,002
Амплитуда 1-го пика сагитталь	7,1 [5,32; 8,78]	5,39 [3,34; 7,41]	0,001
Амплитуда 2-го пика сагитталь	3,75 [3,01; 5,28]	3,09 [2,42; 3,87]	0,002
Амплитуда 3-го пика сагитталь	2,63 [1,93; 3,59]	2,11 [1,54; 2,66]	0,026

( $p = 0,026$ ), что подтверждает данные, полученные по коэффициенту резкого изменения направления движения. Обнаруженные в фазе «off» изменения позволяют сделать заключение о том, что, несмотря на «кажущееся» состояние большей устойчивости, по данным стабилметрического исследования у пациентов всё же наблюдаются нарушение и изменение стратегии поддержания равновесия. Данные выводы подтверждаются полученным увеличением мощности статокинезиграммы в фазе «off», которая характеризует величину колебаний ЦД с векторами скорости, большими по амплитуде, т. е. более грубую (с резкими движениями) стратегию поддержания функции равновесия в сравнении с фазой «on».

Таким образом, на основании анализа векторных показателей можно сделать вывод о том, что, несмотря на

наличие нарушений равновесия, у пациентов в фазе «on» стратегия поддержания равновесия является более физиологичной и плавной, о чём свидетельствует изменение показателей, отражающих работу мышц (трёхглавая мышца голени), ответственных за реализацию физиологичной – голеностопной стратегии поддержания равновесия, а также меньшее в сравнении с фазой «off» значение векторных показателей резких изменений направления движения ЦД. В свою очередь, для фазы «off» при меньшем нарушении в показателях площади статокинезиграммы наблюдается более резкое изменение векторов движения с большими скоростями, что может говорить о сниженных компенсаторных возможностях при стабилизации вертикального положения в основной стойке. Полученные данные также подтверждаются более выраженными изменениями функции равновесия

по шкале баланса Берг, которые в фазе «off» значимо хуже. Данная шкала включает большое количество динамических проб, направленных на выявление постуральной неустойчивости при их выполнении, и полученные изменения статокинезиграмм в фазе «off» могут свидетельствовать о том, что наибольшие трудности пациенты испытывают именно при перемене положения тела, т. е. становится невозможным плавно и физиологично компенсировать равновесие.

Анализ показателей спектра проводился как дополнительная методика для оценки изменений стабิโลграфического сигнала в двух плоскостях (фронтальной и сагиттальной). Основные различия между пациентами в фазах «on» и «off» наблюдались в амплитудах пиков спектра статокинезиграмм, однако в большинстве не выходили за пределы высокочастотных колебаний, которые связаны с физиологическими процессами (табл. 2, 3). Однако с закрытыми глазами у пациентов в фазе «off» наблюдался сдвиг амплитуды 1, 2 и 3-го пиков, которые характеризуют амплитуду 3 наиболее выраженных колебаний ЦД на спектре стабิโลграммы ниже высокочастотного спектра, т. е. преобладание колебаний ЦД, необходимых для регуляции позы и поддержания равновесия.

Анализ теста «Устойчивость» выявил гораздо меньшее количество различий в фазах «on» и «off» при БП. Так, анализ смещения пациентов в стороны (вправо, влево, вперед и назад), как и анализ классических показателей, не выявил статистически значимых изменений в функции равновесия в обеих фазах. Обращает на себя внимание, что основные различия в тесте «Устойчивость» наблюдались в векторных показателях и по одному показателю спектра статокинезиграмм (табл. 4). Данный тип показателей статокинезиграмм позволяет характеризовать скорость движения ЦД с точки зрения компенсаторных реакций.

При выполнении теста «Устойчивость» у пациентов с БП в фазе «off» значимо увеличились коэффициент резкого изменения направления движения, средняя угловая скорость и амплитуда вариации угловой скорости. Помимо этого, обращает на себя внимание разница в показателе соотношения линейной и угловой скорости, который в фазе «on» значимо ниже, чем в фазе «off», что

свидетельствует в пользу того, что линейная скорость смещения ЦД для фазы «on» выше, чем угловая. Данный показатель, как и векторные, подтверждает, что стратегия поддержания равновесия в фазе «on» является более физиологичной. Полученные в процессе проведения теста изменения свидетельствуют о том, что, несмотря на отсутствие изменений в длине перемещения пациента в стороны, в данном периоде стратегия поддержания равновесия становится более грубой (с более резкими движениями) при выполнении статико-динамической пробы со смещением, как и при выполнении статического теста Ромберга, в котором также наблюдались подобные реакции в фазе «off». Несмотря на полученные статистически значимые изменения амплитуды 1-го пика в сагиттальной плоскости по показателям спектра, данные изменения наблюдались в границах высокочастотного спектра, что свидетельствует о нормальных компенсаторных реакциях при выполнении статико-динамической пробы со смещением у пациентов в фазах «on» и «off».

## Обсуждение

Как показывают данные исследований, несмотря на хорошее действие препаратов леводопы на мышечную ригидность и скованность, воздействия на постуральную функцию может не быть [21]. Именно поэтому важным является определение ключевых показателей постуральной неустойчивости на фоне действия противопаркинсонической терапии и без неё, что может позволить разработать в дальнейшем способы скрининговой оценки и эффективной профилактики рисков падений.

В результате проведённого исследования определены основные показатели, характеризующие постуральные нарушения у пациентов с БП, и их различия в фазах «on» и «off», связанных с действием препаратов. Так, у пациентов в фазе «on» увеличивался коэффициент Ромберга, определяющий роль зрения в поддержании функции равновесия, т. е. при выключении зрительного контроля происходило ухудшение статического равновесия. Эти данные в целом сопоставимы с результатами исследований, которые подтверждают преобладающую роль зрения у пациентов с БП при поддержании равновесия [22, 23]. Однако нельзя не отметить, что в фазе «off» влияние зрения значимо снижается, что говорит о сдвиге механизмов контроля равно-

Таблица 4. Изменение показателей статокинезиграмм при выполнении теста «Устойчивость» у пациентов с БП, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Коэффициент	Фаза «on»	Фаза «off»	Значимость различий между фазами, p
<b>Векторные показатели</b>			
Коэффициент резкого изменения направления движения	6,73 [5,10; 9,26]	8,39 [6,26; 12,20]	0,001
Средняя угловая скорость	15,30 [12,50; 17,90]	17,10 [14,10; 21,80]	0,001
Амплитуда вариации угловой скорости	18,20 [17,10; 19,70]	19,20 [17,10; 21,40]	0,004
Соотношение линейной и угловой скорости	1,84 [1,41; 2,55]	1,58 [1,21; 1,98]	0,003
<b>Показатели спектра</b>			
Амплитуда первого пика сагитталь	38,55 [31,69; 47,19]	37,65 [28,76; 44,12]	0,049

весия в сторону опоры на проприорецепцию. Отдельные исследования также показывают, что такая стратегия поддержания равновесия может наблюдаться у пациентов с БП, однако исследователи, как правило, связывают данные изменения со стадией заболевания, при этом не отмечая, в какой именно фазе было проведено обследование [24]. Таким образом, у пациентов в обеих фазах наблюдается нарушение функции равновесия, что также сопоставимо с данными отдельных исследований [25], но стратегии компенсации различаются.

Среди классических показателей обращает на себя внимание значение площади доверительного эллипса (площадь статокинезиграммы) — её значение с закрытыми глазами в 2 раза превышало значение с открытыми глазами для фазы «off» и в 1,5 раза для фазы «on». Данные изменения подтверждают описанные выше изменения коэффициента Ромберга и говорят о том, что пациенты с БП хуже поддерживают равновесие при выключении зрения. Похожие изменения были выявлены и другими исследователями [26] и подтверждают факт ухудшения функции равновесия у пациентов со 2–3-й стадией БП с закрытыми глазами, однако в этих работах не была отмечена фаза, в которой было проведено стабилметрическое исследование. Полученные данные оказались сопоставимы с результатами ранее опубликованных исследований, сравнивающих разные формы БП и показывающих аналогичные изменения площади статокинезиграммы и скорости перемещения центра давления у пациентов с акинетико-ригидной формой заболевания [27].

Сравнение в разных фазах показало, что значение в фазе «off» было в 2 раза меньше, чем в фазе «on», как с открытыми, так и с закрытыми глазами (с учётом изменений для закрытых и открытых глаз). Полученные изменения, вероятнее всего, связаны с повышением общей ригидности пациентов в фазе «off» в связи с окончанием действия принятой дозы леводопы, за счёт чего пациенты оказываются подвержены меньшему смещению при поддержании вертикальной позы. Как было показано ранее, у пациентов, получающих противопаркинсоническую терапию, наблюдается некоторое увеличение показателя площади статокинезиграммы с закрытыми глазами в сравнении с пациентами, не получающими лечения [28], что в целом сопоставимо с полученными нами данными. Однако в упомянутой работе нарушения равновесия были менее выраженными, что может быть связано с оценкой пациентов с более лёгкой степенью тяжести БП. Таким образом, данный интегральный показатель (площадь статокинезиграммы) может служить значимым маркером нарушений статической функции равновесия у пациентов с БП даже на ранних стадиях заболевания, особенно в фазе «on». В свою очередь, использование этого показателя как ведущего маркера при стабилметрическом исследовании в фазе «off» может приводить к неверной трактовке, особенно при лёгких нарушениях функции равновесия, так как его значение статистически значимо меньше значения, получаемого в фазе «on», что и было показано в нашей работе. Данные большей скованности, за счёт которой, вероятнее всего, наблюдается меньшее значение площади статокинезиграммы у пациентов в фазе «off», подтверждаются полученным

в настоящем исследовании снижением общего показателя скорости перемещения ЦД как с открытыми, так и с закрытыми глазами.

Несмотря на то что полученные нами данные по классическим показателям статокинезиграммы, характеризующим нарушение функции статического равновесия, были хуже у пациентов в фазе «on», дальнейший анализ интегральных показателей позволил выявить механизмы, лежащие в основе нарушений равновесия и оказывающие влияние на повышение риска падений для фазы «off». Так, при анализе векторных показателей выявлено увеличение коэффициента резкого изменения направления движения, амплитуды вариации угловой скорости и накопленного угла смещения в фазе «off». Данные изменения позволяют охарактеризовать компенсаторные стратегии, используемые пациентами в фазе «off» для поддержания статического равновесия, как опасные с точки зрения риска падения. Пациенты в данной фазе удерживают равновесие в большей степени за счёт резких изменений направления движения ЦД с высокой угловой скоростью, что может негативно сказываться на динамическом равновесии (при перемене положения тела) и приводить к падению пациента в тех случаях, когда требуется изменение направления движения или перемена положения тела. Помимо этого, изменения векторных показателей, характеризующих резкие изменения направления движения ЦД, могут стать хорошим маркером нарушений равновесия в фазе «off», в отличие от классических стабилметрических показателей, которые в данной фазе гораздо больше приближены к нормативным значениям (а в ряде случаев соответствуют норме) в сравнении с фазой «on». Мы считаем, что именно данная группа интегральных показателей может эффективно использоваться для оценки качества равновесия и базовых компенсаторных стратегий, используемых пациентами с БП на фоне проводимого лечения. В изученных источниках литературы мы не встречали анализа подобных показателей при БП.

Полученные нами данные по выявленным компенсаторным реакциям, характеризующим нарушения равновесия в фазе «off», подтверждаются также проведённым дополнительно анализом спектральной части статокинезиграммы. Выявлен сдвиг амплитуд спектра в сторону низкочастотных колебаний, которые используются организмом как компенсаторные реакции для поддержания устойчивости в вертикальном положении. В свою очередь, наблюдаемое в фазе «on» преобладание высокочастотных колебаний, характеризующее физиологические процессы в организме, в литературе связывается с повышенным риском падений у пациентов с БП [13].

С одной стороны, полученные нами результаты показывают, что в фазе «on» у пациентов более выражено нарушена функция равновесия, особенно с закрытыми глазами, что может быть связано с увеличением риска падений за счёт снижения общей ригидности и, как следствие, ухудшением постуральных функций. С другой стороны, несмотря на «кажущуюся» большую устойчивость пациентов в фазе «off», наличие грубых компенсаторных реакций, характеризующих более резкие движения ЦД

для поддержания устойчивости, также способствует увеличению риска падений у пациентов с БП. Именно эти реакции могут обуславливать увеличение числа падений пациентов с БП в утренние и ночные часы, когда пациент в силу отсутствия действия препаратов не может более свободно использовать физиологические стратегии поддержания функции равновесия.

## Заключение

Постуральная неустойчивость является серьёзным симптомом БП, который впоследствии может приводить к увеличению числа падений и связанных с ними тяжёлых, а зачастую инвалидизирующих последствий. Полученные данные показали, что, несмотря на наличие клинически лёгких нарушений равновесия по шкале баланса Берг, по данным стабилметрического исследования у пациентов наблюдаются достаточно выраженные нарушения статического равновесия. Изучение интегральных показателей стабิโลграммы в фазах «on» и «off» позволило выявить основные механизмы, лежащие в основе стратегии поддержания равновесия в вертикальной позе для данных фаз, а также определить базовые группы интегральных показателей стабילותрии, отражающих нарушение равновесия: увеличение площади статокинезиграмм и скоростных показателей перемещения ЦД, а также их зависимость от зрительного контроля.

## Список источников | References

- Roytman S, Paalanen R, Griggs A, et al. Cholinergic system correlates of postural control changes in Parkinson's disease freezers. *Brain*. 2023;146(8):3243–3257. doi: 10.1093/brain/awad134
- Stuart S, Vitória R, Morris R, et al. Cortical activity during walking and balance tasks in older adults and in people with Parkinson's disease: a structured review. *Maturitas*. 2018;113:53–72. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.04.011
- Карпова Е.А. Постуральные нарушения при болезни Паркинсона (клинико-стабилметрический анализ); дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.  
Karpova EA. Postural disorders in Parkinson's disease (clinical and stabilometric analysis) [dissertation]. Moscow; 2003. (In Russ.)
- Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, et al. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2001;248(11):950–958. doi: 10.1007/s004150170047
- Opara J, Błaszczyk J, Dyszkiewicz A. Prevention of falls in Parkinson disease. *Med Rehabil* 2005;9(1):25–28.
- Bartolić A, Pirtosek Z, Rozman J, Ribarić S. Postural stability of Parkinson's disease patients is improved by decreasing rigidity. *Eur J Neurol*. 2005;12(2):156–159. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00942.x
- Nardone A, Godi M, Grasso M, et al. Stabilometry is a predictor of gait performance in chronic hemiparetic stroke patients. *Gait Posture*. 2009;30(1):5–10. doi: 10.1016/j.gaitpost.2009.02.006
- Хижникова А.Е., Ключков А.С., Фукс А.А. и др. Влияние тренировок в виртуальной реальности на психофизиологические и постуральные нарушения у пожилых. *Вестник РГМУ*. 2021;(6):49–57. Khizhnikova AE, Klochkov AS, Fuks AA, et al. Effects of virtual reality exergame on psychophysiological and postural disorders in elderly patients. *Vestnik RGMU*. 2021;(6):49–57. doi: 10.24075/vrgmu.2021.058
- Terekhov Y. Stabilometry as a diagnostic tool in clinical medicine. *Can Med Assoc J*. 1976;115(7):631–633.
- Nagyimáté G, Orlovits Z, Kiss RM. Reliability analysis of a sensitive and independent stabilometry parameter set. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195995. doi: 10.1371/journal.pone.0195995
- Доценко В.И., Усачев В.И., Морозова С.В., Скедина М.А. Современные алгоритмы стабилметрической диагностики постуральных нарушений в клинической практике. *Медицинский совет*. 2017;(8):116–122.
- Dotsenko VI, Usachev VI, Morozova SV, Skedina MA. Modern algorithms of postural disturbances in clinical practice. *Medical Council*. 2017;(8):116–122. doi: 10.21518/2079-701X-2017-8-116-122
- Скворцов Д.В. Стабилметрическое исследование: краткое руководство. М.; 2010.  
Skvorcov DV. Stabilometric research: a quick guide. Moscow; 2010. (In Russ.)
- Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Черникова Л.А. и др. Клинико-стабилметрический анализ постуральных нарушений при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;(1):20–23.  
Karpova EA, Ivanova-Smolenskaya IA, Chernikova LA, et al. Clinical and stabilometric analysis of postural instability in parkinson's disease. *Zh Neurol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2004;(1):20–23.
- Третьякова Н.А. Компьютерная стабилметрия в диагностике постуральных нарушений при болезни Паркинсона: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2012.  
Tret'yakova NA. Computer stabilometry in the diagnosis of postural disorders in Parkinson's disease. Saratov; 2012. (In Russ.)
- Чигалейчик Л.А., Тесленко Е.Л., Карabanov А.В. и др. Стабилметрическое исследование пробы Ромберга у пациентов с ранними проявлениями болезни Паркинсона. *Асимметрия*. 2020;14(4):16–25.  
Chigaleychik LA, Teslenko EL, Karabanov AV, et al. Stabilometric study of romberg test in patients with early stages of parkinson's disease. *Asimetriya*. 2020;14(4):16–25. doi: 10.25692/ASY.2020.14.4.002
- Gimenez FV, Ripka WL, Maldaner M, Stadnik AMW. Stabilometric analysis of Parkinson's disease patients. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2021;2021:1341–1344. doi: 10.1109/EMBC46164.2021.9629598
- Sebastia-Amat S, Tortosa-Martínez J, Pueo B. The Use of the static posturography to assess balance performance in a Parkinson's disease population. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2):981. doi: 10.3390/ijerph20020981
- Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–1601. doi: 10.1002/mds.26424

19. Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Зимин А.А. и др. Валидация Шкалы баланса Берг в России. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):12–18.  
Suponeva NA, Yusupova DG, Zimin AA, et al. Validation of a Russian version of the Berg Balance Scale. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):12–18. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-12-18
20. Мезенчук А.И., Кубряк О.В. Проба Ромберга: от ходьбы в темноте до тестов на стабиллоплатформе. *Альманах клинической медицины*. 2022;50(5):335–347.  
Mezenchuk AI, Kubryak OV. The Romberg's sign: from walking in the dark to tests on the force plate. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(5):335–347. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-040
21. Palakurthi B, Burugupally SP. Postural instability in Parkinson's disease: a review. *Brain Sci*. 2019;9(9):239. doi: 10.3390/brainsci9090239
22. Lahr J, Pereira MP, Pelicioni PH, et al. Parkinson's disease patients with dominant hemibody affected by the disease rely more on vision to maintain upright postural control. *Percept Mot Skills*. 2015;121(3):923–934. doi: 10.2466/15.PMS.121c26x0
23. Adamovich SV, Berkinblit MB, Hening W, et al. The interaction of visual and proprioceptive inputs in pointing to actual and remembered targets in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2001;104(4):1027–1041. doi: 10.1016/s0306-4522(01)00099-9
24. Paolucci T, Iosa M, Morone G, et al. Romberg ratio coefficient in quiet stance and postural control in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2018;39(8):1355–1360. doi: 10.1007/s10072-018-3423-1
25. Nardone A, Schieppati M. Balance in Parkinson's disease under static and dynamic conditions. *Mov Disord*. 2006;21(9):1515–1520. doi: 10.1002/mds.21015
26. Sebastia-Amat S, Tortosa-Martinez J, Pueo B. The use of the static posturography to assess balance performance in a Parkinson's disease population. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(2):981. doi: 10.3390/ijerph20020981
27. Третьякова Н.А., Повереннова И.Е. Состояние постуральных функций при болезни Паркинсона по данным компьютерной стабиллометрии. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7(4):874–879.  
Tretiakova NA, Poverennova IE. Computer stabilometer data on state of postural functions in patients with Parkinson's disease. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(4):874–879.
28. Потрясова А.Н., Базиан Б.Х., Иллариошкин С.Н. Комплексная оценка постуральной неустойчивости у пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона. *Нервные болезни*. 2018;(2):12–16.  
Potryasova AN, Baziyan BH, Illarioshkin SN. Complex assessment of postural instability in patients with early-stage Parkinson's disease. *Nervnye bolezni*. 2018; 2:12–16. doi: 10.24411/2226-0757-2018-12017

## Информация об авторах

*Слотина Анастасия Евгеньевна* – канд. мед. наук, н. с., врач-невролог, врач физической и реабилитационной медицины Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1395-6645>  
*Иконникова Екатерина Сергеевна* – м. н. с. Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6836-4386>  
*Коцюев Георгий Александрович* – врач-невролог 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией Института клинической и профилактической неврологии Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-7417-1402>  
*Егунова Алена Сергеевна* – врач-ординатор Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-8166-7103>  
*Панина Ульяна Валерьевна* – врач-ординатор Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-0970-7934>  
*Федотова Екатерина Юрьевна* – д-р мед. наук, в. н. с., руководитель 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией Института клинической и профилактической неврологии Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>  
*Гнедовская Елена Владимировна* – д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, в. н. с., заместитель директора по научной и научно-организационной работе, директор Института медицинского образования и профессионального развития Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>  
*Супонева Наталья Александровна* – д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

**Вклад авторов:** *Слотина А.Е.* – обработка и статистический анализ данных, написание текста рукописи, редактирование и доработка печатной версии; *Иконникова Е.С.* – написание текста рукописи, обработка данных; *Коцюев Г.А.* – набор материала и проведение исследования, осмотр пациентов, написание текста рукописи; *Егунова А.С., Панина У.В.* – редактирование текста рукописи и подготовка печатной версии; *Федотова Е.Ю., Супонева Н.А.* – руководство исследованием, написание и рецензирование текста рукописи; *Гнедовская Е.В.* – рецензирование и подготовка печатной версии.

## Information about the authors

*Anastasiya E. Slotina* – Cand. Sci. (Med.), researcher, neurologist, PRM doctor, Institute of Neurorehabilitation and Recovery Technologies, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1395-6645>  
*Ekaterina S. Ikonnikova* – researcher, Institute of Neurorehabilitation and Recovery Technologies, Russian Center of Neurology and Neurosciences Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6836-4386>  
*Georgii A. Kotsoev* – neurologist, 5th Neurological department with a molecular genetic laboratory, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-7417-1402>  
*Alena S. Egunova* – resident, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-8166-7103>  
*Uliana V. Panina* – resident, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-0970-7934>  
*Ekaterina Yu. Fedotova* – Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Head, 5th Neurological department with a molecular genetic laboratory, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>  
*Elena V. Gnedovskaya* – Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, leading researcher, Deputy Director for research and scientific-organizational work, Head of Institute of Medical Education and Professional Development, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>  
*Natalia A. Suponeva* – Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Director, Institute of Neurorehabilitation and Recovery Technologies, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

**Authors' contribution:** *Slotina A.E.* – processing and statistical analysis of data, writing the article, editing and finalizing the printed version; *Ikonnikova E.S.* – writing the article, data processing; *Kotsoev G.A.* – collection of material and conducting of research, examination of patients, writing of article; *Egunova A.S., Panina U.V.* – editing the article and preparing the printed version; *Fedotova E.Yu., Suponeva N.A.* – research supervision, writing and reviewing of article; *Gnedovskaya E.V.* – reviewing and preparing the printed version.

# Сравнение эффективности программы реабилитации на основе концепции Бобат и стандартной физической реабилитации у детей с гидроцефалией

Tanpreet Kaur Bakshi<sup>1</sup>, Jaspreet Singh Vij<sup>1</sup>, Ashish Chhabra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Университет медицинских наук имени Бабы Фариды, округ Фаридкот, штат Пенджаб, Индия

<sup>2</sup>Медицинский колледж и больница имени Гуру Гобинда Сингха, округ Фаридкот, штат Пенджаб, Индия

## Аннотация

**Введение.** Гидроцефалия – это состояние, при котором развивается патологическое увеличение желудочков головного мозга, вызванное избытком спинномозговой жидкости.

**Цель исследования** – оценить, насколько эффективна реабилитационная программа на основе концепции Бобат и стандартные методы физической реабилитации с точки зрения улучшения двигательной функции у детей с гидроцефалией и снижения уровня тревожности у их родителей.

**Материалы и методы.** Исследование имело квазиэкспериментальный дизайн. В соответствии с критериями включения в исследование были включены 20 пациентов с гидроцефалией, среди которых были представители обоих полов в возрасте до 10 лет. Все родители предоставили письменное добровольное информированное согласие на участие их детей в исследовании. Пациентов рандомизировали в две равные по численности группы с использованием сгенерированной на компьютере таблицы: группу А (n = 10) и группу В (n = 10). У всех пациентов оценили двигательную функцию с помощью шкалы GMFM-88. У их родителей оценивали уровень тревожности с помощью опросника STAI. В группе А пациенты проходили реабилитацию на основе концепции Бобат, а в группе В – стандартную программу физической реабилитации. В обеих группах общая длительность лечения составила 8 нед. Пациентам проводили по одному сеансу длительностью 60 мин 1 раз в неделю, при этом родителей обучали индивидуальному комплексу упражнений и рекомендовали ежедневно выполнять его дома. Через 8 нед пациентов оценивали повторно. Статистический анализ выполнили с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок.

**Результаты.** В рамках настоящего исследования были выявлены статистически значимые различия в оценках GMFM-88, STAI-S и STAI-T между группой А (p = 0,032, 0,0001, 0,0001) и группой В (p = 0,0001, 0,001, 0,003).

**Обсуждение.** Обе программы реабилитации имеют свои преимущества с точки зрения улучшения крупной моторики у детей с гидроцефалией. Рассматриваемые методы можно адаптировать под потребности конкретного пациента с гидроцефалией с учётом степени слабости мышц, нарушения равновесия и координации. Такой индивидуальный подход позволяет максимально повысить эффективность реабилитации и скорректировать нарушения у ребёнка. Кроме того, рассматриваемые методы активируют механизмы нейропластичности благодаря повторению упражнений, направленных на решение конкретных задач. Обучение специалистов обеим программам реабилитации может повысить доступность такой помощи в регионах с недостаточно развитой инфраструктурой здравоохранения.

**Заключение.** Программа реабилитации на основе концепции Бобат и стандартная физическая реабилитация существенно улучшают двигательную функцию у детей с гидроцефалией и снижают уровень тревожности у их родителей.

**Ключевые слова:** гидроцефалия; двигательная функция; тревожность; программа реабилитации на основе концепции Бобат

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при условии получения письменного добровольного информированного согласия пациентов.

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

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

**Адрес для корреспонденции:** Sadiq Road, Faridkot (Punjab), 151203, India. Baba Farid University of Health Sciences. E-mail: tanpreetbakshi1010@gmail.com. Tanpreet Kaur Bakshi.

**Для цитирования:** Bakshi T.K., Vij J.S., Chhabra A. Сравнение эффективности программы реабилитации на основе концепции Бобат и стандартной физической реабилитации у детей с гидроцефалией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(2):16–24.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1166>

EDN: <https://elibrary.ru/FJHKZA>

Поступила 09.07.2024 / Принята в печать 16.12.2024 / Опубликовано 30.06.2025

# Impact of Bobath Based Rehabilitation Program and Conventional Physiotherapy: Children with Hydrocephalus

Tanpreet Kaur Bakshi<sup>1</sup>, Jaspreet Singh Vij<sup>1</sup>, Ashish Chhabra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Baba Farid University of Health Sciences, Faridkot, Punjab, India;

<sup>2</sup>Guru Gobind Singh Medical College and Hospital, Faridkot, Punjab, India

## Abstract

**Introduction.** Hydrocephalus is an abnormal enlargement of the brain ventricles caused by increased amounts of cerebrospinal fluid. The aim of the study was to determine the efficacy of Bobath Based Rehabilitation Program and conventional physiotherapy for improving motor function in children with hydrocephalus and reducing levels of anxiety in parents of children with hydrocephalus.

**Materials and methods.** The study design was quasi experimental in nature. Twenty patients with hydrocephalus, aged below 10 years, both males and females were included as per the eligibility criteria. All parents provided their written informed consent for participations in the study. These subjects were randomly divided into two equal groups using computer generated table: group A (n = 10) and group B (n = 10). All patients were assessed for motor function using GMFM-88 scale, whereas their parents were evaluated for anxiety levels using STAI tool. Group A received Bobath Based Rehabilitation Program whereas group B received conventional physiotherapy. Both groups received interventions for a total of 8 weeks, with 1 60-minute session per week and their parents were taught an individualized program of home exercises and encouraged to practice daily. Then the subjects were re-assessed after completing 8 weeks of interventions. Statistical analysis was performed using paired t-test and unpaired t-test.

**Results.** Our study revealed statistically significant difference in the GMFM-88, STAI-S and STAI-T scores in group A (p = 0.032, 0.0001, 0.0001) and group B (p = 0.0001, 0.001, 0.003), respectively.

**Discussion.** These two interventions have their benefits in improving gross motor function in children with hydrocephalus. These interventions can indeed be customized to address specific needs of children with hydrocephalus, such as muscle weakness, impaired coordination, and balance issues. This personalized approach optimizes the intervention effectiveness directly targeting the areas of difficulty experienced by each child. Moreover, these therapeutic approaches engage mechanisms of neuroplasticity through repetitive and task-specific exercises. Training general physiotherapists to deliver both therapies efficiently could maximize access to rehabilitation services in areas with inadequate healthcare infrastructure.

**Conclusion.** Bobath Based Rehabilitation Program and conventional physiotherapy are effective interventions for improving motor function in children with hydrocephalus and in reducing levels of anxiety in their parents.

**Keywords:** hydrocephalus; motor function; anxiety; Bobath based rehabilitation program

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients.

**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:** Sadiq Road, Faridkot (Punjab), India, 151203. Baba Farid University of Health Sciences.  
E-mail: tanpreetbakshi1010@gmail.com. Tanpreet Kaur Bakshi.

**For citation:** Bakshi T.K., Vij J.S., Chhabra A. Impact of Bobath based rehabilitation program and conventional physiotherapy: children with hydrocephalus. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(2):16–24.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1166>

EDN: <https://elibrary.ru/FJHKZA>

Received 09.07.2024 / Accepted 16.12.2024 / Published 30.06.2025

## Введение

Гидроцефалия — распространённое заболевание центральной нервной системы у детей, которое связано с широким спектром пренатальных, перинатальных и постнатальных факторов [1]. Заболевание может развиваться у пациентов любого возраста. Только в США ежегодно регистрируют тысячи новых случаев, а в мире их количество ещё больше [2]. Гидроцефалия — это состояние, при котором развивается патологическое увеличение желудочков головного мозга, вызванное избытком спинномозговой жидкости (СМЖ). Повышенное давление

в желудочках из-за воздействия СМЖ приводит к компрессии нервной ткани и последующему повреждению головного мозга. В результате у новорождённых и детей раннего возраста голова непропорционально большая [3].

Гидроцефалия у детей (врождённая, из-за кровоизлияния из зародышевого матрикса во время преждевременных родов, из-за инфекции или новообразования), в отличие от гидроцефалии у взрослых, имеет более сложное течение и вызывает значительно больше нарушений развития и когнитивных функций [4]. Врождённая гидроцефалия встречается приблизительно в 0,5 случаях

на 1000 живорождённых детей, а общая частота развития гидроцефалии у новорождённых составляет приблизительно 3–5 случаев на 1000 живорождённых детей [5, 6]. Общая распространённость гидроцефалии в мире – 85 случаев на 100 тыс. населения. После стратификации по возрастным группам глобальная распространённость гидроцефалии у детей составляет 88 случаев на 100 тыс. населения. В Африке и Южной Америке распространённость гидроцефалии существенно выше, чем на других континентах [7]. Наиболее высокая совокупная частота встречаемости врождённой гидроцефалии отмечается в Африке и Латинской Америке (145 и 316 случаев на 100 тыс. детей соответственно), наиболее низкая – в США/Канаде (68 случаев) [8]. В Индии (в частности, в штате Чхаттисгарх) соотношение пациентов мужского и женского пола с врождённой гидроцефалией составляет 3 : 2. Гидроцефалия вследствие инфекции чаще всего возникает у детей в возрасте 2–5 лет, вследствие новообразования – в возрасте 5–10 лет, врождённая гидроцефалия – у детей в возрасте 1–6 мес [9].

Наиболее распространённой причиной развития приобретённой гидроцефалии у детей раннего возраста является внутрижелудочковое кровоизлияние, как правило, в результате преждевременных родов. У детей более старшего возраста может наблюдаться комплекс симптомов, включая головную боль, рвоту, признаки поражения черепных нервов, несоответствие возрастным нормам развития, изменение зрения и отёк диска зрительного нерва. Характер нарушений при гидроцефалии зависит от возраста пациента. У детей раннего возраста могут наблюдаться раздражительность, рвота, головная боль, патологическое увеличение размеров головы, выбухание переднего родничка, расхождение краниальных швов, отставание или неподвижность верхнего века при взгляде вниз (симптом Грефе или симптом «заходящего солнца»), изменение поведения или снижение интереса к кормлению [10, 11]. Для профилактики врождённой гидроцефалии и гидроцефалии с ранним началом необходимо во время беременности принимать фолиевую кислоту [12].

Гидроцефалия – основное показание для нейрохирургических вмешательств у детей во всём мире [13]. Повышенное внутричерепное давление затрудняет функционирование смежных структур и может вызывать различные отклонения в работе головного мозга. Для выведения избытка СМЖ из головного мозга пациентам с гидроцефалией выполняют вентрикулоперитонеальное шунтирование [3], к осложнениям которого относятся окклюзия и инфицирование шунта, его миграция, смещение кончика шунта, скопление жидкости по ходу шунта и судороги [14]. Осложнения при проведении шунтирования у детей раннего возраста могут привести к развитию генерализованных двигательных нарушений и снижению способности к адекватному взаимодействию со сверстниками и восприятию социальных сигналов [15].

Согласно данным исследований, в результате осложнений при проведении шунтирования у детей раннего возраста с гидроцефалией могут развиваться хронические заболевания с сопутствующими нарушениями, которые могут ограничивать социальное функционирование и мобиль-

ность пациентов. N. Munawaroh и соавт. описали случай применения силовых упражнений для укрепления мышц туловища, верхних и нижних конечностей у 6-летнего мальчика, страдающего *spina bifida*, менингоцеле после резекции и гидроцефалией после установки вентрикулоперитонеального шунта [3]. Программа реабилитации, включавшая упражнения на увеличение амплитуды движений, контроль туловища, стабилизацию таза, а также обучение родителей принципам позиционирования и ухода за таким пациентом и комплексу упражнений на координацию расширили спектр действий, которые ребёнок мог выполнять самостоятельно.

Гидроцефалия у ребёнка существенно осложняет жизнь семьи в финансовом, физическом, социальном и психологическом аспектах, серьёзно влияя на состояние родителей. Узнав о диагнозе «гидроцефалия», родители испытывают страх, замешательство и беспомощность в попытках понять состояние ребёнка и оценить последствия заболевания для его здоровья и последующей жизни. Неопределённость долгосрочного прогноза вызывает у родителей постоянное ощущение тревожности, мешает соблюдать режим и создаёт проблемы на работе и в общении. Необходимость проведения нейрохирургического вмешательства дополнительно усиливает стресс как у детей, так и у тех, кто за ними ухаживает [16, 17].

Низкий доход семьи, отсутствие медицинской страховки и необходимость ухода за несколькими пациентами значительно усиливают тревожность у родителей [18]. С учётом повышенной обеспокоенности родителей детей с гидроцефалией особую важность приобретают исследования физической терапии, в которых уровень тревожности родителей оценивается в качестве ключевой переменной.

Физическая инвалидизация – наиболее частая причина низкого качества жизни детей с гидроцефалией. Работы о применении методов физической реабилитации, особенно у детей с гидроцефалией, немногочисленны. Цель исследования – оценка эффективности физической реабилитации с точки зрения улучшения двигательной функции у детей с гидроцефалией, а также влияния таких вмешательств на уровень тревожности у родителей таких детей.

## Материалы и методы

В скрининге участвовали 26 детей после операции по поводу гидроцефалии, которых обследовали в амбулаторных и стационарных условиях в отделении детской хирургии хирургического подразделения Медицинского колледжа и больницы имени Гуру Гобинда Сингха в округе Фаридкот (штат Пенджаб, Индия), а также в амбулаторных условиях отделения физической реабилитации Университетского колледжа физической реабилитации в округе Фаридкот (штат Пенджаб, Индия). В исследование были включены 22 пациента, которые соответствовали критериям включения. Диагноз гидроцефалии (врождённой/приобретённой, обструктивной/необструктивной) ставили на основании данных компьютерной томографии, ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии. Диа-

гноз был подтверждён детским хирургом. В исследование были включены пациенты с гидроцефалией мужского и женского пола в возрасте младше 10 лет, которым выполнили правостороннее вентрикулоперитонеальное шунтирование. С момента операции должно было пройти не менее 7 дней и не более 3 мес. В исследование не включали пациентов, которые не вступали в контакт, участвовали в другом исследовании, находились в другом отделении, нуждались в интенсивной терапии, имели другие неврологические нарушения, например *spina bifida*, детский церебральный паралич, судороги на фоне гидроцефалии, или не предоставили согласие на участие в исследовании.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Университета медицинских наук имени Бабы Фариды в Фаридкоте. В ходе опроса родителей и изучения медицинской документации были собраны демографические данные и составлен подробный медицинский анамнез пациентов. Родители всех участников исследования предоставили письменное информированное согласие.

У всех пациентов в обеих группах оценили двигательную функцию с использованием шкалы для оценки крупной моторики (Gross Motor Function Measure, GMFM-88). У родителей участников оценили уровень тревожности с помощью опросника Спилбергера–Ханина (State Trait Anxiety Inventory, STAI). Включённых в исследование пациентов рандомизировали в две равные по численности группы с использованием сгенерированной на компьютере таблицы: группу А ( $n = 11$ ) и группу В ( $n = 11$ ). Пациенты в группе А проходили программу реабилитации на основе концепции Бобат (BBRP), пациенты в группе В – стандартную программу физической реабилитации. Обе программы продолжались в течение 8 нед и предусматривали проведение 1 сеанса длительностью 60 мин в неделю под наблюдением специалиста. Поскольку семь участников исследования проживали в сельской местности, они не могли привозить детей на сеансы физической реабилитации каждый день. По этой причине было принято решение обучить родителей в обеих группах комплексу упражнений для выполнения дома в те дни, когда они не посещали больницу, на протяжении 8 нед программы. Между сеансами терапии родители могли позвонить врачу по видеосвязи, врач также мог позвонить им, чтобы оценить, соблюдают ли они рекомендации. В обеих группах через 8 нед реабилитации пациентов и их родителей оценивали повторно с использованием указанных выше показателей и опросников.

Двигательную функцию оценивали с помощью GMFM-88, которая включает 88 заданий, сгруппированных в 5 категорий: упражнения с выполнением лёжа и перекатываясь, сидя, ползая по-пластунски и стоя на коленях, стоя, а также ходьба, бег и прыжки. Показатели оценивали по 4-балльной шкале. Коэффициент внутригрупповой корреляции (ICC) для оценки по шкале K-GMFM-88 составлял 0,978–0,995, коэффициент корреляции Спирмена – 0,916–0,997.

Уровень тревожности у родителей оценивали с помощью опросника STAI. Он включает шкалу оценки ситуативной тревожности из 20 пунктов (State Anxiety Scale, STAI-S) и шкалу оценки личностной тревожности из 20 пунктов (Trait

Anxiety Scale, STAI-T). С помощью шкалы STAI-S можно оценить тревожность в конкретный момент времени и в конкретных обстоятельствах, тогда как шкала STAI-T позволяет оценить общий уровень тревожности. Общая надёжность шкалы STAI – 0,850, коэффициент надёжности Кронбаха составил 0,797 у шкалы STAI-S и 0,781 у шкалы STAI-T.

Длительность периода между хирургическим вмешательством и началом реабилитации варьировала от 7 дней до 3 мес. Программа реабилитации BBRP включала упражнения на контроль головы, достижение цели, перенос тяжести тела в разных положениях, повороты туловища, упражнения на равновесие, упражнения с отягощением, различные варианты шага, сохранение равновесия в положении стоя на четвереньках и сидя на коленях. Специфику упражнений и число повторений определяли исходя из способностей и уровня функциональной сохранности пациента. Полное описание программы BBRP представлено в Приложении 1. Стандартная программа физической реабилитации включала силовые упражнения, упражнения на поддержание позы, изменение позы, переход из одной позы в другую, «мостик», подъём из положения сидя в положение стоя, подъём на носки, маршировку в положении стоя и подъём на платформу. Специфику упражнений и число повторений определяли исходя из способностей и уровня функциональной сохранности пациента. Полное описание стандартной программы физической реабилитации представлено в Приложении 2.

Два пациента добровольно отказались от участия в программе реабилитации из-за проблем, связанных с выполнением рекомендаций, и были выведены из исследования. Таким образом, исследование завершили 20 пациентов: группа А (5 пациентов мужского пола, 5 пациентов женского пола), группа В (7 пациентов мужского пола, 3 пациента женского пола).

Данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения. Достоверность различий данных определяли по *t*-критерию Стьюдента с помощью программного обеспечения SPSS v. 26.

## Результаты

Характеристики пациентов оценивали на предмет однородности по возрасту, росту, массе тела и индексу массы тела, а также исходным оценкам по шкалам GMFM-88, STAI-S и STAI-T. Различия по всем переменным были незначимыми (табл. 1).

Средние оценки по шкалам GMFM-88, STAI-S и STAI-T до (неделя 0) и после реабилитации (неделя 8) в каждой группе значимо ( $p < 0,05$ ) различались (табл. 2).

Различия в средних оценках динамики по шкалам GMFM-88, STAI-S и STAI-T в группах А и В были незначимыми (табл. 3).

## Обсуждение

В настоящем исследовании участвовали дети с гидроцефалией из сельских районов Индии. Изначально в иссле-

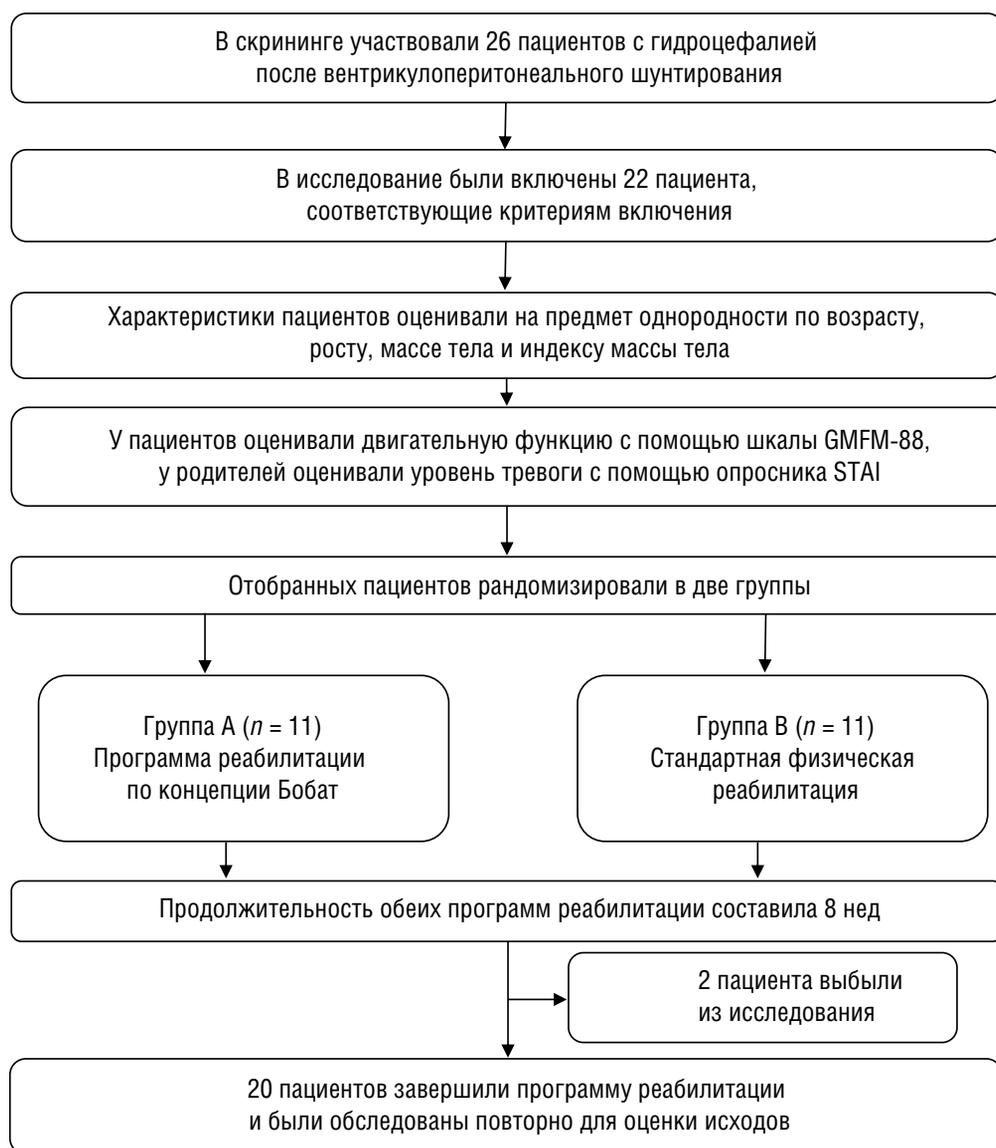


Рис. 1. Схема исследования.

Таблица 1. Сравнение средних значений возраста, роста, массы тела и индекса массы тела, а также исходных оценок по шкалам GMFM-88, STAI-S и STAI-T у пациентов в группах А и В,  $M \pm SD$

Показатель	Группа А (n = 10)	Группа В (n = 10)	t	p
Возраст, мес	30,90 ± 31,37	33,4 ± 30,5	-0,181	0,859
Рост, см	77,32 ± 22,9	78,78 ± 23,84	-0,140	0,890
Масса тела, кг	8,80 ± 2,83	10,00 ± 4,14	-0,757	0,459
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	12,54 ± 2,62	14,07 ± 2,51	-0,985	0,350
GMFM-88, баллы	25,29 ± 26,70	33,23 ± 33,30	-0,588	0,564
STAI-S, баллы	57,2 ± 9,8	54,2 ± 10,2	0,67	0,511
STAI-T, баллы	56,4 ± 8,9	52,6 ± 11,0	0,85	0,406

Таблица 2. Сравнение средних оценок по шкалам GMFM-88, STAI-S и STAI-T до и после реабилитации в группах А и В,  $M \pm SD$ 

Показатель	Группа А (n = 10)		t	p	Группа В (n = 10)		t	p
	неделя 0	неделя 8			неделя 0	неделя 8		
STAI-S, баллы	57,2 ± 9,84	37,1 ± 4,74	6,339	0,0001	54,2 ± 10,17	38,9 ± 3,63	5,093	0,001
STAI-T, баллы	56,4 ± 8,86	37,7 ± 3,94	6,121	0,0001	52,6 ± 11,02	38,4 ± 4,59	4,085	0,003
GMFM-88, баллы	25,3 ± 26,7	38,35 ± 31,07	-2,526	0,032	33,23 ± 33,3	45,18 ± 35,3	-7,827	0,0001

Таблица 3. Сравнение степени улучшения средних оценок по шкалам GMFM-88, STAI-S и STAI-T в группах А и В до и после реабилитации,  $M \pm SD$ 

Показатель	Группа А (n = 10)	Группа В (n = 10)	t	p
GMFM-88, баллы	13,06 ± 16,35	11,95 ± 4,83	0,206	0,839
STAI-S, баллы	-20,10 ± 10,03	-15,30 ± 9,49	-1,099	0,286
STAI-T, баллы	-18,70 ± 9,66	-14,20 ± 10,99	-0,972	0,344

дование были включены 22 пациента, однако 2 пациента не смогли завершить реабилитацию из-за проблем, связанных с выполнением рекомендаций. Таким образом, реабилитацию успешно завершили 20 пациентов. В развитых странах тактика ведения детей с гидроцефалией включает применение передовых методов диагностики, хирургическое лечение и многоступенчатые программы реабилитации, что обеспечивает раннее достижение такими детьми основных этапов физического и умственного развития. В развивающихся странах, в том числе в Индии, особенно в её сельских районах, отмечается недостаток учреждений первичного звена здравоохранения, поэтому многим детям не сразу ставят правильный диагноз и не проводят необходимое хирургическое лечение.

Для состоятельных семей, проживающих в городах, комплексная медицинская помощь доступна, однако дети из отдалённых регионов с низким уровнем доходов сталкиваются с серьёзными трудностями при реабилитации, а именно с нехваткой специализированных учреждений, необходимостью преодолевать большие расстояния и пользоваться ненадёжным транспортом. В результате, несмотря на реализацию соответствующих программ, деятельность неправительственных организаций и государственных инициативы по повышению доступности медицинской помощи, эффективность послеоперационной реабилитации недостаточно высока, что приводит к задержке развития таких детей. Недостаточное количество реабилитационных отделений и низкий социально-экономический статус семей затрудняют регулярное проведение сеансов реабилитации. Семьи пациентов не могут организовать частые поездки в медицинские учреждения из отдалённых районов. По этим причинам специалисты по реабилитации могут назначать таким детям ограниченное число сеансов реабилитации. Исследуемые программы для участников из сельских районов предусматривали обучение родителей в рамках сеансов реабилитации, проводимых под контролем специалистов 1 раз в неделю.

Гидроцефалия вызывает двигательные нарушения, что в свою очередь приводит к задержке развития таких

двигательных навыков, как сидение, ползание и ходьба. Оценка двигательной функции при гидроцефалии позволяет отслеживать потенциальное развитие неврологических нарушений, вызванных повышением внутричерепного давления, выявлять другие патологии и прогрессирование основного заболевания и определять подходящую тактику лечения.

В настоящем исследовании двигательную функцию оценивали в обеих группах с помощью шкалы GMFM-88. Хотя шкала GMFM-88 не валидирована для применения у детей с гидроцефалией, именно она наиболее широко применяется в опубликованных исследованиях. С её помощью оценивают двигательную функцию у детей с детским церебральным параличом, синдромом Дауна и заболеваниями спинного мозга [19–21]. D.J. Russell и соавт. сообщили о применении шкалы GMFM-88 для оценки улучшения двигательных функций у пациентов с синдромом Дауна [22]. В исследовании К.Н. Lee и соавт. установлена эффективность интенсивной нейроразвивающей терапии в лечении нарушений развития у пациентов с детским церебральным параличом и другими заболеваниями [23].

Улучшение оценок по шкале GMFM-88 отмечено как в группе А, так и в группе В, т. е. при прохождении реабилитации по программе BBRP и программе стандартной программы физической реабилитации. Обе программы реабилитации имеют свои преимущества с точки зрения улучшения крупной моторики у детей с гидроцефалией. Рассматриваемые методы можно адаптировать под потребности конкретного пациента с гидроцефалией с учётом степени слабости мышц, нарушения равновесия и координации. Такой индивидуальный подход позволяет максимально повысить эффективность реабилитации и скорректировать нарушения у конкретного ребёнка. Кроме того, рассматриваемые методы активируют механизмы нейропластичности благодаря повторению упражнений, направленных на решение конкретных задач. Регулярное выполнение этих упражнений стимулирует образование новых нейронных связей, что со временем способствует улучшению двигательной функции [24–27].

Кроме того, важным фактором успеха реабилитации является активное участие в ней родителей и опекунов. Обучение родителей методикам и комплексам упражнений для реабилитации в домашних условиях позволяет закрепить достигнутые цели лечения без обращения в медицинские учреждения. Непрерывная реабилитация позволяет сохранять прогресс в улучшении двигательной функции даже между сеансами. Следует также отметить, что между группами не выявлено значимых различий в степени улучшения, что свидетельствует о равной эффективности обеих программ реабилитации.

Сильная тревожность у родителей детей с гидроцефалией обусловлена неопределённостью прогноза заболевания, беспокойством по поводу возможных осложнений и эффективности лечения, а также необходимостью осуществлять ежедневный уход за ребёнком и корректировать распорядок жизни семьи. Дополнительным стрессовым фактором является высокая стоимость реабилитации. Следует отметить также ощущение социальной изоляции и эмоциональной перегрузки, в том числе из-за страха перед инвалидизацией ребёнка и задержкой его развития. Всё это может влиять на общую динамику жизни семьи и усиливать общую тревожность.

Участники исследования F.B. Mwiinga и соавт. отмечали, что уход за ребёнком с гидроцефалией связан для них с такими эмоциями и чувствами, как тревога, грусть, стресс и депрессия. В настоящем исследовании уровень тревожности у родителей детей с гидроцефалией оценивали с помощью STAI-S и STAI-T, и в обеих группах наблюдалось улучшение по указанным шкалам. Основным фактором улучшения состояния и повышения стрессоустойчивости родителей является прогресс в реабилитации ребёнка, достижение тех этапов развития, которые ранее казались недостижимыми [28].

Отмечая заметное улучшение двигательной функции у ребёнка, родители успокаиваются и начинают с оптимизмом оценивать дальнейшие перспективы его развития [29]. Необходимость активного вовлечения родителей в реабилитацию пациентов на дому подтверждается данными недавно опубликованных исследований, согласно которым обучение соответствующим методикам и комплексам упражнений повышает у родителей ощущение контроля над ситуацией и способствует улучшению их психологического состояния [30].

## Список источников | References

1. Bondurant CP, Jimenez DF. Epidemiology of cerebrospinal fluid shunting. *Pediatr Neurosurg.* 1995;23(5):254–259. doi: 10.1159/000120968
2. Hochstetler A, Raskin J, Blazer-Yost BL. Hydrocephalus: historical analysis and considerations for treatment. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):168. doi: 10.1186/s40001-022-00798-6
3. Munawaroh N, Nurhasanah L, Isma R. Case report of speech and ambulation ability after five years therapy in a six-year-old boy with habilitation sixth lumbar spina bifida with meningocele post resection and hydrocephalus post VP shunt. *Indonesian Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2022;11(01):13–23. doi: 10.36803/ijpmr.v11i01.324
4. Singh R, Prasad RS, Singh RC, et al. Evaluation of pediatric hydrocephalus: clinical, surgical, and outcome perspective in a Tertiary Center. *Asian J Neurosurg.* 2021; 16(4):706–713. doi: 10.4103/ajns.AJNS\_132\_21

Как отмечают авторы публикаций, снижению тревожности у родителей может способствовать поддержка со стороны специалистов по реабилитации. Установлено, что эффективная коммуникация и эмпатия со стороны медицинских работников помогли родителям чувствовать себя менее одинокими, ощущать поддержку и признание своих проблем, что обеспечивало существенное снижение тревожности [31]. Согласно данным другого исследования, общение с людьми со схожими проблемами, обмен опытом и поддержка социального окружения ослабляют у родителей ощущение отчуждённости и снижают эмоциональный дистресс [32].

Одним из достоинств настоящего исследования является включение в него сельских жителей. В литературе уделено недостаточно внимания проблеме здравоохранения в таких регионах. Других исследований этой группы пациентов ранее не проводилось. Исследуемая популяция включала только тех пациентов, которые проживали в сельских районах округа Фаридкот. Из-за проблем эпидемиологического характера и несоблюдения рекомендаций число участников было небольшим. Необходимо провести более масштабные рандомизированные исследования для подтверждения полученных результатов и оценки отдалённых последствий обеих программ реабилитации двигательной функции пациентов и уровня тревожности у их родителей. Не менее важно изучить факторы, ограничивающие доступ к реабилитации, и разработать соответствующие программы для системы общественного здравоохранения с целью устранения неравенства в доступности медицинской помощи вдали от крупных городских агломераций. Обучение специалистов обоим программам реабилитации может повысить доступность такой помощи в регионах с недостаточно развитой инфраструктурой здравоохранения. Таким образом, внедрение адаптированных программ с учётом местных реалий повысит доступность реабилитации для детей с гидроцефалией в сельских районах [33].

## Заключение

Программа реабилитации на основе концепции Бобат и стандартная программа физической реабилитации эффективно улучшают двигательную функцию у детей с гидроцефалией и снижают уровень тревожности у их родителей.

5. Chi JH, Fullerton HJ, Gupta N. Time trends and demographics of deaths from congenital hydrocephalus in children in the United States: National Center for Health Statistics data, 1979 to 1998. *J Neurosurg.* 2005;103(2 Suppl):113–118. doi: 10.3171/ped.2005.103.2.0113
6. Wiswell TE, Tuttle DJ, Northam RS, Simonds GR. Major congenital neurologic malformations: a 17-year survey. *Am J Dis Child.* 1990;144(1):61–67. doi:10.1001/archpedi.1990.02150250071035
7. Isaacs AM, Riva-Cambria J, Yavin D, et al. Age-specific global epidemiology of hydrocephalus: systematic review, meta-analysis and global birth surveillance. *PLoS One.* 2018;13(10):e0204926. doi: 10.1371/journal.pone.0204926
8. Dewan MC, Rattani A, Mekary R, et al. Global hydrocephalus epidemiology and incidence: systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2018;130(4):1065–1079. doi: 10.3171/2017.10.JNS17439

9. Jaiswal A, Jaiswal J. Incidence of hydrocephalus in pediatric age in a tertiary care centre of Chhattisgarh. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2015;4(83):14564–14572. doi: 10.14260/jemds/2015/2070
10. Khalatbari H, Parisi MT. Management of hydrocephalus in children: anatomic imaging appearances of CSF shunts and their complications. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216(1):187–199. doi: 10.2214/AJR.20.22888
11. Kirkpatrick M, Engleman H., Minns RA. Symptoms and signs of progressive hydrocephalus. *Arch Dis Child*. 1989;64(1):124–128. doi: 10.1136/adc.64.1.124
12. Wald NJ. Folic acid and the prevention of neural-tube defects. *New England Journal of Medicine*. 2004;350:101–103. doi: 10.1056/NEJMp038186
13. Yu M, Peterson MR., Cherukri V, et al. Infection diagnosis in hydrocephalus CT images: a domain enriched attention learning approach. *J Neural Eng*. 2023;20(3):10.1088/1741-2552/acd9ee. doi: 10.1088/1741-2552/acd9ee
14. Bawa M, Dash V, Mahalik S, Rao KL. Outcome analysis of patients of congenital hydrocephalus with ventriculoperitoneal shunt at a tertiary care hospital in North India. *Pediatr Neurosurg*. 2019;54(4):233–236. doi: 10.1159/000501018
15. Walters S. Benefits of a group exercise program on a student with congenital hydrocephalus and multiple co-diagnoses (2013). PTHMS Undergraduate Publications. 2. URL: [https://digitalcommons.sacredheart.edu/pthms\\_honors/2](https://digitalcommons.sacredheart.edu/pthms_honors/2)
16. Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD, Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet*. 2016;387(10020):788–799. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60694-8
17. Barnes K, Zimmerman K, Herbey J, et al. Understanding and identifying the needs of parent caregivers of children with hydrocephalus: a qualitative study. *J Neurosurg Pediatr*. 2023;31(5):433–443. doi: 10.3171/2022.12.PEDS22425
18. Duzgun MV, Erdem Y. Factors affecting the anxiety level and quality of life of parents of children with hydrocephalus. *International Journal of Caring Sciences*. 2020;13(2):1382–1391.
19. Russell DJ, Palisano RJ, Walter S, et al. Evaluating motor function in children with Down syndrome: validity of the GMFM. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40(10):693–701. doi: 10.1111/j.1469-8749.1998.tb12330.x
20. Adair B, Said CM, Rodda J, Morris ME. Psychometric properties of functional mobility tools in hereditary spastic paraplegia and other childhood neurological conditions. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(7):596–605. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04284.x
21. Wang HY, Yang YH, Jong YJ. Correlations between change scores of measures for muscle strength and motor function in individuals with spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013;92(4):335–342. doi: 10.1097/phm.0b013e318269d66b
22. Russell DJ, Avery LM, Rosenbaum PL, et al. Improved scaling of the gross motor function measure for children with cerebral palsy: evidence of reliability and validity. *Phys Ther*. 2000;80(9):873–885.
23. Lee KH, Park JW, Lee HJ, et al. Efficacy of intensive neurodevelopmental treatment for children with developmental delay, with or without cerebral palsy. *Ann Rehabil Med*. 2017;41(1):90–96. doi: 10.5535/arm.2017.41.1.90
24. Veličković TD, Perat MV. Basic principles of the neurodevelopment treatment. *Medicina*. 2005; 41:112–120.
25. Bertenthal B, Von Hofsten C. Eye, head and trunk control: the foundation for manual development. *Neurosci Biobehav Rev*. 1998;22(4):515–520. doi: 10.1016/s0149-7634(97)00038-9
26. Assaiante C, Mallau S, Viel S, et al. Development of postural control in healthy children: a functional approach. *Neural Plast*. 2005;12(2-3):109–118. doi: 10.1155/NP.2005.109
27. Sah AK, Balaji GK, Agrahara S. Effects of task-oriented activities based on neurodevelopmental therapy principles on trunk control, balance, and gross motor function in children with spastic diplegic cerebral palsy: a single-blinded randomized clinical trial. *J Pediatr Neurosci*. 2019;14(3):120–126. doi: 10.4103/jpn.JPN\_35\_19
28. Mwiinga FB, Malekani N, Mwape M. Caregivers' experiences in caring for children with hydrocephalus at the University Teaching Hospitals, Lusaka Zambia. *Medical Journal of Zambia*. 2024;50(4):347–354. doi: 10.55320/mjz.50.4.436
29. El-Zraigat I, Al-Dhafairi F. Coping strategies with the psychological stress among parents of children with intellectual disabilities and slow learners in light of selected variables in the State of Kuwait. *British Journal of Education, Society & Behavioural Science*. 2017;19(3):1–13. doi:10.9734/BJESBS/2017/31637
30. King G, Law M, Hanna S, et al. Predictors of the leisure and recreation participation of children with physical disabilities: a structural equation modeling analysis. *Children's Health Care*. 2006;35(3):209–234. doi: 10.1207/s15326888chc3503\_2
31. Plant KM, Sanders MR. Predictors of care-giver stress in families of pre-school-aged children with developmental disabilities. *J Intellect Disabil Res*. 2007;51(Pt 2):109–124. doi: 10.1111/j.1365-2788.2006.00829.x
32. Raina P, O'Donnell M, Rosenbaum P, et al. The health and well-being of caregivers of children with cerebral palsy. *Pediatrics*. 2005;115(6):e626–636. doi: 10.1542/peds.2004-1689
33. Bright T, Wallace S, Kuper H. A systematic review of access to rehabilitation for people with disabilities in low- and middle-income countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10):2165. doi: 10.3390/ijerph15102165

## Приложение 1. Программа реабилитации по концепции Бобат

1. Контроль положения головы при воздействии на среднюю часть задней поверхности шеи. Ребёнка можно посадить на колени реабилитологу лицом к нему и медленно опускать вперед назад и вбок из стороны в сторону. Это упражнение способствует выправлению головы и укрепляет мышцы шеи и живота.
2. Активные движения, например дотягивание до игрушки в разных направлениях и из разных положений, улучшают контроль головы и туловища и способствуют его вытяжению.
3. Упражнения на дотягивание до игрушек в разных направлениях в положении сидя (с поддержкой и без неё) также улучшают контроль головы, способствуют выпрямлению и отклонению туловища и улучшают контроль тела в положении сидя.
4. Выполнение упражнений с перемещением центра тяжести в разных положениях способствует улучшению контроля головы и туловища уже на ранних этапах реабилитации.
5. Захват.
6. «Реакция парашютиста», или реакция опоры верхних конечностей, как при падении.
7. Повороты туловища.
8. Реакция на сохранение равновесия при падении.
9. Контроль равновесия во время движения.
10. Упражнения на удержание шеи в положении лёжа на массажном валике.
11. Упражнения на массажном валике в рамках нейро-развивающей терапии.
12. Вестибулярная и проприоцептивная гимнастика на балансировочной доске и мячах разного размера, динамические упражнения на равновесие и проксимальная стабилизация в положениях сидя, на коленях и стоя (с открытыми и закрытыми глазами).
13. Упражнения на равновесие перед зеркалом, стоя на одной ноге, для усиления притока проприоцептивных сигналов (с открытыми и закрытыми глазами).
14. Упражнения на перенос центра тяжести в положении сидя, на четвереньках, сидя на коленях и стоя

для равномерного распределения веса между обеими нижними конечностями без нарушения пострурального контроля.

15. Функциональное дотягивание и игры с мячом (броски и ловля) в разных направлениях.
16. Шаговые упражнения в разных направлениях и на разных поверхностях.
17. Сохранение равновесия в положении стоя на четвереньках: пациент стоит на четвереньках, реабилитолог пытается вывести его из равновесия, подталки-

вая его со стороны плеча в бок и назад и со стороны таза в бок и вперед.

18. Сохранение равновесия в положении сидя на коленях: пациент опирается на колени, а реабилитолог пытается вывести его из равновесия во всех направлениях.
19. Положение с опорой на одно колено: пациент опирается на одно колено и сгибает вторую нижнюю конечность в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах.

## Приложение 2. Стандартная физическая реабилитация

1. Силовые упражнения:
  - a. Изотонические сокращения сгибателей, разгибателей, отводящих мышц плеча, внутренних и внешних мышц-ротаторов.
  - b. Изотонические сокращения сгибателей и разгибателей локтевого сустава (сидя на коврик или стуле).
  - c. Изотонические сокращения сгибателей и разгибателей туловища (в положении лёжа на спине или на животе).
2. Поддержание позы (например, в положении сидя, ползая на четвереньках, на коленях, стоя).
3. Изменения позы (например, при перекачивании, при переходе из положения лёжа на спине в положение сидя, из положения лёжа на животе в положение ползая на четвереньках, из положения ползая на четвереньках в положение стоя на коленях).
4. «Мостик». Пациент находится в положении лёжа на спине с согнутыми под углом 90° коленями, расположив их на ширине плеч. Отталкиваясь ногами от плоской поверхности, пациент поднимает таз до нейтрального положения и медленно опускается на коврик.
5. Переход из положения сидя в положение стоя. Пациент сидит на стуле или аналогичной поверхности, обе

ступни находятся на полу, тазобедренные и коленные суставы согнуты под углом 90°. Пациент поднимается в положение стоя и медленно возвращается обратно в положение сидя.

6. Подъём на носочки. Стоя между параллельными брусьями, пациент отрывает пятки от пола и возвращается в исходное положение.
7. Маршевые упражнения в положении стоя. Стоя между параллельными брусьями, пациент медленно поднимает колено вперёд, сгибая тазобедренный сустав под углом 90°.
8. Подъём на платформу. Стоя между параллельными брусьями, пациент поднимается на платформу, попеременно меняя ведущую ногу.
9. Боковой подъём на платформу. Стоя параллельно к одному из параллельных брусьев, пациент поднимается боком на платформу и спускается с неё с противоположной стороны. Пациент поднимается и спускается попеременно с разных сторон платформы.
10. Упражнение в положении стоя на одной ноге. Пациент стоит лицом к стене, вытянув руки так, чтобы кончики пальцев касались стены. Пациент поднимает одну ногу, удерживая бедра на одном уровне, и слегка сгибает вторую ногу, затем осторожно опускает ступню на пол.

## Информация об авторах

*Tanpreet Kaur Bakshi* – студент, Университетский колледж физической реабилитации, Университет медицинских наук имени Бабы Фариды, округ Фаридкот, штат Пенджаб, Индия, <https://orcid.org/0009-0002-1244-1252>  
*Jaspreet Singh Vij* – доктор философии в области медицины, доцент, Университетский колледж физической реабилитации, Университет медицинских наук имени Бабы Фариды, округ Фаридкот, штат Пенджаб, Индия, <https://orcid.org/0009-0006-8445-4449>  
*Ashish Chhabra* – магистр в области общей хирургии, магистр в области детской хирургии, доцент в области детской хирургии, Медицинский колледж и больница имени Гуру Гобинда Сингха, округ Фаридкот, штат Пенджаб, Индия, <https://orcid.org/0000-0002-0406-3389>

**Вклад авторов:** *Bakshi T.K.* – разработка концепции, сбор и обработка данных, формальный анализ, поиск финансирования, проведение исследования, разработка методологии, обработка с помощью программного обеспечения, проверка, визуализация, подготовка первоначального варианта рукописи; *Vij J.S.* – разработка концепции, управление проектом, проверка, визуализация, рецензирование и редактирование рукописи; *Chhabra A.* – рецензирование и редактирование рукописи.

## Information about the authors

*Tanpreet Kaur Bakshi* – student, University College of Physiotherapy, Baba Farid University of Health Sciences, Faridkot, Punjab, India, <https://orcid.org/0009-0002-1244-1252>  
*Jaspreet Singh Vij* – PhD (Med), Associate Professor, University College of Physiotherapy, Baba Farid University of Health Sciences, Faridkot, Punjab, India, <https://orcid.org/0009-0006-8445-4449>  
*Ashish Chhabra* – MS (General Surgery), MCh (Peds Surgery), Associate Professor, (Peds Surgery), Guru Gobind Singh Medical College and Hospital, Faridkot, Punjab, <https://orcid.org/0000-0002-0406-3389>

**Author's contribution:** *Bakshi T.K.* – conceptualization, data curation, formal analysis, funding acquisition, investigation, methodology, software, validation, original draft preparation; *Vij J.S.* – conceptualization, project administration, validation, visualization, review & editing of the manuscript; *Chhabra A.* – review & editing of the manuscript.



© Шевчук Д.В., Абрамычева Н.Ю., Проценко А.Р., Гришина Д.А., Макарова А.Г., Захарова М.Н., 2025

# Боковой амиотрофический склероз с ранним началом: генетическая структура и фенотипические особенности

Д.В. Шевчук, Н.Ю. Абрамычева, А.Р. Проценко, Д.А. Гришина, А.Г. Макарова, М.Н. Захарова

Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Боковой амиотрофический склероз с ранним началом (рнБАС) представляет собой редкое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся началом клинических проявлений до 45-летнего возраста. Глобальная распространённость, заболеваемость и генетическая структура рнБАС остаются в значительной степени неизвестными, а диагноз основывается преимущественно на клинической картине, нейрофизиологических исследованиях и молекулярно-генетическом анализе.

**Целью** данного исследования является анализ случаев рнБАС, наблюдавшихся в Российском центре неврологии и нейронаук.

**Материалы и методы.** Проанализировано 365 случаев БАС, по возрасту дебюта критериям рнБАС удовлетворяли 47 (12,8%) пациентов, которые были включены в настоящее исследование. Всем пациентам проводили необходимый объём диагностических вмешательств для исключения/установления диагноза, анализировали кодирующую последовательность гена *SOD1* и исследовали размер области тандемных гексануклеотидных повторов ( $GGGGCC$ )<sub>n</sub> в гене *C9orf72*, в отдельных случаях проводили массовое параллельное секвенирование.

**Результаты.** У 15 (32%) пациентов обнаружены мутации в каузальных генах БАС: в 15% случаев – варианты в кодирующей последовательности гена *SOD1* и 3'UTR-области, в 8,7% – экспансия гексануклеотидных повторов ( $GGGGCC$ )<sub>n</sub> в гене *C9orf72*; в 4 (8,5%) случаях рнБАС методом массового параллельного секвенирования выявлены мутации в генах *FUS*, *UBQLN2* и *FIG4*.

**Заключение.** Ранняя идентификация как спорадических, так и семейных форм рнБАС и установление их молекулярно-генетических основ имеют решающее значение для своевременного генетического консультирования и выявления потенциально поддающихся терапии этиологий.

**Ключевые слова:** боковой амиотрофический склероз с ранним началом; ювенильный БАС; *SOD1*; *UBQLN2*; *FUS*

**Этическое утверждение.** Получено письменное информированное согласие пациентов на участие в исследовании, обработку и представление полученных данных. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Российского центра неврологии и нейронаук (протокол № 2-5/23 от 15.02.2023).

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Российский центр неврологии и нейронаук. E-mail: shevchuk.d.v@neurology.ru. Шевчук Д.В.

**Для цитирования:** Шевчук Д.В., Абрамычева Н.Ю., Проценко А.Р., Гришина Д.А., Макарова А.Г., Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз с ранним началом: генетическая структура и фенотипические особенности. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(2):25–33.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1317>

EDN: <https://elibrary.ru/FPUSFS>

Поступила 31.03.2025 / Принята в печать 16.04.2025 / Опубликовано 30.06.2025

# Young-Onset Amyotrophic Lateral Sclerosis: Genetic Structure and Phenotypic Features

Denis V. Shevchuk, Natalya Yu. Abramychева, Arina R. Protsenko, Daria A. Grishina, Angelina G. Makarova, Maria N. Zakharova

*Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia*

## Abstract

**Introduction.** Young-onset amyotrophic lateral sclerosis (yALS) is a rare neurodegenerative disease characterized by the onset of clinical manifestations before the age of 45. The global prevalence, incidence, and genetic structure of yALS remain largely unknown, and the diagnosis is based primarily on clinical presentation, neurophysiologic findings, and molecular genetic analysis.

**Aim.** The aim of this study was to analyze cases of yALS in the Russian Center of Neurology and Neurosciences.

**Materials and methods.** A total of 365 ALS cases were analyzed, of which 47 (12.8%) patients met the criteria for yALS based on the age of onset and were included in this study. All patients underwent the necessary diagnostic procedures to exclude or establish a diagnosis. The coding sequence of the SOD1 gene was analyzed, and the size of the tandem hexanucleotide repeats (GGGGCC)<sub>n</sub> in the C9orf72 gene was evaluated. In some cases, massive parallel sequencing was performed.

**Results.** Mutations in causative ALS genes were detected in 15 (32%) patients: in 15% of cases, variants were found in the coding sequence of the SOD1 gene and 3' untranslated region, and in 8.7%, hexanucleotide repeat expansions (GGGGCC)<sub>n</sub> were found in the C9orf72 gene. In addition, in four (8.5%) yALS cases, mutations in the FUS, UBQLN2, and FIG4 genes were identified using massive parallel sequencing.

**Conclusion.** Early identification of both sporadic and familial forms of yALS and determination of their molecular genetic patterns is critical for timely genetic counseling and identification of potentially treatable etiologies.

**Keywords:** young-onset amyotrophic lateral sclerosis; juvenile amyotrophic lateral sclerosis; SOD1; UBQLN2; FUS

**Ethics approval.** Written informed consent was obtained from patients for participation in the study and for the processing and presentation of the data obtained. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Russian Center of Neurology and Neurosciences (Protocol No. 2-5/23 dated 15 February 2023).

**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, Russia, 125367. Russian Center of Neurology and Neurosciences. E-mail: shevchuk.d.v@neurology.ru. Denis V. Shevchuk.

**For citation:** Shevchuk D.V., Abramicheva N.Yu., Protsenko A.R., Grishina D.A., Makarova A.G., Zakharova M.N. Young-onset amyotrophic lateral sclerosis: genetic structure and phenotypic features. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(2):25–33.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1317>

EDN: <https://elibrary.ru/FPUSFS>

Received 31.03.2025 / Accepted 16.04.2025 / Published 30.06.2025

## Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) представляет собой основную форму как спорадических, так и наследственных нейродегенеративных заболеваний взрослых, известных под общим названием «болезнь двигательного нейрона» [1]. БАС чаще встречается среди мужчин, а соотношение полов в большинстве популяций составляет от 1,2 : 1,0 до 1,7 : 1,0 [2]. Большинство случаев заболевания классифицируются как спорадический БАС, в то время как 10% пациентов имеют семейный анамнез заболевания, причём у двух третей из них выявляются мутации в генах, ассоциированных с БАС [3]. Несмотря на то что чаще всего БАС манифестирует в возрасте 50–70 лет, в 10% случаев заболевание начинается в более молодом возрасте — с появлением симптомов до 45 лет и классифицируется как БАС с ранним началом (рнБАС) [4]. Эта подгруппа заболевания встречается редко и, сле-

довательно, исследования, посвящённые этой возрастной группе, крайне ограничены [5, 6], но тем не менее рнБАС рассматривается как вариант «классического» БАС с сочетанным поражением верхнего и нижнего мотонейронов и, как правило, представлен спорадическими случаями. рнБАС характеризуется рядом клинических особенностей, включающих более редкий бульбарный дебют, преобладание признаков поражения верхнего мотонейрона, а также более продолжительную выживаемость [7, 8]. Фенотип с ранним началом заболевания, по данным клинических когортных исследований, является независимым прогностическим фактором более длительной выживаемости [7].

Крайне редкая подгруппа, обычно включаемая в когорту пациентов с рнБАС, состоит из случаев ювенильного БАС (юБАС), который определяется как форма с началом клинических проявлений до достижения 25 лет [7].

Глобальная распространённость и заболеваемость юБАС остаются в значительной степени неизвестными. В одном из немногих многоцентровых исследований по этой проблеме, проведённом в Европе и включавшем данные из 46 специализированных центров по изучению БАС, распространённость юБАС была оценена как 0,008 случая на 100 000 населения в год при начале симптомов до 18 лет, что составляет менее 0,1% всех случаев заболевания [9]. В португальской когорте пациентов с БАС молодого возраста на долю юБАС приходилось 14,3% случаев [6]. С момента внедрения в клиническую практику методов массового параллельного секвенирования наблюдается значительное расширение знаний о патофизиологических механизмах юБАС, а также улучшение понимания его естественного течения и клинических проявлений при различных моногенных формах заболевания.

Существует несколько важных отличий между формами БАС с ювенильным дебютом и началом симптоматики во взрослом возрасте. Во-первых, при юБАС отмечается более весомый вклад генетических факторов: примерно 40% случаев обусловлены специфическими мутациями в БАС-специфичных генах [10, 11], в то время как при форме с началом симптомов во взрослом возрасте этот показатель составляет около 10% [11]. Наиболее часто с ювенильным дебютом заболевания связывают мутации в генах *FUS*, *SETX* и *ALS2*, также имеются описания заболевания, ассоциированного с мутациями в генах *SPG11*, *SOD1*, *SPTLC1*, *UBQLN2*, *SIGMAR1* и др. Мутации в гене *C9orf72* – наиболее распространённо наследуемые в случае начала симптомов во взрослом возрасте, в случаях юБАС не зарегистрированы. Во-вторых, важной отличительной особенностью юБАС является полисиндромное течение, при котором наблюдается вовлечение в патологический процесс других отделов центральной или периферической нервной системы, помимо верхнего и нижнего мотонейронов.

В патологический процесс при юБАС могут быть вовлечены различные нейрональные пути, а также, хотя и значительно реже, зоны головного мозга, отвечающие за когнитивные функции и эмоции, и в редких случаях сенсорные корковые области. Выявлен ряд генетических подтипов заболевания, ассоциированных с различными нарушениями функций нейронов и глиальных клеток [6]. Потеря мотонейронов при рнБАС и юБАС обусловлена множеством патофизиологических механизмов, аналогичных таковым при типичных формах спорадического и семейного БАС [1]. Имеются значительные патофизиологические и генетические совпадения юБАС с другими наследственными неврологическими заболеваниями, включая наследственные спастические параплегии, аксональные формы наследственной моторно-сенсорной невропатии, спинальные мышечные атрофии, не связанные с локусом 5q, аутосомно-рецессивные мозжечковые атаксии и наследственные нейрометаболические заболевания [12–14].

С учётом расширения доступных диагностических методик и развития новых терапевтических стратегий, основанных на антисмысловых олигонуклеотидах и вирусных векторах в рамках генной терапии, крайне важно систе-

матизировать имеющиеся данные и актуализировать современные представления об рнБАС. В настоящем исследовании представлены основные клинические и генетические аспекты у пациентов с рнБАС, а также возможные направления терапии этого тяжёлого заболевания.

**Цель** исследования – анализ случаев рнБАС, наблюдавшихся в Российском центре неврологии и нейронаук (РЦНН).

## Материалы и методы

На базе 6-го неврологического отделения и молекулярно-генетической лаборатории 5-го неврологического отделения РЦНН за 2022–2025 гг. было проанализировано 365 случаев БАС, из них по возрасту дебюта критериям рнБАС удовлетворяли 47 (12,8%) пациентов, которые были включены в настоящее исследование.

Каждому пациенту проводился необходимый объём диагностических вмешательств для исключения/установления диагноза БАС согласно пересмотренным критериям El Escorial [15] и Gold Coast от 2019 г. [16]. С целью диагностики когнитивных нарушений использовали Эдинбургскую шкалу оценки степени нарушения когнитивных функций и поведения у пациентов с БАС [17]. Кроме основных клинических, нейрофизиологических и нейровизуализационных методов исследования, всем пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование: анализ кодирующей последовательности гена *SOD1* методом прямого капиллярного секвенирования по Сэнгеру; исследование размера области tandemных гексануклеотидных повторов ( $(GGGGCC)_n$ ) в гене *C9orf72* методом анализа длин амплифицированных фрагментов с применением полимеразной цепной реакции с дополнительным праймером на область повторов. В отдельных случаях пациентам с рнБАС и юБАС проводили массовое параллельное секвенирование. Результаты панельного, полноэкзомного секвенирования были предоставлены пациентами из других медицинских учреждений.

Валидацию выявленных патогенных, вероятно патогенных и вариантов неопределённого клинического значения проводили методом капиллярного секвенирования на генетическом анализаторе «Нанофор 05» («НПФ Синтол») в молекулярно-генетической лаборатории 5-го неврологического отделения РЦНН.

Получено письменное информированное согласие пациентов на участие в исследовании, обработку и представление полученных данных. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом РЦНН (протокол № 2-5/23 от 15.02.2023).

## Результаты

В исследование включено 365 пациентов с установленным согласно действующим критериям диагнозом БАС. При этом 47 (12,8%) пациентов соответствовали возрасту рнБАС. Среди них было выявлено 15 (32%) пациентов – носителей мутаций в генах, ассоциированных с развитием БАС (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая и генетическая характеристика пациентов

№	Возраст дебюта/пол	Ген/ локус	Экзон/ интрон	Генетический вариант	Аминокислотная замена	Характер наследования	Форма заболевания
1	38/м	<i>c9orf72</i> /9p21.2	1	rs143561967	–	Спорадический	Шейно-грудная
2	36/ж	<i>c9orf72</i> /9p21.2	1	rs143561967	–	Аутосомно-доминантный	Бульбарная
3	44/м	<i>c9orf72</i> /9p21.2	1	rs143561967	–	Спорадический	Шейно-грудная
4	33/ж	<i>c9orf72</i> /9p21.2	1	rs143561967	–	Спорадический	Бульбарная
5	43/м	<i>SOD1</i> /21q22.11	3'UTR-область	rs2516661924	–	Спорадический	Пояснично-крестцовая
6	35/ж	<i>SOD1</i> /21q22.11	5	rs1568811471	NP_000445.1: <i>p.Asn140Asp</i>	Аутосомно-доминантный	Пояснично-крестцовая
7	37/ж	<i>SOD1</i> /21q22.11	5	rs1568811471	NP_000445.1: <i>p.Asn140Asp</i>	Аутосомно-доминантный	Пояснично-крестцовая
8	41/м	<i>SOD1</i> /21q22.11	4	rs80265967	NP_000445.1: <i>p.Asp91Ala</i>	Аутосомно-доминантный	Пояснично-крестцовая
9	37/ж	<i>SOD1</i> /21q22.11	4	rs80265967	NP_000445.1: <i>p.Asp91Ala</i>	Спорадический	Пояснично-крестцовая
10	41/ж	<i>SOD1</i> /21q22.11	4	rs80265967	NP_000445.1: <i>p.Asp91Ala</i>	Аутосомно-доминантный	Пояснично-крестцовая
11	37/м	<i>FIG4</i> /6q21	5	rs1455052760	NP_055660.1: <i>p.Val157Met</i>	Аутосомно-доминантный/неполная пенетрантность	Шейно-грудная
12	24/ж	<i>SOD1</i> /21q22.11	5	<i>de novo</i>	NP_000445.1: <i>p.Glu134Gly</i>	Аутосомно-рецессивный	Пояснично-крестцовая
13	5/м	<i>UBQLN2</i> /Xp11.21	1	rs764837088	NP_038472.2: <i>p.Thr134Ile</i>	Спорадический	С когнитивными нарушениями
14	20/м	<i>FUS</i> /16p11.2	14	rs387906627	NP_004951.1: <i>p.Arg495Ter</i>	Аутосомно-доминантный	Бульбарная
15	18/м	<i>FUS</i> /16p11.2	14	rs387906627	NP_004951.1: <i>p.Arg495Ter</i>	Спорадический	Бульбарная

При исследовании кодирующей последовательности гена *SOD1* выявлено 7 (14,8%) мутаций, среди которых 6 – в кодирующей области гена и 1 – в 3'UTR-области. Кроме того, 5 (11%) случаев были представлены семейными формами *SOD1*-ассоциированного БАС, преимущественно с аутосомно-доминантным характером наследования, остальные классифицировались как спорадические (4%). Наиболее частыми мутациями в гене *SOD1*, характерными для рнБАС, являлись ранее описанные в других популяциях *p.Asp91Ala* и *p.Asn140Asp*.

При исследовании числа гексануклеотидных повторов (GGGGCC)<sub>n</sub> в гене *C9orf72* в 4 (8,5%) случаях выявлена экспансия, число повторов во всех случаях превышало порог 50 копий. Большинство исследований определяет патогенный порог повторов > 35 [18, 19].

В случаях с юБАС, в связи с крайней редкостью этой формы, всем 4 пациентам было рекомендовано проведение исследования методами массового параллельного секвенирования. Результаты были предоставлены пациентами для проведения анализа взаимосвязи между генотипом и фенотипом, а также валидации выявленных вариантов. В 2 случаях юБАС была выявлена мутация *p.Arg495Ter* в гене *FUS*, у одного пациента заболевание имело наследственный характер, у другого – спорадический, мутация *de novo*, которая не была выявлена у родителей пробанда. Выявлены также варианты в генах *SOD1* (*p.Glu134Gly*) – семейная форма и *UBQLN2* (*p.Thr134Ile*) – мутация *de novo*, явившиеся причиной развития заболевания.

В структуре фенотипов рнБАС с выявленными мутациями преобладал пояснично-крестцовый дебют (47% случаев), свойственный *SOD1*-ассоциированным случаям,

в 4 (27%) случаях наблюдался бульбарный дебют симптомов, характерный для мутаций в генах *C9orf72* и *FUS*; у 3 (20%) пациентов – шейно-грудная форма заболевания, ассоциированная с мутациями в генах *C9orf72* и *FIG4*. Крайне редкий фенотип юБАС с преобладанием признаков вовлечения верхнего мотонейрона и мультимодальными когнитивными нарушениями был ассоциирован с мутацией в гене *UBQLN2*.

Одним из пациентов с установленным диагнозом рнБАС был предоставлен результат полноэкзомного секвенирования с выявленной гетерозиготной мутацией *p.Val157Met* в гене *FIG4* неопределённого клинического значения. При валидации выявленного варианта обнаружено, что у клинически здоровой матери пробанда мутация *p.Val157Met* находилась в гетерозиготном состоянии. Наглядная генетическая структура выявленных мутаций представлена на рис. 1.

## Обсуждение

Настоящее исследование на данный момент представляет собой единственное подробное описание генетической структуры и фенотипических особенностей когорты пациентов с рнБАС в России. Нами показано, что преобладающей формой заболевания среди пациентов с рнБАС является спинальная (67% пациентов с выявленной мутацией), вовлекающая нижние – пояснично-крестцовая форма и/или верхние конечности – шейно-грудная форма, причём большинство случаев демонстрирует пояснично-крестцовый дебют симптомов. В то время как бульбарная форма встречалась в 27% случаев с подтверждённой мутацией в каузальных генах БАС. В крупных европейских популяционных исследованиях показано, что доля бульбарных форм увеличивается с возрастом дебюта симптомов, достигая 10–51% у мужчин и 6–72% у женщин [20, 21], а низкая частота бульбарного дебюта у пациентов с дебютом до 41 года (в среднем 16%) контрастирует с более высокой частотой у пожилых пациентов (в среднем 43% при дебюте после 70 лет) [7]. Наши данные согласуются с описанными исследованиями, подтверждая большую долю спинальных форм заболевания в структуре рнБАС.

Известно, что четыре ключевых каузальных гена объясняют около 48% случаев семейного и примерно 5% случаев спорадического БАС среди популяций европейского происхождения [11], эти гены включают *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP* и *FUS*. В настоящем исследовании выявлено, что 15% случаев рнБАС были ассоциированы с мутациями в гене *SOD1*, причём самыми частыми мутациями были ранее описанные для европейской популяции *p.Asp91Ala* и *p.Asn140Asp*, а доминировавшей в клинической картине формой была пояснично-крестцовая. Полученные данные согласуются с известными исследованиями [22], в которых сообщается о большей доле спинального дебюта симптомов, причём со слабости в нижних конечностях (пояснично-крестцовая форма), хотя чётко очерченный фенотип известен лишь для некоторых мутаций в гене *SOD1*, например, мутация *D90A* – одна из наиболее распространённых в Европе, отличается медленным темпом прогрессирования и пояснично-крестцовым дебютом симптомов.

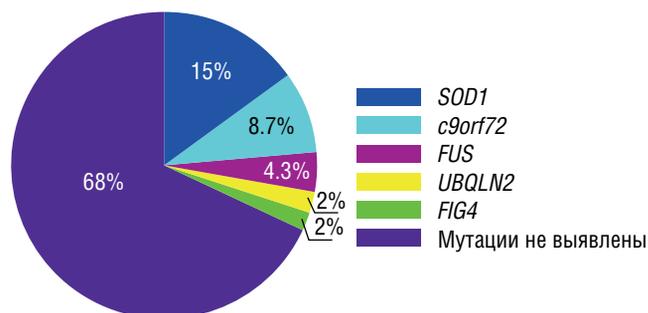


Рис. 1. Распределение мутаций в каузальных генах БАС среди 47 пациентов с рнБАС, наблюдающихся в 6-м неврологическом отделении РЦНН.

Гексануклеотидная (GGGGCC)<sub>n</sub> экспансия в некодирующей области гена *C9orf72* является наиболее частой причиной семейного БАС [19]. Согласно проведённым исследованиям [23], доля мутаций *C9orf72*, ответственных за развитие заболевания, варьирует от 7,84% до 41% у пациентов с положительным семейным анамнезом, а также составляет около 5% в спорадических случаях, в зависимости от состава исследуемой выборки. В нашем исследовании показано, что мутации в гене *C9orf72* были каузальными в 8,7% случаев, кроме того, лишь один пациент имел отягощённый семейный анамнез, в остальных случаях заболевание имело спорадический характер. Основными формами заболевания, связанными с мутациями в гене *C9orf72*, были бульбарная и шейно-грудная. Данные нашего исследования согласуются с одним из больших когортных исследований по клинико-генетическим характеристикам *C9orf72*-ассоциированного БАС, где было показано, что первые симптомы заболевания часто затрагивают бульбарный уровень цереброспинальной оси, а средний возраст дебюта составляет 58 лет, что характеризует гексануклеотидную экспансию в гене *C9orf72* как крайне редкую причину БАС с ранним началом [19].

В 2009 г. была впервые описана редкая аутосомно-доминантная форма БАС, ассоциированная с гетерозиготными патогенными вариантами в гене *FIG4* у пациентов из Северной Америки [24]. *FIG4* кодирует фосфоинозитид-5-фосфатазу, участвующую в регуляции фосфатидилинозитол-3,5-бисфосфата – внутриклеточного сигнального липида, играющего ключевую роль в транспорте эндосомальных везикул, а утрата его функции приводит к нейродегенеративному процессу в центральной нервной системе, включая мотонейроны спинного мозга, а также к периферической невропатии, что было продемонстрировано на животной модели [25]. На сегодняшний день выявлено как минимум 14 редких несинонимичных вариантов в гене *FIG4*, и вклад этих вариантов в патогенез БАС остаётся предметом обсуждения, поскольку в небольших когортах пациентов патогенные варианты *FIG4* не обнаруживались, а у некоторых носителей таких вариантов отмечалась неполная пенетрантность (отсутствие клинических проявлений при наличии мутации) [26, 27]. Явление неполной пенетрантности, вероятно, в нашем случае является объяснением отсутствия клинических проявлений заболевания у матери пробанда, которая также является носителем гетерозиготной мутации

*p.Val157Met* в гене *FIG4*. Клинический фенотип заболевания у пробанда представлен симптомами преимущественного вовлечения верхнего мотонейрона, что также является характерной чертой *FIG4*-ассоциированного БАС [28], и шейно-грудным дебютом. В связи с тем, что даже каузальные мутации могут проявлять неполную пенетрантность, изучается вклад факторов окружающей среды как модифицирующих риск развития заболевания. Среди потенциальных экзогенных факторов, ассоциированных с БАС, рассматриваются токсические (например, радиация, пестициды, органические растворители,  $\beta$ -метиলামино-L-аланин, метилфенилтетрагидропиридин, тяжёлые металлы, вакцинация), инфекционные (например, ретровирусы, герпесвирусы), а также факторы окружающей среды и образа жизни (включая особенности диеты, низкое потребление полиненасыщенных жирных кислот, интенсивную физическую активность, занятия спортом, повторные черепно-мозговые травмы, профессиональное воздействие электромагнитных полей и др.) [1]. При наличии генетической предрасположенности эти факторы могут выступать в роли потенциальных триггеров развития рнБАС [1, 29].

Наиболее частой генетической основой, ассоциированной с юБАС, являются варианты мутаций в генах *FUS*, *ALS2*, *SETX* и *SPG11* [29]. Аутосомно-рецессивный тип наследования чаще наблюдается в кровнородственных семьях и описан у пациентов с вариантами в генах *ALS2*, *SPG11*, *SIGMAR1*, *ERLIN1*, *VRK1*, *GNE*, *DDHD1* и *SYNE1*, в то время как аутосомно-доминантный тип наследования и спорадические случаи с мутациями *de novo* чаще ассоциированы с вариантами в генах *FUS* [30], *SETX*, *SOD1*, *SPTLC1* [31], *SPTLC2*, *TRMT2B*, *BICD2* и *TARDBP*. X-сцепленный тип наследования характерен для редких патогенных вариантов в гене *UBQLN2* [32], хотя в исключительно редких случаях он описан и при мутациях в гене *TRMT2B* [33]. Патогенные варианты в генах *FUS* и *SOD1* представляют собой наиболее распространённые моногенные формы семейного юБАС с глобальной распространённостью, несмотря на то что большинство случаев юБАС являются спорадическими и вызваны мутациями *de novo* [34].

Мутации в гене *SOD1* до настоящего времени, по данным литературы, были ассоциированы с 3 случаями юБАС [35–37]. Они характеризуются дебютом заболевания в конце 2-го или начале 3-го десятилетия жизни, сопровождаются сочетанием симптомов поражения как верхнего, так и нижнего мотонейронов. Во всех случаях было быстрое прогрессирование заболевания, развитие дыхательной недостаточности; у 2 пациентов наступил летальный исход менее чем через 2 года от начала симптомов. Предполагается, что данные мутации возникли *de novo*, т. к. чёткой семейной отягощённости не выявлено. У пациентов с *SOD1*-ассоциированным юБАС не наблюдалось сенсорных или когнитивных нарушений. Электромиографическое исследование демонстрировало признаки активной денервации и хронических нейрогенных изменений, при этом параметры сенсорной проводимости оставались в пределах нормы. Нейропатологическое исследование у 1 пациента выявило выраженную дегенерацию передних рогов спинного мозга, тельца Буниной и глиоз в спинном и головном мозге [37]. В нейронах

передних рогов обнаружены включения, иммунореактивные по убиквитину и белку *SOD1*. Важной особенностью мутаций в гене *SOD1* при юБАС является то, что они локализируются вблизи участков, связывающих цинк [35, 37], либо в  $\beta$ -структурных доменах белка [36] и в большинстве случаев отличаются от мутаций, выявляемых при БАС во взрослом возрасте.

В описанном нами случае *SOD1*-ассоциированного юБАС дебют симптоматики отмечен в возрасте 24 лет. Клиническая картина была представлена преимущественным вовлечением нижнего мотонейрона и быстрым нарастанием неврологического дефицита, что за 6 мес прогрессирования привело к практически полной иммобилизации пациентки, а через 10 мес с момента появления первых симптомов – к летальному исходу от развившейся выраженной дыхательной недостаточности. В представленном случае заболевание развилось у пациентки с гомозиготным носительством варианта *p.E134G*, в то время как у матери пробанда (гетерозиготный носитель) признаков заболевания не было, что может свидетельствовать об аутосомно-рецессивном типе наследования. Данный клинический случай обращает на себя внимание тем, что чаще всего мутации в гене *SOD1* характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования и полной пенетрантностью [22], но в некоторых исследованиях было показано, что *SOD1*-ассоциированный БАС может иметь и рецессивный тип наследования [38], а также известно, что неполная пенетрантность мутаций в гене *SOD1* встречается крайне редко [39]. Вариант ранее был описан в одном из исследований [40] как причина спорадического БАС с пояснично-крестцовым дебютом в 34 года и медленным темпом прогрессирования.

*UBQLN2* представляет собой транспортный белок, участвующий в функционировании убиквитин-протеасомной системы. Одним из наиболее активно исследуемых механизмов, лежащих в основе патогенеза, связанного с *UBQLN2*, является нарушение работы убиквитин-протеасомной системы, вызванное мутациями в данном белке. Вместе с тем хорошо задокументирована роль белка *UBQLN2* в нарушении цитоплазматической локализации белка TDP-43 и его агрегации в виде нерастворимых включений, что характерно для БАС. В недавних исследованиях установлено, что мутации в гене *UBQLN2*, ассоциированные с БАС, приводят также к нарушениям аутофагии, активации нейровоспаления и патологическому формированию стресс-гранул [41]. Совокупность этих данных подчёркивает ключевую роль *UBQLN2* в патогенезе БАС и лобно-височной деменции, в контексте aberrантного метаболизма токсичных белков и недостаточности механизмов их элиминации.

В одном из исследований, включавшем 5 семей с редкими случаями юБАС, мутации в гене *UBQLN2* характеризовались X-сцепленным доминантным характером наследования, а также проявлялись формами заболевания, сочетающимися с деменцией [32]. Возраст начала клинических проявлений при *UBQLN2*-ассоциированном БАС варьировал от 16 до 71 года. Средний возраст дебюта у мужчин составил  $33,9 \pm 14,0$  года, у женщин –  $47,3 \pm 10,8$  года. Продолжительность заболевания в сред-

нем составляла около 4 десятилетий, что свидетельствует о его медленно прогрессирующем течении. Наиболее часто с мутациями в гене *UBQLN2* ассоциируется лобно-височная деменция. Среди 40 пациентов с мутациями в гене *UBQLN2* у 3 заболевание манифестировало до 24 лет: в одном случае были выявлены классические проявления БАС, в другом – сочетание БАС и лобно-височной деменции, а в третьем – совокупность признаков поражения верхнего мотонейрона и деменции. Патоморфологическое исследование спинного мозга 2 пациентов выявило дегенерацию нейронов передних рогов, атрофию кортикоспинальных трактов и выраженный астроцитоз.

Наш случай демонстрирует педиатрический дебют БАС в возрасте 5–6 лет с задержки психомоторного развития, появления дрожания рук (вероятно, в связи с мышечной слабостью) и судорог в икроножных мышцах, к которым в течение 10 лет постепенно начала присоединяться слабость в ногах. Темп течения заболевания в данном клиническом случае, безусловно, можно расценить как медленный, что соответствует данным литературы, а прогноз можно считать благоприятным, в том числе с учётом отсутствия дыхательных нарушений. Особенностью нашего наблюдения является сочетание мультимодальных когнитивных нарушений, вовлечения нижнего мотонейрона – клинически в виде лёгкого беспокойства языка и его краевых гипотрофий, крампи и спонтанных фасцикуляций в руках, ногах и мышцах живота, а также нейрофизиологически в виде длительно текущего (многолетнего), медленно прогрессирующего, генерализованного поражения периферических мотонейронов с резким преобладанием реиннервационного процесса над денервационным, верхнего мотонейрона в виде повышения глубоких сухожильных и периостальных рефлексов с ног и лёгкого повышения тонуса в ногах по спастическому типу.

Ген *FUS* считается одной из самых частых причин развития юБАС [34]. Однако *FUS*-ассоциированные случаи демонстрируют выраженную фенотипическую вариабельность – от классического взрослого дебюта до агрессивных форм с началом в детском возрасте. Как в ювенильной, так и в педиатрической популяции течение заболевания при мутациях в гене *FUS*, как правило, более злокачественное и быстро прогрессирующее. В педиатрической возрастной группе выявляется крайне ограниченное число генов, ассоциированных с классическим синдромом БАС, и сама нозологическая единица встречается редко, зачастую оставаясь недооценённой при дифференциальной диагностике заболеваний мотонейрона у детей. Тем не менее именно случаи, связанные с мутациями в гене *FUS*, оказываются непропорционально представленными в этой возрастной категории.

Причины того, почему один и тот же ген способен вызывать как агрессивную, раннюю (педиатрическую) форму БАС, так и классическую взрослую форму, остаются неясными. Ген *FUS* локализуется на 16-й хромосоме и кодирует белок, участвующий в ряде важнейших процессов, связанных с регуляцией функций ДНК и РНК. В литературе выдвинуты гипотезы, согласно которым вариабельность клинических фенотипов может быть связана с локали-

зацией мутаций в пределах различных функциональных доменов гена *FUS*.

Анализ 38 опубликованных случаев *FUS*-ассоциированного юБАС показал, что большинство из них обусловлены *de novo* мутациями [42]. Мутации в гене *FUS*, ассоциированные с юБАС, отличаются от мутаций в гене *FUS*, свойственных БАС с более поздним началом, хотя и те, и другие часто локализируются в области С-концевого фрагмента белка [43]. Возраст начала заболевания обычно составляет 21 год. Клиническая картина *FUS*-ассоциированного юБАС включает признаки поражения как нижнего, так и верхнего мотонейрона: мышечную слабость, гипотрофию в сочетании со спастичностью и гиперрефлексией. *FUS*-ассоциированный юБАС характеризуется быстрым прогрессированием с летальным исходом вследствие дыхательной недостаточности в течение 1–2 лет от дебюта симптомов. Несмотря на то что бульбарный дебют обычно ассоциирован с более быстрым прогрессированием, в молодом возрасте не выявлено значимых различий в выживаемости между спинальной и бульбарной формами БАС [43]. В ряде случаев *FUS*-ассоциированного БАС описаны двигательные нарушения: миоклонические подёргивания [44], тремор, в ещё более редких случаях – глазодвигательные нарушения, представленные диплопией [45].

В 2 наших наблюдениях выявлена ранее описанная как патогенная мутация *p.Arg495Ter* в гене *FUS*, приводящая к преждевременному появлению терминирующего кодона, что вызывает усечение С-концевого фрагмента белка *FUS*. По данным литературы, этот нуклеотидный вариант ассоциирован с агрессивным фенотипом заболевания [46], однако молекулярные механизмы, лежащие в основе такой злокачественной клинической картины, в настоящее время остаются во многом невыясненными. Выявленная мутация в 1 клиническом наблюдении, по-видимому, была унаследована от отца, у которого симптомы нарушения бульбарных функций и внешнего дыхания дебютировали в возрасте 29 лет и неуклонно прогрессировали вплоть до летального исхода в 35 лет. В другом клиническом наблюдении выявленная мутация не была унаследована от родителей, а согласно проведённому «трио», является вариантом *de novo*, что также согласуется с данными литературы, т. к. большинство опубликованных случаев *FUS*-ассоциированного юБАС являются мутациями *de novo* [42].

Основным фенотипическим отличием наших наблюдений *FUS*-ассоциированного юБАС является то, что в случае наследственной формы заболевания дебют симптомов был представлен классическим прогрессирующим бульбарным параличом, к которому впоследствии присоединились слабость мышц лица и прогрессирующие нейрогенные дыхательные нарушения, в то время как при спорадической форме *FUS*-ассоциированного юБАС первым симптомом было появление асимметрии лица (лицевая диплегия), к которой впоследствии присоединились бульбарные нарушения.

Прогноз при БАС остаётся во многом неопределённым. Несмотря на то что у большинства пациентов течение за-

болевания соответствует классическому варианту БАС с продолжительностью жизни от начала симптомов до летального исхода в пределах 20–48 мес [47], более чем у 10% пациентов наблюдается течение с выживаемостью свыше 10 лет [48]. Данные о естественном течении различных генетических подтипов юБАС крайне мало, и наибольшую ценность представляют серии клинических наблюдений. В целом большинство ранних и ювенильных форм характеризуются длительным течением заболевания. Однако даже при относительно медленной прогрессии у пациентов наблюдаются выраженное снижение качества жизни, значительная утрата функциональной независимости, часто требующая нутритивной поддержки, гастростомии, а также постоянной респираторной поддержки и искусственной вентиляции лёгких [49]. В то же время начало заболевания в детском возрасте, бульбарный дебют, а также случаи юБАС с более сложными неврологическими проявлениями, как правило, имеют тяжёлое течение и неблагоприятный прогноз [29]. Быстро прогрессирующее клиническое течение особенно характерно для подтипов юБАС, ассоциированного с мутациями в генах *FUS* и *SOD1* [29, 50].

## Список источников | References

1. van Es MA, Hardiman O, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10107):2084–2098. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31287-4
2. Marin B, Logroscino G, Boumediene F, et al. Clinical and demographic factors and outcome of amyotrophic lateral sclerosis in relation to population ancestral origin. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(3):229–245. doi: 10.1007/S10654-015-0090-X
3. Chia R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2018;17(1):94–102. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30401-5
4. Deng J, Wu W, Xie Z, et al. Novel and recurrent mutations in a cohort of Chinese patients with young-onset amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurosci*. 2019;13:1289. doi: 10.3389/fnins.2019.01289
5. Lin J, Chen W, Huang P, et al. The distinct manifestation of young-onset amyotrophic lateral sclerosis in China. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2021;22(1-2):30–37. doi: 10.1080/21678421.2020.1797091
6. Oliveira Santos M, Gromicho M, Pinto S, et al. Clinical characteristics in young-adult ALS – results from a Portuguese cohort study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2020;21(7-8):620–623. doi: 10.1080/21678421.2020.1790611
7. Turner MR, Barnwell J, Al-Chalabi A, et al. Young-onset amyotrophic lateral sclerosis: historical and other observations. *Brain*. 2012;135(Pt 9):2883–2891. doi: 10.1093/BRAIN/AWS144
8. Sabatelli M, Madia F, Conte A, et al. Natural history of young-adult amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2008;71(12):876–881. doi: 10.1212/01.WNL.0000312378.94737.45
9. Kliest T, Van Eijk RPA, Al-Chalabi A, et al. Clinical trials in pediatric ALS: a TRICALS feasibility study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2022;23(7-8):481–488. doi: 10.1080/21678421.2021.2024856
10. Kacem I, Sghaier I, Bougateg S, et al. Epidemiological and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in a Tunisian cohort. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2020;21(1-2):131–139. doi: 10.1080/21678421.2019.1704012
11. Mathis S, Goizet C, Soulages A, et al. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: a review. *J Neurol Sci*. 2019;399:217–226. doi: 10.1016/J.JNS.2019.02.030
12. de Souza PVS, de Rezende Pinto WBV, de Rezende Batistella GN, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical and genetic hallmarks. *Cerebellum*. 2017;16(2):525–551. doi: 10.1007/S12311-016-0803-Z
13. Connolly O, Le Gall L, McCluskey G, et al. A systematic review of genotype-phenotype correlation across cohorts having causal mutations of different genes in ALS. *J Pers Med*. 2020;10(3):58. doi: 10.3390/JPM10030058
14. Souza PVS, Pinto WBVR, Ricarte A, et al. Clinical and radiological profile of patients with spinal muscular atrophy type 4. *Eur J Neurol*. 2021;28(2):609–619. doi: 10.1111/ENE.14587

## Заклучение

рнБАС представляет собой редкое нейродегенеративное заболевание, при котором сохраняется значительное количество нерешённых задач в области диагностики и лечения. Диагноз основывается преимущественно на клинической картине, нейрофизиологических исследованиях и молекулярно-генетическом анализе. При этом наличие моногенной причины не является обязательным для постановки окончательного диагноза. Ранняя идентификация как спорадических, так и семейных форм рнБАС и установление их молекулярно-генетических основ имеют решающее значение для своевременного проведения генетического консультирования и выявления потенциально поддающихся терапии этиологий. В настоящее время ведутся клинические испытания по ряду генетических причин, ассоциированных с развитием БАС. Препараты на основе антисмысловых олигонуклеотидов для лечения *SOD1*- и *FUS*-ассоциированного БАС на момент публикации статьи проходят III фазу клинических исследований и демонстрируют обнадеживающие результаты.

15. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, et al. A revision of the El Escorial criteria – 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015;16(5-6):291–292. doi: 10.3109/21678421.2015.1049183
16. Turner MR, Group UMCS. Diagnosing ALS: the Gold Coast criteria and the role of EMG. *Pract Neurol*. 2022;22(3):176–178. doi: 10.1136/PRACTNEUROL-2021-003256
17. Niven E, Newton J, Foley J, et al. Validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): a cognitive tool for motor disorders. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015;16(3-4):172–179. doi: 10.3109/21678421.2015.1030430
18. Van Mossevelde S, van der Zee J, Cruts M, et al. Relationship between C9orf72 repeat size and clinical phenotype. *Curr Opin Genet Dev*. 2017;44:117–124. doi: 10.1016/J.GDE.2017.02.008
19. Wiesenfarth M, Gunther K, Muller K, et al. Clinical and genetic features of amyotrophic lateral sclerosis patients with C9orf72 mutations. *Brain Commun*. 2023;5(2):fcad087. doi: 10.1093/BRAINCOMMS/FCAD087
20. Beghi E, Millul A, Micheli A, et al. Incidence of ALS in Lombardy, Italy. *Neurology*. 2007;68(2):141–145. doi: 10.1212/01.WNL.0000250339.14392.BB
21. Chiò A, Calvo A, Moglia C, et al. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(7):740–746. doi: 10.1136/JNNP.2010.235952
22. Berdyński M, Misztal P, Safranow K, et al. SOD1 mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis analysis of variant severity. *Sci Rep*. 2022;12(1):103. doi: 10.1038/S41598-021-03891-8
23. Umoh ME, Fournier C, Li Y, et al. Comparative analysis of C9orf72 and sporadic disease in an ALS clinic population. *Neurology*. 2016;87(10):1024–1030. doi: 10.1212/WNL.0000000000003067
24. Chow CY, Landers JE, Bergren SK, et al. Deleterious variants of FIG4, a phosphoinositide phosphatase, in patients with ALS. *Am J Hum Genet*. 2009;84(1):85–88. doi: 10.1016/J.AJHG.2008.12.010
25. Chow CY, Zhang Y, Dowling JJ, et al. Mutation of FIG4 causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature*. 2007;448(7149):68–72. doi: 10.1038/NATURE05876
26. Tsai CP, Soong BW, Lin KP, et al. FUS, TARDBP, and SOD1 mutations in a Taiwanese cohort with familial ALS. *Neurobiol Aging*. 2011;32(3):553.e13–21. doi: 10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2010.04.009
27. Verdiani S, Origone P, Geroldi A, et al. The FIG4 gene does not play a major role in causing ALS in Italian patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013;14(3):228–229. doi: 10.3109/21678421.2012.760605
28. Yilhamu M, Liu X, Liu X, et al. Case report: a variant of the FIG4 gene with rapidly progressive amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol*. 2022;13:984866. doi: 10.3389/FNEUR.2022.984866

29. Lehky T, Grunseich C. Juvenile amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Genes (Basel)*. 2021;12(12):1935. doi: 10.3390/GENES12121935
30. Conte A, Lattante S, Zollino M, et al. P525L FUS mutation is consistently associated with a severe form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscul Disord*. 2012;22(1):73–75. doi: 10.1016/j.nmd.2011.08.003
31. Johnson JO, Chia R, Miller DE, et al. Association of variants in the SPTLC1 gene with juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol*. 2021;78(10):1236–1248. doi: 10.1001/JAMANEUROL.2021.2598
32. Deng HX, Chen W, Hong ST, et al. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature*. 2011;477(7363):211–215. doi: 10.1038/NATURE10353
33. Liu Y, He X, Yuan Y, et al. Association of TRMT2B gene variants with juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Front Med*. 2024;18(1):68–80. doi: 10.1007/S11684-023-1005-Y
34. Chen L. FUS mutation is probably the most common pathogenic gene for JALS, especially sporadic JALS. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(4):333–340. doi: 10.1016/j.neuro.2020.06.010
35. Keckarević D, Stević Z, Keckarević-Marković M, et al. A novel P66S mutation in exon 3 of the SOD1 gene with early onset and rapid progression. *Amyotroph Lateral Scler*. 2012;13(2):237–240. doi: 10.3109/17482968.2011.627588
36. Kawamata J, Shimohama S, Takano S, et al. Novel G16S (GGC-AGC) mutation in the SOD-1 gene in a patient with apparently sporadic young-onset amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mutat*. 1997;9(4):356–358. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:4<356::AID-HUMU9>3.0.CO;2-3
37. Alexander MD, Traynor BJ, Miller N, et al. “True” sporadic ALS associated with a novel SOD-1 mutation. *Ann Neurol*. 2002;52(5):680–683. doi: 10.1002/ANA.10369
38. Al-Chalabi A, Andersen PM, Chioza B, et al. Recessive amyotrophic lateral sclerosis families with the D90A SOD1 mutation share a common founder: evidence for a linked protective factor. *Hum Mol Genet*. 1998;7(13):2045–2050. doi: 10.1093/HMG/7.13.2045
39. Zinman L, Liu HN, Sato C, et al. A mechanism for low penetrance in an ALS family with a novel SOD1 deletion. *Neurology*. 2009;72(13):1153–1159. doi: 10.1212/01.WNL.0000345363.65799.35
40. Абрамычева Н.Ю., Лысогорская Е.В., Шпилюкова Ю.С. и др. Молекулярная структура бокового амиотрофического склероза в российской популяции. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(4):21–27.
- Abramycheva NYu, Lysogorskaya EV, Shpilukova YuS, et al. Molecular structure of amyotrophic lateral sclerosis in Russian population. *Neuromuscular Diseases*. 2016;6(4):21–27. doi: 10.17650/2222-8721-2016-6-4-21-27
41. Renaud L, Picher-Martel V, Codron P, et al. Key role of UBQLN2 in pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol Commun*. 2019;7(1):103. doi: 10.1186/S40478-019-0758-7/TABLES/2
42. Picher-Martel V, Brunet F, Dupré N, et al. The Occurrence of FUS mutations in pediatric amyotrophic lateral sclerosis: a case report and review of the literature. *J Child Neurol*. 2020;35(8):556–562. doi: 10.1177/0883073820915099
43. Naumann M, Peikert K, Günther R, et al. Phenotypes and malignancy risk of different FUS mutations in genetic amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(12):2384–2394. doi: 10.1002/ACN3.50930
44. Dodd KC, Power R, Ealing J, et al. FUS-ALS presenting with myoclonic jerks in a 17-year-old man. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2019;20(3-4):278–280. doi: 10.1080/21678421.2019.1582665
45. Leblond CS, Webber A, Gan-Or Z, et al. De novo FUS P525L mutation in Juvenile amyotrophic lateral sclerosis with dysphonia and diplopia. *Neurol Genet*. 2016;2(2):e63. doi: 10.1212/NXG.0000000000000063
46. Nakaya T, Maragkakis M. Amyotrophic lateral sclerosis associated FUS mutation shortens mitochondria and induces neurotoxicity. *Sci Rep*. 2018;8(1):15575. doi: 10.1038/s41598-018-33964-0
47. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;377(2):162–172. doi: 10.1056/NEJMRA1603471
48. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, et al. Prognostic factors in ALS: a critical review. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(5-6):310–323. doi: 10.3109/17482960802566824
49. Westeneng HJ, Debray TPA, Visser AE, et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):423–433. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30089-9
50. Zou ZY, Liu MS, Li XG, et al. Mutations in SOD1 and FUS caused juvenile-onset sporadic amyotrophic lateral sclerosis with aggressive progression. *Ann Transl Med*. 2015;3(15):221. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.04

## Информация об авторах

Шевчук Денис Владимирович – врач-невролог 6-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0002-1334-9730>

Абрамычева Наталья Юрьевна – канд. биол. наук, в. н. с., зав. молекулярно-генетической лабораторией 5-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

Проценко Арина Романовна – м. н. с. молекулярно-генетической лаборатории 5-го неврологического отделения Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-5290-5045>

Гришина Дарья Александровна – д-р мед. наук, рук. Центра заболеваний периферической нервной системы Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>

Макарова Ангелина Геннадьевна – канд. мед. наук, врач-невролог 3-го неврологического отделения Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8862-654X>

Захарова Мария Николаевна – д-р мед. наук, проф., г. н. с., рук. 6-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

**Вклад авторов:** Шевчук Д.В. – создание концепции исследования, проведение исследования, анализ данных, написание текста; Абрамычева Н.Ю. – создание концепции исследования, проведение исследования; Проценко А.Р. – проведение исследования; Гришина Д.А., Макарова А.Г. – анализ данных; Захарова М.Н. – создание концепции исследования, руководство научно-исследовательской работой.

## Information about the authors

Denis V. Shevchuk – neurologist, 6<sup>th</sup> Neurology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0002-1334-9730>

Natalya Yu. Abramycheva – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher, Head, Molecular genetics laboratory, 5<sup>th</sup> Neurology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

Arina R. Protsenko – junior researcher, Molecular genetics laboratory, 5<sup>th</sup> Neurology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-5290-5045>

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

Angelina G. Makarova – Cand. Sci. (Med.), neurologist, 3<sup>rd</sup> Neurology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8862-654X>

Maria N. Zakharova – Dr. Sci. (Med.), Professor, leading researcher, Head, 6<sup>th</sup> Neurology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

**Authors' contribution.** Shevchuk D.V. – creating a research concept, conducting research, analyzing data, writing a text; Abramycheva N.Yu. – creating a research concept, conducting research; Protsenko A.R. – conducting research; Grishina D.A., Makarova A.G. – analyzing data; Zakharova M.N. – creation of a research concept, management of research work.



# Электрофизиологические маркеры химиоиндуцированной полинейропатии

О.А. Тихонова<sup>1</sup>, Е.С. Дружинина<sup>2</sup>, Д.С. Дружинин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия;

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

## Аннотация

**Введение.** Электрофизиологическое исследование является стандартом при диагностике полинейропатии. Пока его использование ограничено в онкологической практике у пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией (ХИПН), а ценность полученных результатов не до конца понятна.

**Цель исследования** – выявить электрофизиологические маркеры ХИПН и оценить их чувствительность и специфичность.

**Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты ( $n = 71$ ) старше 18 лет с солидными злокачественными новообразованиями, предъявляющие полиневритические жалобы после нейротоксической терапии с использованием препаратов платины и таксанов. Исключались пациенты с известными факторами риска развития полинейропатии. Изучали электрофизиологические, клинические данные пациентов не ранее чем через 3 мес после старта химиотерапии.

**Результаты.** В ходе исследования выявлены электромиографические маркеры: индекс SRAR (sural/radial ratio – соотношение между амплитудой потенциала действия икроножного и лучевого нервов) и потенциал действия икроножного нерва с равной чувствительностью (73,7%) и высокой специфичностью (75 и 84,6% соответственно).

**Заключение.** Для диагностики и мониторинга ХИПН в ежедневной практике могут использоваться электромиографические показатели, такие как SRAR и потенциал действия икроножного нерва.

**Ключевые слова:** электронейромиография; химиоиндуцированная полинейропатия; маркеры; SRAR; рак

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Центра клинических исследований БФУ им. И. Канта (заключение № 35 от 27.10.2022).

**Источник финансирования.** Данная работа была поддержана из средств программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта.

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

**Адрес для корреспонденции:** 236041, Россия, Калининград, ул. А. Невского, д. 14. БФУ им. И. Канта. E-mail: [offelia78@mail.ru](mailto:offelia78@mail.ru). Тихонова О.А.

**Для цитирования:** Тихонова О.А., Дружинина Е.С., Дружинин Д.С. Электрофизиологические маркеры химиоиндуцированной полинейропатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(2):34–40.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1283>

EDN: <https://elibrary.ru/HUVVST>

Поступила 31.01.2025 / Принята в печать 07.04.2025 / Опубликовано 30.06.2025

# Electrophysiological Markers of Chemotherapy-Induced Polyneuropathy

Olga A. Tikhonova<sup>1</sup>, Evgeniia S. Druzhinina<sup>2</sup>, Dmitry S. Druzhinin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

## Abstract

**Introduction.** Electrophysiological testing is the gold standard for diagnosing polyneuropathy. However, its use in oncology practice for patients with chemotherapy-induced polyneuropathy (CIPN) remains limited and the value of its findings is not fully understood.

**The study was aimed at identifying electrophysiological CIPN markers and evaluating their sensitivity and specificity.**

**Materials and methods.** The study included patients (n = 71) over 18 years of age with solid tumor presenting with polyneuritic complaints following neurotoxic therapy with platinum-based agents and taxanes. Patients with known risk factors for polyneuropathy were excluded. Electrophysiological and clinical patient data were evaluated no earlier than 3 months following chemotherapy initiation.

**Results.** The study identified electromyographic markers: SRAR index (sural/radial ratio – the ratio between the action potential amplitudes of the sural and radial nerves) and the sural nerve action potential (SNAP), demonstrating equal sensitivity (73.7%) and high specificity (75% and 84.6%, respectively).

**Conclusion.** Electromyographic parameters such as SRAR and SNAP sural nerve can be utilized for the diagnosis and monitoring of CIPN in daily practice.

**Keywords:** electroneuromyography; chemotherapy-induced polyneuropathy; markers; SRAR; cancer

**Ethics approval.** All patients provided their voluntary informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Clinical Research Center at Immanuel Kant Baltic Federal University (Conclusion No. 35 dated October 27, 2022).

**Source of funding.** This work was supported by the Strategic Academic Leadership Program “Priority 2030” of the Immanuel Kant Baltic Federal University.

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

**For correspondence:** 14 A. Nevskiy str., Russia, 236041. Immanuel Kant Baltic Federal University. E-mail: [offelia78@mail.ru](mailto:offelia78@mail.ru). Olga A. Tikhonova.

**For citation:** Tikhonova O.A., Druzhinina E.S., Druzhinin D.S. Electrophysiological markers of chemotherapy-induced polyneuropathy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(2):34–40.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1283>

EDN: <https://elibrary.ru/HUVVST>

Received 31.01.2025 / Accepted 07.04.2025 / Published 30.06.2025

## Введение

Развитие химиоиндуцированной полинейропатии (ХИПН) у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) является частым неврологическим осложнением [1]. Симптомы ХИПН могут быть гетерогенными: от лёгких до тяжёлых проявлений, которые существенно ухудшают качество жизни пациента и требуют снижения дозы химиотерапевтических препаратов или даже полного прекращения лечения, что, в свою очередь, может негативно сказаться на общей выживаемости пациентов с ЗНО. Одна из ключевых проблем – симптомы ХИПН могут развиваться постепенно и быть не всегда очевидными на ранних стадиях, а также прогрессировать после завершения химиотерапии. Диагноз ХИПН устанавливается на основании жалоб и клинической оценки пациента, несмотря на наличие золотого стандарта в диагностике полинейропатии

(ПНП) – электромиографии (ЭМГ) [2, 3]. Электрофизиологические данные являются объективными маркерами для мониторинга и понимания патологии периферической нервной системы. Однако большинство пациентов с ЗНО с развитием ПНП в рутинной клинической практике не проходят данное исследование. Вероятно, это связано с ограниченной доступностью, нехваткой алгоритмов для диагностики ХИПН, практическими и финансовыми трудностями, возникающими при проведении таких тестов в условиях перегрузки онкологической службы, и противоречивыми данными о необходимости нейрофизиологического обследования у данной группы пациентов [4–6]. Это подчёркивает важность определения электрофизиологических маркеров для оценки состояния периферической нервной системы у пациентов, проходящих курс химиотерапии, накопления достаточного количества достоверных данных с последующим их внедрением в клиническую практику.

**Цель** исследования – выявить электрофизиологические маркеры ХИПН и определить их чувствительность и специфичность.

## Материалы и методы

В исследование включены пациенты ( $n = 71$ ) с солидными ЗНО органов желудочно-кишечного тракта ( $n = 34$ ; 48%), органов дыхания ( $n = 9$ ; 12,6%) и органов малого таза ( $n = 28$ ; 39,4%).

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- солидные ЗНО органов дыхания и желудочно-кишечного тракта и органов малого таза с обязательным гистологическим подтверждением онкологического диагноза;
- наличие полиневритических жалоб;
- впервые проводимая химиотерапия.

Критерии исключения:

- наличие в анамнезе иных ПНП и заболеваний (сахарный диабет, парапротеинемические гемобластозы, системные заболевания соединительной ткани, васкулиты, гепатит С, ВИЧ);
- приём алкоголя и лекарственных средств (амиодарон, метронидазол и др.), способных вызвать ПНП.

У всех пациентов регистрировали демографические показатели (возраст, пол), проводили стандартное неврологическое обследование с оценкой поверхностной и глубокой чувствительности, рефлексов и мышечной силы по шкале MRC [7]. Степень выраженности ПНП определяли по шкале нейропатического дисфункционального счёта (Neuropathy Disability Score; NDS) [8], степень нейротоксичности – по шкале National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), версия 5.0, 2021 [9]. Нейрофизиологическое исследование выполняли с соблюдением температурного режима на электромиографе «Dantec Keypoint» («Medtronic») [10].

Протокол электромиографии включал длинные нервы конечностей, за исключением срединного и локтевого нервов из-за их уязвимости для развития туннельных нейропатий, показатели сенсорных волокон: амплитуду потенциала действия (ПД) и скорость проведения, а также показатели моторных волокон: амплитуду М-волны, дистальную латентность и скорость проведения, минимальную латентность F-волны, дисперсию ответов, учитывали наличие блоков проведения. Полученные данные сравнивали с нормативными значениями [11], а также рассчитывали SRAR (sural/radial ratio) – соотношение между амплитудой ПД икроножного (*n. suralis*) и лучевого (*n. radialis*) нервов, так как считается, что данный показатель наиболее чувствителен при поражении аксонов толстых волокон и не зависит от возраста и индекса массы тела по данным большинства исследований [12–14]. В результате рассчитывали среднюю величину каждого оцениваемого показателя для правой и левой стороны.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одо-

брен независимым этическим комитетом Центра клинических исследований Балтийского федерального университета им. И. Канта (заключение № 35 от 27.10.2022).

Статистическую обработку проводили с использованием программ «StatTech v. 4.2.8» («Статтех») и «GraphPad Prism 8.0.1» («Insightful Science»). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При наличии нормального распределения количественные данные описывали в виде среднего арифметического ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ) и 95% доверительного интервала (ДИ), а в случае отсутствия нормального распределения – с помощью медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей, 95% ДИ для процентных долей рассчитывали по методу Клоппера–Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, а по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, – с помощью  $U$ -критерия Манна–Уитни.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определённого исхода применяли ROC-анализ с определением точки cut-off по наивысшему значению индекса Юдена. Учитывали модели с  $AUC > 0,7$  с 95% ДИ больше 0,5, а статистическая значимость построенной модели должна была соответствовать  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст больных (49 (69%) женщин и 22 (31%) мужчины) составил  $59,0 \pm 10,1$  года. Осмотр пациентов осуществлён через  $4,50 \pm 1,02$  мес после химиотерапии, количество курсов составило  $5,2 \pm 1,5$ . Пациенты в основном получали препараты платины и таксаны (табл. 1).

Сенсорные жалобы предъявляли все пациенты, включённые в исследование. При проведении неврологического осмотра с оценкой по шкалам убедительные изменения в клинической картине, соответствовавшей ХИПН, выявлены у 52 (73%) пациентов. Зафиксировано снижение и/или отсутствие карпорадиального и ахиллового рефлексов, разных модальностей чувствительности с дебютом заболевания с нижних конечностей. Клинический паттерн и электрофизиологические данные пациентов демонстрировали длиннозависимую, преимущественно сенсорную ПНП. Изменение моторной функции со снижением дистальной мышечной силы разгибателей стоп зафиксировано только в 5 (7%) случаях на фоне приёма доцетаксела и карбоплатина. По шкале NDS нейропатия развивалась ( $> 5$  баллов) у 52 (73%) пациентов, а по шкале NCI-CTCAE нейротоксичность 1-й и 2-й степени обнаружена у 62 (87,3%) пациентов.

По результатам электрофизиологического исследования ПД сенсорных нервов ниже нормативных значений выявлены у 46 (65%) пациентов при регистрации с поверхностного малоберцового нерва, у 29 (41%) –

Таблица 1. Схемы терапии

Схема	Количество пациентов (%)
CAPOX(XELOX) (оксалиплатин + капецитабин)	17 (23,6)
FLOT (оксалиплатин + доцетаксел + кальция фолинат + фторурацил)	6 (8,3)
FOLFOX (оксалиплатин + кальция фолинат + фторурацил)	11 (15,3)
Гемцитабин + цисплатин	1 (1,4)
Доксорубин + цисплатин/доксорубин + карбоплатин	1 (1,4)
Доцетаксел	1 (1,4)
Карбоплатин/цисплатин + доцетаксел	5 (7,1)
Карбоплатин/цисплатин + паклитаксел/этопозид	5 (7,1)
Карбоплатин + доцетаксел	3 (4,2)
Карбоплатин + паклитаксел	17 (23,6)
Карбоплатин/цисплатин + паклитаксел	3 (4,2)
Этопозид + цисплатин/доцетаксел/паклитаксел + карбоплатин/паклитаксел + этопозид/доцетаксел	1 (1,4)
Всего	71 (100)

с икроножного, у 21 (30%) – с лучевого. Показатели моторных волокон (дистальная латентность, амплитуда М-волны, скорость проведения), регистрируемые при исследовании малоберцового (*n. peroneus*) и большеберцового (*n. tibialis*) нервов, сохранялись выше нормы, поэтому при дальнейшем анализе данные параметры не использовали.

Таблица 2. Результаты электрофизиологического исследования

Исследуемый нерв	Параметр	М ± SD (95% ДИ)/Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Норма
Глубокий малоберцовый нерв (мышца — короткий разгибатель пальцев стопы)	Дистальная латентность, мс	3,67 [3,37; 4,09]	≤ 6,5
	Амплитуда дистальной моторной волны, мВ	3,41 ± 1,58 (3,03–3,78)	≥ 2,0
	Скорость проведения по моторным волокнам, м/с	44,65 [42,75; 46,23]	≥ 44
Большеберцовый нерв (мышца, отводящая большой палец стопы)	Дистальная латентность, мс	3,49 ± 0,63 (3,34–3,64)	≤ 5,8
	Амплитуда дистальной моторной волны, мВ	9,07 ± 3,77 (8,17–9,96)	≥ 4,0
	Скорость проведения по моторным волокнам, м/с	45,31 ± 3,98 (44,37–46,25)	≥ 44
Поверхностный малоберцовый нерв	Минимальная латентность F-волны, мс	49,40 [46,25; 53,30]	≤ 56
	Амплитуда ПД, мкВ	3,00 [0,00; 7,15]	≥ 6
	Скорость проведения по сенсорным волокнам, м/с	43,50 [0,00; 47,23]	≥ 40
Икроножный нерв	Амплитуда ПД, мкВ	7,35 [3,67; 12,48]	≥ 6,0
	Скорость проведения по сенсорным волокнам, м/с	46,55 [44,40; 48,42]	≥ 40
Поверхностная ветвь лучевого нерва	Амплитуда ПД, мкВ	19,87 ± 8,39 [17,89–21,86]	≥ 15
	Скорость проведения по сенсорным волокнам, м/с	55,00 [52,95; 57,65]	≥ 50
SRAR		0,43 ± 0,31 (0,36–0,50)	≥ 0,21 (0,4)

За пределы нормы выходил лишь показатель амплитуды ПД поверхностного малоберцового нерва – 3,0 мкВ (табл. 2). SRAR 0,43 ± 0,31 был выше опубликованных ранее нормативных параметров [12–14]. По данным электромиографии, изменений, свидетельствующих о демиелинизации согласно критериям EFNS/PNS 2021, не обнаружено [15].

При анализе взаимосвязи электрофизиологических данных и наличия ХИПН и степени её выраженности по шкале NDS выявили значимые изменения для всех показателей ( $p < 0,05$ ), более выраженные для поверхностного малоберцового, икроножного нервов и SRAR ( $p < 0,001$ ; табл. 3). Полученные данные подтверждают, что чем меньше значения рассматриваемых электрофизиологических параметров, тем более выражена степень ХИПН.

Для оценки специфичности и чувствительности параметров ПД сенсорных нервов при ХИПН использовали ROC-анализ. Все модели были статистически значимыми и соответствовали допустимой площади и 95% ДИ, но различались по чувствительности и специфичности (табл. 4). Наиболее чувствительными и специфичными для оценки развития ХИПН были амплитуда ПД икроножного нерва и SRAR (рис. 1), менее специфичными – амплитуда ПД поверхностного малоберцового и лучевого нервов.

## Обсуждение

В данном исследовании проведён анализ нейрофизиологических параметров у пациентов с ЗНО после химиотерапии с оценкой их взаимосвязи с клинической картиной с целью выявить электрофизиологические маркеры, которые легко воспроизводимы для каждого нейрофизиолога. Пациенты с известными факторами риска развития ХИПН [16–18] были целенаправленно исключены из исследования.

Таблица 3. Анализ зависимости индекса SRAR и амплитуды ПД сенсорного нерва от степени ХИПН по шкале NDS

Параметр	Степень нейропатии NDS	M ± SD (95% ДИ)/Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	p
SRAR	Норма	0,65 ± 0,36 (0,48–0,83)	< 0,001
	Умеренная	0,38 ± 0,25 (0,30–0,46)	
	Выраженная	0,23 ± 0,18 (0,11–0,35)	
Амплитуда ПД икроножного нерва, мкВ	Норма	14,59 ± 6,63 (11,40–17,79)	< 0,001
	Умеренная	7,22 ± 5,08 (5,62–8,82)	
	Выраженная	3,58 ± 3,02 (1,55–5,61)	
Амплитуда ПД поверхностной ветви лучевого нерва, мкВ	Норма	24,15 [20,23; 27,38]	0,004
	Умеренная	20,05 [12,20; 24,90]	
	Выраженная	13,90 [9,12; 16,92]	
Амплитуда ПД поверхностного малоберцового нерва, мкВ	Норма	7,10 [4,35; 10,00]	< 0,001
	Умеренная	2,30 [0,00; 6,45]	
	Выраженная	0,00 [0,00; 3,22]	

Примечание. Степень выраженности по шкале NDS: норма — 0–4 балла, умеренная — 5–13 баллов, выраженная — 14–28 баллов.

Таблица 4. ROC-анализ амплитуд ПД сенсорных нервов и индекса SRAR

Параметр	AUC	95% ДИ	Cut-off, мкВ	Чувствительность	Специфичность
ПД					
малоберцового нерва	0,764 ± 0,070	0,628–0,901	4,30	78,9	67,3
икроножного нерва	0,835 ± 0,061	0,715–0,955	11,65	73,7	84,6
лучевого нерва	0,705 ± 0,074	0,560–0,851	19,20	84,2	55,8
SRAR	0,778 ± 0,068	0,644–0,911	0,49	73,7	75,0

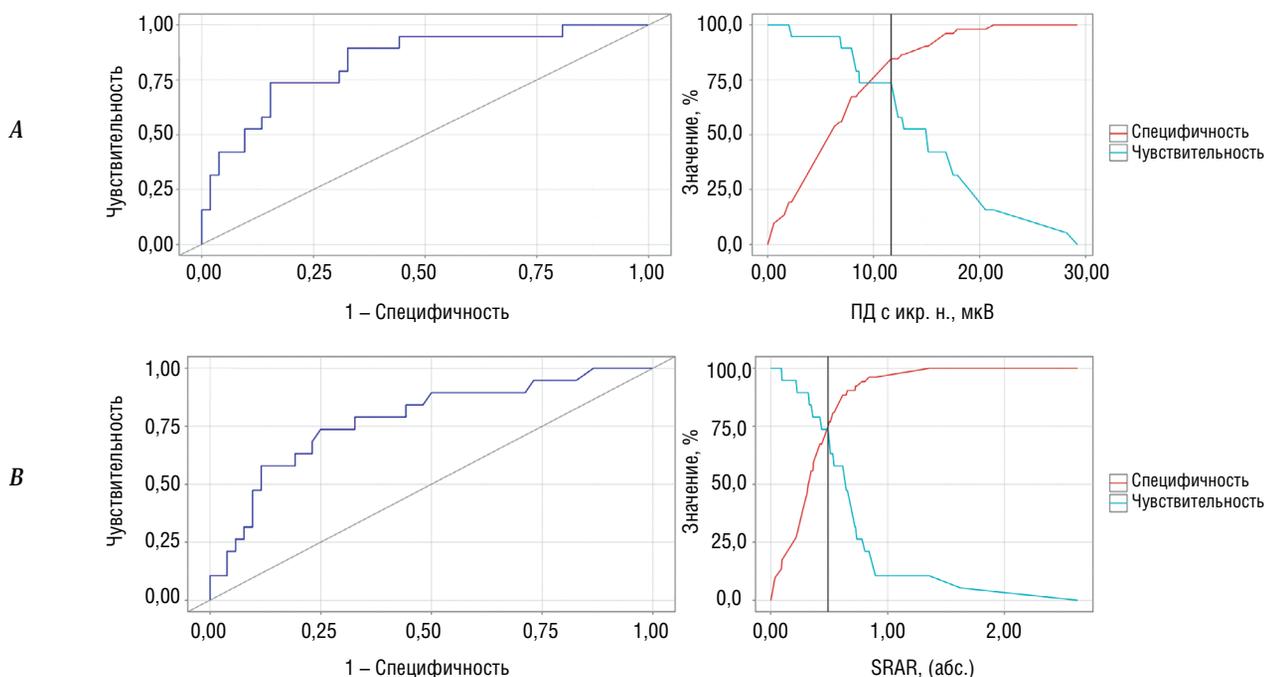


Рис. 1. ROC-кривая, чувствительность и специфичность модели, характеризующая зависимость вероятности развития ХИПН от ПД икроножного нерва (А) и SRAR (В).

Вошедшие в исследование пациенты с солидными ЗНО в основном получали препараты платины и таксаны, а развитие ХИПН мы наблюдали в 73% случаев, хотя жалобы присутствовали у всех пациентов. Следовательно, делать вывод о наличии ХИПН по субъективной оценке пациента нельзя, что было ранее озвучено в исследованиях [19, 20].

На основании клинических данных и результатов электрофизиологических исследований установлено, что у пациентов преобладала сенсорная аксональная длиннозависимая ПНП, признаков миелинопатии не обнаружено. Полученные результаты согласуются с итогами ранее проведенных исследований [21–24]. Согласно большинству данных литературы, ХИПН является зависимой от длины аксональной невропатией, поэтому снижение амплитуды ПД икроножного нерва будет наблюдаться раньше, чем амплитуды поверхностного лучевого нерва, следовательно, изменение индекса SRAR может быть характерным для ранней стадии нейропатии. Однако в проспективном исследовании В. Муфти и соавт. при ХИПН, индуцированной препаратами платины и таксанов, кроме поражения аксонов, были зарегистрированы признаки снижения скорости проведения по моторным волокнам [25]. При этом в представленных данных отмечено снижение скорости проведения менее 25% от нижней границы нормативных значений, что при типичном аксональном паттерне может объясняться быстрой потерей крупных миелинизированных волокон и, следовательно, не должно рассматриваться как первичная демиелинизация [3]. Таким образом, важно учитывать, что аксональные изменения могут влиять на скорость проведения, без достоверных признаков демиелинизации.

Полученные нами средние значения SRAR приближались к опубликованным ранее данным 1997 г., где SRAR был равен 0,4 [13], но отличались от результатов исследований 2005 г. (0,21) [11, 12]. При проведении ROC-анализа и определении точки cut-off с поправкой на индекс Юдена для SRAR получили значение 0,49, превышение которого считалось проявлением ХИПН, что также ближе к результату, полученному в исследовании 1997 г. [13], нежели в 2005 г. [11, 12]. Скорее всего, это было связано с дизайном исследований и выборкой пациентов. В работе 1997 г. SRAR рассчитывали у пациентов с

развитием ПНП, а в 2005 г. — на здоровой популяции. В проведенных ранее исследованиях SRAR не зависел от возраста [11–13]. Однако в исследовании на индийской популяции 2020 г. [26] на 146 пациентах были получены другие нормативные значения, где было показано влияние возраста на индекс. Таким образом, в литературе нет единого мнения о нормативных значениях SRAR и влиянии на него возраста, что, безусловно, требует дальнейшего изучения и может являться ограничением нашего исследования.

При оценке чувствительности и специфичности электрофизиологических маркеров при развитии ХИПН, по нашим данным, все модели были значимыми. Наиболее высокой чувствительностью и специфичностью обладали SRAR (73,7 и 75,0% соответственно) и ПД икроножного нерва (73,7 и 84,6%), то есть чувствительность данных показателей была равной, а специфичность была на 9,6% выше у икроножного нерва. Для ПД лучевого и поверхностного малоберцового нерва специфичность оказалась ниже 70%, хотя чувствительность была высокой. Наши данные не совсем согласуются с единственным исследованием у пациентов с ЗНО, по результатам которого чувствительность SRAR составляла 56% и специфичность — 77%, а амплитуды ПД — 64 и 70% соответственно [27]. В результате сделан вывод о том, что SRAR не является наиболее чувствительным и специфичным по сравнению с амплитудой ПД икроножного нерва, хотя специфичность у него была выше на 7%. Мы предполагаем, что это может быть связано с тем, что в исследование вошли пациенты без учёта анамнестических данных, способствующих развитию ПНП.

## Заключение

Клиническая оценка развития ХИПН ограничена субъективностью получаемых данных от самого пациента и не согласуется с результатами неврологического осмотра. Электромиографические маркеры (SRAR и амплитуды ПД икроножного нерва) могут быть использованы для объективной оценки развития ХИПН, способствуя раннему выявлению нейропатии толстых волокон у больных с ЗНО, что позволит корректировать терапевтическую стратегию и улучшать качество жизни пациентов данной категории. Влияние возраста пациентов на SRAR требует дальнейших исследований на более крупной выборке пациентов.

## Список источников | References

1. Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461–2470. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.020
2. Fuglsang-Frederiksen A, Pughdahl K. Current status on electrodiagnostic standards and guidelines in neuromuscular disorders. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(3):440–455. doi: 10.1016/j.clinph.2010.06.025
3. Novello BJ, Pobre T. *Electrodiagnostic evaluation of peripheral neuropathy*. Treasure Island; 2025.
4. Griffith KA, Dorsey SG, Renn CL, et al. Correspondence between neurophysiological and clinical measurements of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: secondary analysis of data from the CI-PERINOMs study. *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19(2):127–135. doi: 10.1111/jns5.12064
5. Cho KH, Han EY, Shin JC, et al. Comparison of clinical symptoms and neurophysiological findings in patients with chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Front Neurol*. 2022;13:838302. doi: 10.3389/fneur.2022.838302
6. Wang M, Bandla A, Sundar R, Molassiotis A. The phenotype and value of nerve conduction studies in measuring chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a secondary analysis of pooled data. *Eur J Oncol Nurs*. 2022; 60:102196. doi: 10.1016/j.ejon.2022.102196
7. Супонева Н.А., Арестова А.С., Мельник Е.А. и др. Валидация шкалы суммарной оценки мышечной силы (MRC sum score) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни*. 2023;13(1):68–74.

- Suponeva NA, Arestova AS, Melnik EA, et al. Validation of the Medical Research Council sum score (MRCss) for use in Russian-speaking patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscular Diseases*. 2023;13(1):68–74. doi: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74
8. Mooi CS, Lee KW, Yusof Khan AHK, et al. Using biothesiometer, Neuropathy Symptom Score, and Neuropathy Disability Score for the early detection of peripheral neuropathy: a cross-sectional study. *Qatar Med J*. 2024;2024(3):24. doi: 10.5339/qmj.2024.24
9. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112(1):90–92. doi: 10.1016/j.ad.2019.05.009
10. Stålberg E, Van Dijk H, Falck B, et al. Standards for quantification of EMG and neurography. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(9):1688–1729. doi: 10.1016/j.clinph.2019.05.008
11. Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrodiagnostic-ultrasound correlations, Fourth Edition. *J Clin Neurophysiol*. 2021;38(4):e19. doi: 10.1097/WNP.0000000000000842
12. Esper GJ, Nardin RA, Benatar M, et al. Sural and radial sensory responses in healthy adults: diagnostic implications for polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2005;31(5):628–632. doi: 10.1002/mus.20313
13. Overbeek BUH, Van Alfen N, Bor JA, Zwarts MJ. Sural/radial nerve amplitude ratio: reference values in healthy subjects. *Muscle Nerve*. 2005;32(5):613–618. doi: 10.1002/mus.20421
14. Rutkove SB, Kothari MJ, Raynor EM, et al. Sural/radial amplitude ratio in the diagnosis of mild axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 1997;20(10):1236–1241. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(199710)20:10<1236::aid-mus5>3.0.co;2-d
15. Van Den Bergh PYK, Van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint Task Force – Second revision. *J Peripher Nerv Syst*. 2021;26(3):242–268. doi: 10.1111/jns.12455
16. Ghoreishi Z, Keshavarz S, Asghari Jafarabadi M, et al. Risk factors for paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1):958. doi: 10.1186/s12885-018-4869-5
17. Jordan B, Jahn F, Sauer S, Jordan K. Prevention and management of chemotherapy-induced polyneuropathy. *Breast Care (Basel)*. 2019;14(2):79–84. doi: 10.1159/000499599
18. Timmins HC, Mizrahi D, Li T, et al. Metabolic and lifestyle risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in taxane and platinum-treated patients: a systematic review. *J Cancer Surviv*. 2023;17(1):222–236. doi: 10.1007/s11764-021-00988-x
19. Morton RF, Sloan JA, Grothey A, et al. A comparison of simple single-item measures and the common toxicity criteria in detecting the onset of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with colorectal cancer. *JCO*. 2005;23(16):8087. doi: 10.1200/jco.2005.23.16\_suppl.8087
20. Park SB, Kwok JB, Asher R, et al. Clinical and genetic predictors of paclitaxel neurotoxicity based on patient- versus clinician-reported incidence and severity of neurotoxicity in the ICON7 trial. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2733–2740. doi: 10.1093/annonc/mdx491
21. Burakgazi AZ, Messersmith W, Vaidya D, et al. Longitudinal assessment of oxaliplatin-induced neuropathy. *Neurology*. 2011;77(10):980–986. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822cfc59
22. Molassiotis A, Cheng HL, Lopez V, et al. Are we mis-estimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy. *BMC Cancer*. 2019;19(1):132. doi: 10.1186/s12885-019-5302-4
23. Холодова Н.Б., Понкратова Ю.А., Синкин М.В. Клинические и электрофизиологические особенности постхимиотерапевтической полинейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(9):59–66. Kholodova NB, Ponkratova YuA, Sinkin MV. Clinical and electromyography characteristics of chemotherapy-induced polyneuropathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(9):59–66. doi: 10.17116/jnevro20171179159-66
24. Kim SH, Kim W, Kim JH, et al. A Prospective study of chronic oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colon cancer: long-term outcomes and predictors of severe oxaliplatin-induced neuropathy. *J Clin Neurol*. 2018;14(1):81–89. doi: 10.3988/jcn.2018.14.1.81
25. Myftiu B, Hundozi Z, Sermahaj F, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN) in patients receiving 4–6 cycles of platinum-based and taxane-based chemotherapy: a prospective, single-center study from Kosovo. *Med Sci Monit*. 2022;28: e937856. doi: 10.12659/MSM.937856
26. Mansukhani K, Dhonde M, Sreenivasan A, et al. Sural radial amplitude ratio: a study in healthy Indian subjects. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;23(3):255–260. doi: 10.4103/aian.AIAN\_321\_20
27. Guo Y, Palmer JL, Brown XS, Fu JB. Sural and radial sensory responses in patients with sensory polyneuropathy. *Clin Med Rev Case Rep*. 2015;2(3):049. doi: 10.23937/2378-3656/1410049

## Информация об авторах

Тихонова Ольга Алексеевна – врач-невролог, ассистент каф. психиатрии и нейронаук Балтийского федерального университета им. И. Канта, Калининград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1796-0193>  
Дружинина Евгения Сергеевна – канд. мед. наук, доцент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1004-992X>  
Дружинин Дмитрий Сергеевич – д-р мед. наук, доцент каф. нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Ярославского государственного медицинского университета, Ярославль, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>

**Вклад авторов:** Тихонова О.А. – проведение научного исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи; Дружинина Е.С. – анализ и интерпретация нейрофизиологических и клинических проявлений, написание текста статьи; Дружинин Д.С. – разработка концепции и дизайна статьи, обоснование и окончательное утверждение рукописи для публикации.

## Information about the authors

Olga A. Tikhonova – neurologist, assistant, Department of psychiatry and neurosciences, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1796-0193>  
Evgeniia S. Druzhinina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics named after academician L.O. Badalyan, Faculty of pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1004-992X>  
Dmitry S. Druzhinin – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of nervous diseases with medical genetics and neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>

**Authors' contribution:** Tikhonova O.A. – conducting scientific research, analyzing and interpreting data, writing the text of the article; Druzhinina E.S. – analysis and interpretation of neurophysiological and clinical manifestations, writing the text of the article; Druzhinin D.S. – conceptualization and design of the article, justification and final approval of the manuscript for publication.



# Сравнительный анализ нейрогенеза и церебрального ангиогенеза в нейрогенной нише гиппокампа у животных с двумя моделями экспериментальной болезни Альцгеймера

А.С. Аверчук, М.В. Кукла, Н.А. Розанова, А.В. Ставровская, А.Б. Салмина

Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Механизмы развития болезни Альцгеймера (БА) изучают с использованием разнообразных моделей на животных. Понимание особенностей патогенеза повреждения мозга у животных с разными моделями нейродегенерации и выявление общих закономерностей, присущих всем релевантным моделям, важно для корректной интерпретации полученных данных, разработки новых моделей и способов профилактики и терапии.

**Цель исследования** – оценить изменения нейрогенеза и ремоделирования микрососудов в субгранулярной зоне (СГЗ) гиппокампа головного мозга мышей с двумя моделями БА.

**Материалы и методы.** Для исследования были использованы две модели БА *in vivo*: 1) животные с интрагиппокампальным введением фрагмента  $\beta$ -амилоидного белка  $A\beta_{25-35}$ ; 2) животные линии 5xFAD. Когнитивные функции оценивали с помощью теста условной реакции пассивного избегания. На 7-е и 28-е сутки после обучения выполняли оценку ветвления и плотности сосудистой сети в гиппокампе с помощью Evans Blue с последующим программным анализом скелетированных изображений, анализ пролиферативной активности нейрональных клеток, эндотелиальных клеток и их субпопуляционного состава – с помощью теста с BrdU и мультипараметрического иммуноокрашивания тонких срезов мозга.

**Результаты.** Животные после интрагиппокампального введения  $A\beta_{25-35}$  демонстрировали усиленный нейрогенез и неоангиогенез в течение 28 сут после обучения, в отличие от животных с 5xFAD, у которых пролиферация клеток нейрональной природы в СГЗ носила замедленный и менее выраженный характер на фоне транзиторного увеличения количества пролиферирующих клеток эндотелия. У животных с разными моделями БА изменения количества tip- и stalk-клеток в СГЗ гиппокампа были разнонаправленными, что свидетельствует о несовершенном неоангиогенезе, подтверждаемом снижением ветвления и плотности сосудистой сети в СГЗ животных с обеими моделями БА.

**Заключение.** Формирование когнитивного дефицита на фоне различных по механизмам развития опыт-индуцированного нейрогенеза и церебрального ангиогенеза в нейрогенной нише гиппокампа у животных с моделями БА, характерными для спорадических и семейных вариантов, демонстрирует необходимость в разработке принципиально разных подходов к патогенетической терапии непродуктивно-го ангиогенеза и aberrантной пластичности мозга при разных вариантах развития нейродегенерации альцгеймеровского типа.

**Ключевые слова:** модели болезни Альцгеймера; нейропластичность; нейрогенез; нейрогенная ниша; гиппокамп; ангиогенез

**Этическое утверждение.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Российского центра неврологии и нейронаук (протокол № 5-3/22 от 01.06.2022).

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 22-15-00126, <https://rscf.ru/project/22-15-00126/>

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

**Адрес для корреспонденции:** 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5, стр. 2. Институт мозга Российского центра неврологии и нейронаук. E-mail: [antonaverchuk@yandex.ru](mailto:antonaverchuk@yandex.ru). Аверчук А.С.

**Для цитирования:** Аверчук А.С., Кукла М.В., Розанова Н.А., Ставровская А.В., Салмина А.Б. Сравнительный анализ нейрогенеза и церебрального ангиогенеза в нейрогенной нише гиппокампа у животных с двумя моделями экспериментальной болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(2):41–51.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1227>

EDN: <https://elibrary.ru/IAUIYW>

Поступила 05.11.2024 / Принята в печать 10.12.2024 / Опубликовано 30.06.2025

# Comparative Analysis of Neurogenesis and Cerebral Angiogenesis in the Hippocampal Neurogenic Niche in Animals with Two Experimental Models of Alzheimer's Disease

Anton S. Averchuk, Maria V. Kukla, Natalia A. Rozanova, Alla V. Stavrovskaya, Alla B. Salmina

*Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia*

## Abstract

**Introduction.** Various animal models are employed to uncover the mechanisms of Alzheimer's disease (AD) pathogenesis. Understanding brain damage pathogenesis in animal models of neurodegenerative diseases and identifying common patterns inherent to all relevant models is essential for adequate interpretation of findings, development of new models, as well as prevention and therapy strategies.

**The study** aimed to assess neurogenesis and remodeling of the microvasculature in the subgranular zone (SGZ) of the hippocampal dentate gyrus in mice with two AD models.

**Materials and methods.** The study employed two *in vivo* Alzheimer's disease models: 1) animals with intrahippocampal administration of amyloid- $\beta$  protein fragment  $A\beta_{25-35}$ ; 2) 5xFAD transgenic mice. Cognitive functions were evaluated using a passive avoidance test. On days 7 and 28 post-training, we assessed vascular network branching and density in the hippocampus using Evans Blue with subsequent software-based analysis of skeletonized images, analyzed proliferative activity of neuronal and endothelial cells, and their subpopulation composition using BrdU assay and multiparameter immunostaining of brain thin sections.

**Results.** Animals following intrahippocampal  $A\beta_{25-35}$  administration demonstrated enhanced neurogenesis and neoangiogenesis over 28 days post-training, unlike 5xFAD mice which showed delayed and less pronounced proliferation of neuronal cells in the SGZ alongside transient increases in proliferating endothelial cells. Both AD models exhibited divergent changes in tip and stalk cell counts within the hippocampal SGZ, indicating non-productive neoangiogenesis confirmed by reduced vascular branching and density in the SGZ of animals from both models.

**Conclusion.** Cognitive deficits associated with experience-induced neurogenesis and cerebral angiogenesis mechanisms in the hippocampal neurogenic niche differ between AD models representing sporadic and familial variants, highlighting the need for fundamentally different approaches to pathogenetic therapy targeting non-productive angiogenesis and aberrant brain plasticity in various Alzheimer's type neurodegeneration scenarios.

**Keywords:** Alzheimer's disease models; neuroplasticity; neurogenesis; neurogenic niche; hippocampus; angiogenesis

**Ethics approval.** The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Russian Center of Neurology and Neurosciences (Protocol No. 5-3/22, 1 June 2022).

**Source of funding.** The research was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 22-25-00126, <https://rscf.ru/project/22-15-00126/>).

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

**For correspondence:** 5, per. Obukha, Moscow, 105064, Russia. Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences. E-mail: [antonaverchuk@yandex.ru](mailto:antonaverchuk@yandex.ru). Anton S. Averchuk.

**For citation:** Averchuk A.S., Kukla M.V., Rozanova N.A., Stavrovskaya A.V., Salmina A.B. Comparative analysis of neurogenesis and cerebral angiogenesis in the hippocampal neurogenic niche in animals with two experimental models of Alzheimer's disease *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(2):41–51.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1227>

EDN: <https://elibrary.ru/IAUIYW>

Received 05.11.2024 / Accepted 10.12.2024 / Published 30.06.2025

## Введение

Способность головного мозга реагировать на внутренние или внешние раздражители путём реорганизации своей структуры, функций и связей характеризуется его пластичностью [1]. Этот феномен играет ключевую роль в формировании и сохранении нейронных схем и когнитивных функций. В то время как нормальная нейропластичность важна для функционирования мозга, её нарушения являются основой для развития ней-

родегенеративных заболеваний. Болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется ускоренным старением мозга, aberrантной пластичностью, что ассоциировано с постепенной дегенерацией нейронов и формированием амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков в головном мозге. Несмотря на огромные исследовательские усилия, патогенез БА по-прежнему не изучен, а несколько ключевых теорий возникновения этого заболевания – амилоидная, кальциевая и пр. – конкурируют друг с другом [2].

Изучение механизмов развития БА в последние несколько десятилетий осуществляется с использованием разнообразных моделей на животных: с введением нейротоксических агентов (колхицин, скополамин, атропин, соли алюминия) или олигомеров  $\beta$ -амилоида в ткань мозга; на трансгенных животных, несущих мутации в 3 или 5 генах, кодирующих белки, связанные с развитием нейродегенерации альцгеймеровского типа (белок-предшественник амилоида, пресенилин, тау-белок), а также животных, имеющих индуцированные дисметаболические нарушения, характерные для БА (инсулинорезистентность, митохондриальная дисфункция) [3].

Каждая из этих моделей имеет свои достоинства и ограничения, что определяет разную степень их пригодности к проведению доклинических и трансляционных исследований, в том числе при разработке методов фармакотерапии [4]. Это ставит исследователей перед вопросом применимости той или иной модели для оценки ключевых механизмов нейродегенерации и сопоставимости полученных результатов [5].

Например, у мышей линии 5xFAD значительная гибель нейронов развивается в возрасте 9–12 мес, а аккумуляция  $\beta$ -амилоида в ткани мозга и нейровоспаление регистрируются уже в возрасте 1,5–2,0 мес [6], тогда как введение в ткань мозга (желудочки, гиппокамп) различных вариантов  $\beta$ -амилоида (1–40, 1–42, 25–35) приводит к достаточно быстрому (в течение 3 дней) развитию нейровоспаления, повреждению микрососудов и формированию когнитивного дефицита, что особенно ярко проявляется при введении  $\beta$ -амилоида старым животным [7].

Подавление процессов нейрогенеза в нейрогенных нишах у животных с *triple model* (3xTg) наблюдается на ранних этапах постнатального онтогенеза (1–2 мес после рождения) и до формирования когнитивной дисфункции [7], у животных линии 5xFAD, характеризующихся нарастающим распространением в ткани мозга (начиная с *subiculum* и далее в гиппокамп и кору) признаков дистрофии нейритов, глиоза и аккумуляции  $\beta$ -амилоида [8], подавление нейрогенеза очевидно к 2 мес постнатального развития, а у некоторых трансгенных животных с другими моделями БА регистрируется парадоксальная интенсификация нейрогенеза на 2–3-м месяцах постнатального онтогенеза [9]. Как мы показали ранее, у животных с интрагиппокампальным введением  $\beta$ -амилоида уже на 9-е сутки регистрируется увеличение экспрессии *Prx6* и *Nestin* в субгранулярной зоне гиппокампа [10], а последующее снижение эффективности нейрогенеза носит длительный характер [11] и сопровождается прогрессированием локального нейровоспаления [12].

В этом контексте изучение механизмов aberrантной пластичности при БА должно основываться на понимании особенностей реализации патогенетических механизмов повреждения мозга у животных с разными моделями нейродегенерации, но выявление общих закономерностей, присущих всем (или большинству) релевантным моделям, особенно важно для корректной интерпретации полученных данных.

Нейрогенные ниши головного мозга, в частности субгранулярная зона (СГЗ) гиппокампа, являются интересным и информативным объектом для изучения нейропластичности, в том числе при прогрессирующей нейродегенерации. Во-первых, изменения нейрогенеза в гиппокампе напрямую связаны с когнитивными функциями, например, за счёт механизмов регуляции количества энграм-клеток или регуляции баланса «возбуждение/торможение» в гиппокампе [13]. Во-вторых, изменения нейрогенеза в гиппокампе отчётливо регистрируются при обучении и запоминании [14]. В-третьих, именно гиппокамп является одной из наиболее поражённых областей мозга при БА [15]. В-четвёртых, долгосрочные механизмы пластичности, определяемые эффективностью нейрогенеза, должны подкрепляться в гиппокампе изменениями локальной микроциркуляции и ремоделированием микрососудистого русла, например, за счёт механизмов неангиогенеза и регрессии микрососудов [16]. В частности, в СГЗ гиппокампа, в отличие от субвентрикулярной зоны (СВЗ) гиппокампа, ангиогенная активность *a priori* высока, причём группы пролиферирующих клеток эндотелия находятся в непосредственном контакте с нейральными стволовыми клетками и высоко чувствительны к действию регуляторных молекул локального микроокружения [16]. Таким образом, в дополнение к механизмам нейрогенеза, характеризующим долговременные механизмы опыт-индуцированной пластичности [17], оценка ремоделирования микрокапиллярного русла в этой нейрогенной нише может быть информативной для анализа пластического потенциала мозга в норме и при нейродегенерации.

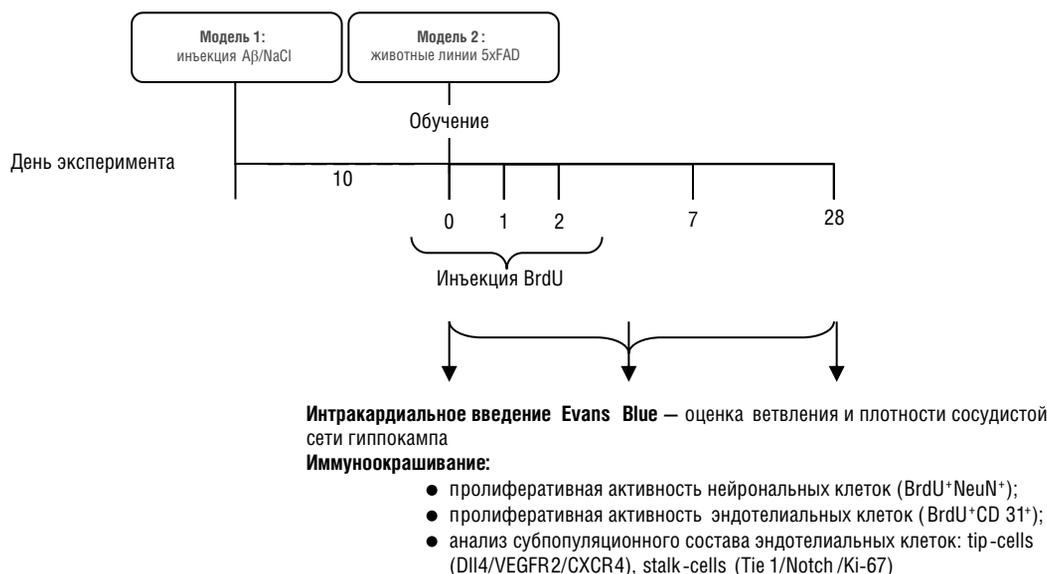
**Целью** нашего исследования стала сравнительная оценка изменений нейрогенеза и ремоделирования микрососудов в СГЗ гиппокампа мышей с двумя экспериментальными моделями БА: интрагиппокампальное введение  $\beta$ -амилоида и трансгенные животные линии 5xFAD.

## Материалы и методы

Дизайн исследований представлен на рис. 1.

Нами были использованы две модели БА *in vivo*.

Первая модель – животные с интрагиппокампальным введением фрагмента  $\beta$ -амилоидного белка  $A\beta_{25-35}$ . Мышам-самцам C57BL/6 в возрасте 6 мес и массой 30–35 г ( $n = 39$ ) была проведена стереотаксическая операция. Для анестезии использовали Золетил-100 («Virbac Sante Animale») и Ксила («Interchemie Werken “de Adelaar” BV»). Стандартный раствор Золетила-100 (500 мг в 5 мл) с физиологическим раствором в соотношении 1 : 4 вводили внутримышечно из расчёта 1,5 мг активного вещества на 25 г веса мыши. Ксила также разводили физиологическим раствором в соотношении 1 : 2 и вводили внутримышечно из расчёта 0,6 мг на 25 г веса мыши. Животным, находящимся под наркозом, с 2 сторон просверливали отверстия в черепе с помощью манипулятора («Stoelting») в соответствии с координатами «Mouse Brain Atlas» (AP – 2.0; ML – 1.9; DV – 1.3). Затем в область CA1 гиппокампа вводили 2 мкл 1 мм раствора олигомеризованного  $A\beta_{25-35}$  («Sigma-Aldrich Co.») в 0,9% растворе NaCl. Раствор  $A\beta_{25-35}$  готовили в соответствии с инструкциями произ-



**Рис. 1.** Общая схема дизайна экспериментов *in vivo* с использованием двух моделей БА.

Модель 1 – животные с интрагиппокампальным введением Аβ<sub>25–35</sub> (контроль – ложнооперированные животные с введением 0,9% раствора NaCl); модель 2 – животные линии 5xFAD (контроль – интактные мыши линии C57BL/6).

водителя: Аβ<sub>25–35</sub> растворяли в 1 мл 0,9% раствора NaCl и инкубировали при 37°C в течение 4 дней). Животным контрольной группы – ложнооперированным (ЛО; 6 мес; n = 34) – вводили 0,9% раствор NaCl в том же объёме по соответствующим координатам.

В качестве второй экспериментальной модели БА *in vivo* использовали 6-месячных лабораторных мышей-самцов линии 5xFAD, B6SLJ-Tg(APP<sub>SWFLON</sub>,PSEN1M146LL286V)67 99Vas (n = 21). Контрольная группа – интактные мыши-самцы C57BL/6 (6 мес; n = 21).

Все эксперименты проводили в соответствии с принципами гуманного обращения с животными и Директивой ЕС 2010/63/EU об экспериментах на животных. Животных содержали в клетках (не более 6 особей в клетке) с неограниченным доступом к пище и воде, 12-часовым ежедневным освещением. Исследования выполнены в соответствии с разрешением Локального этического комитета Российского центра неврологии и нейронаук (протокол № 5-3/22 от 01.06.2022).

**Тест «Условно-рефлекторное пассивное избегание» (УРПИ).** Когнитивные нарушения оценивали с помощью теста УРПИ в соответствии со стандартным протоколом на 1-й день после действия неизбежного аверсивного стимула (электрический ток 0,2 мА, 3 с через металлическую решетку пола после входа в тёмный отсек), а также на 7-й и 28-й дни после тренировки. Учитывали время, которое потребовалось мышам, чтобы переместиться из освещённого отсека камеры в тёмный отсек.

**Оценка пролиферации клеток нейрональной и эндотелиальной природы в нейрогенной нише гиппокампа.** Животным внутривентрикулярно вводили раствор BrdU (50 мг/кг массы тела) через 1 ч после обучающего стимула – аверсивного раздражителя, затем выполняли по 1 инъекции

BrdU каждые 24 ч в течение 2 дней [18].

**Иммуноокрашивание.** В разные временные точки (7-е и 28-е сутки после обучения в тесте УРПИ) по 8 животных из каждой изучаемой группы умерщвляли методом смещения шейных позвонков. Мозг животного фиксировали в 4% параформальдегиде («Wuhan Servicebio Co., Ltd»), а затем готовили криосрезы толщиной 10 мкм с использованием криотома «FS800A» («RWD»). Сагиттальные срезы предварительно промывали в фосфатно-солевом растворе («Росмедбио») в течение 10 мин, а затем в течение 60 мин в 0,1% растворе Triton X-100 («Calbiochem Biochemicals») с добавлением 5% бычьего сывороточного альбумина («BioFroxx») для блокирования неспецифического связывания и окрашивали антителами. Антитела были подобраны в соответствии с видовой специфичностью и применялись в соответствии с протоколами, рекомендованными производителем: первичные антитела – anti-BrdU (Host-Mouse, 1 : 100, A1482, «ABClonal»); первично-меченые кроличьи антитела – anti-NeuN (1 : 100, FNab05669, «FineTest»); anti-CXCR4 (1 : 250, AF5279-F555, «Affinity»); anti-DLL4 (1 : 250, DF13221-F250, «Affinity»); anti-VEGFR2 (1 : 250, AF6281-F488, «Affinity»); anti-CD31 (1 : 250, AF6191-F555, «Affinity»); anti-TIE1 (1 : 250, AF4582-F555, «Affinity»); anti-Ki-67 (1 : 250, AF0198-F350, «Affinity»); anti-Notch (1 : 250, AF5307-F488, «Affinity»); вторичные антитела – anti-Rabbit (1 : 100, AS011, «ABClonal»); anti-Mouse (1 : 500, ab150116, Abcam, Великобритания). Срезы были покрыты защитными стёклами с использованием монтажной среды с эффектом сохранения флуоресценции «Fluoroshield Mounting with DAPI» («Sigma Aldrich»).

Для оценки пролиферации клеток в СГЗ с использованием BrdU готовили сагиттальные срезы головного мозга толщиной 26 мкм и учитывали количество BrdU<sup>+</sup>NeuN<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>- и BrdU<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup>DAPI<sup>+</sup>-клеток. При таком способе оценки показывает популяцию потомков пролиферирующих NSCs/

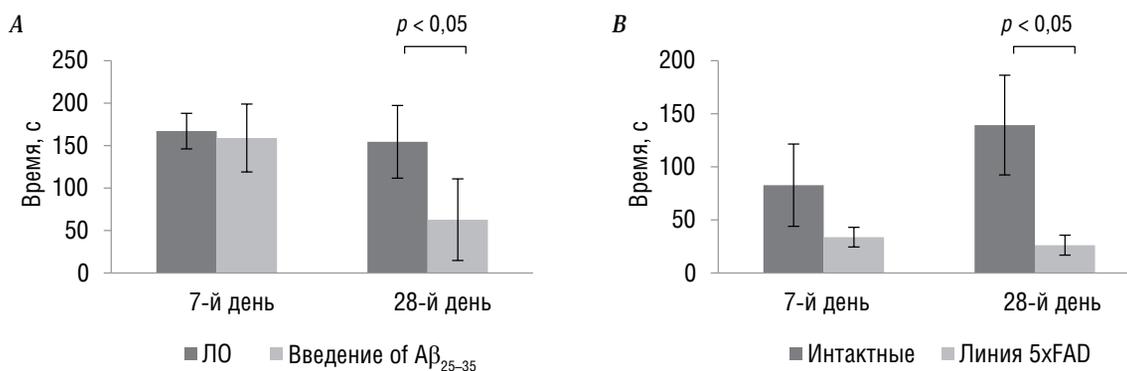


Рис. 2. Результаты нейроповеденческого тестирования в тесте УРПИ ЛО-животных и животных с интрагиппокампальным введением  $A\beta_{25-35}$  (А), интактных и трансгенных животных линии 5xFAD (В) на 7-й и 28-й дни после обучения.

NPCs или клеток эндотелия соответственно, активированных на 1-е сутки эксперимента (обучение) [18].

Цифровые изображения были получены с помощью системы визуализации EVOS M7000 («Thermo Fisher Scientific») и обработаны в программе «ImageJ» с использованием плагина для подсчёта флуоресцентных меток на микрофотографиях. Уровень экспрессии этих маркеров характеризовали количеством окрашенных клеток, нормализованным на 100 DAPI<sup>+</sup>-клеток в СГЗ.

*Оценка ветвления и плотности сосудистой сети в гиппокампе.* Через 1 ч после УРПИ (10-е сутки эксперимента) в соответствии со стандартным протоколом мышам внутрисердечно вводили 2% раствор Evans Blue (6 мкл/г массы тела) [19]. Через 5 мин животное подвергалось эвтаназии, у него извлекали головной мозг, в тонких срезах которого осуществляли анализ ангиогенеза. Для этого использовали микрофотографии, полученные при микроскопии срезов в программе «ImageJ»: фотографии переводили в бинарное изображение, очищали от фона («Threshold»), проводили скелетизацию изображения («Skeletonize»); для количественной оценки скелетированных изображений применяли «Analyze skeleton» (метод «Shortest branch») и плагин «Vessel Analysis» (вариант «Vascular Density»). Результаты выражали в абсолютных значениях для оценки количества узлов ветвления сосудов в зоне интереса, а для характеристики плотности сосудистой сети – в виде отношения длины сосуда на единицу площади.

*Статистический анализ.* Для статистической обработки данных использовали программу «Statistica v. 13.3» («Stat-Софт»). Заключение о нормальности распределения данных основано на критериях Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Результаты были обработаны с использованием U-критерия Манна–Уитни. Результаты считали значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

## Результаты

Механизмы пластичности мозга тесно сопряжены с такими процессами, как нейрогенез и церебральный ангиогенез, и характеризуются значимыми изменениями при

прогрессирующей нейродегенерации [19]. Пластичность, связанная с развитием головного мозга или приобретённый опытом, а также адаптивная пластичность, свойственная повреждённому головному мозгу, вероятно, могут по-разному влиять на процессы ангиогенеза и нейрогенеза [20]. Для оценки параметров нейрогенеза и ангиогенеза при опыт-индуцированной пластичности в обеих моделях БА нами был применён аверсивный неизбегаемый раздражитель в качестве обучающего стимула. Мы обнаружили, что животные с обеими моделями демонстрируют схожую динамику в развитии когнитивной дисфункции к 28-му дню после 1-го сеанса обучения (рис. 2), что соответствует полученным ранее результатам с использованием модели, индуцированной интрагиппокампальным введением  $\beta$ -амилоида [21]. В частности, наблюдается устойчивая тенденция к уменьшению времени перехода в тёмный отсек камеры в тесте УРПИ у мышей с введением  $A\beta_{25-35}$  на 92 с и на 113 с у мышей 5xFAD по сравнению с контрольными группами ( $p = 0,0449$ ).

Как мы предполагали ранее [21], развитие когнитивного дефицита к 28-м суткам после 1-й обучающей сессии может соответствовать изменению процессов гиппокампального нейрогенеза, так как полный цикл от рекрутинга нейральных стволовых клеток до формирования популяции молодых нейронов составляет у млекопитающих около 4 нед [22]. Поэтому далее мы оценили количество пролиферирующих клеток нейрональной природы, чьё вступление в митоз было инициировано во время 1-й обучающей сессии.

Мы обнаружили, что количество молодых BrdU<sup>+</sup>-нейронов у животных с интрагиппокампальным введением  $A\beta_{25-35}$  на 7-е сутки после применения аверсивного раздражителя было повышено (на 52% больше, чем в контрольной группе;  $p = 0,0449$ ) и ещё больше увеличилось к 28-му дню (рис. 3). В то же время количество BrdU<sup>+</sup>-клеток нейрональной природы у животных линии 5xFAD к 7-м суткам было существенно ниже, чем у животных обеих контрольных групп и животных с интрагиппокампальным введением  $\beta$ -амилоида и далее увеличивалось, но не достигало значений, характерных для животных с нейродегенерацией, индуцированной интрагиппокампальным введением  $\beta$ -амилоида (рис. 3). У трансгенных животных на 7-й день после когнитивного стимула признаки усиленного нейро-

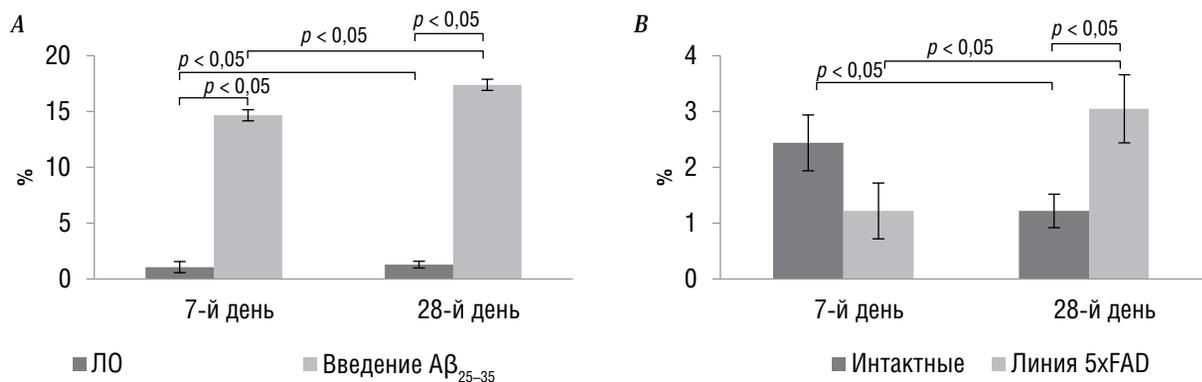


Рис. 3. Изменение количества BrdU<sup>+</sup>-нейронов (NeuN<sup>+</sup>) в СГЗ ЛО и животных с интрагиппокампальным введением Aβ<sub>25-35</sub> (A), интактных и трансгенных животных линии 5xFAD (B) на 7-й и 28-й дни после обучения. Данные нормализованы на 100 DAPI<sup>+</sup>-клеток и представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

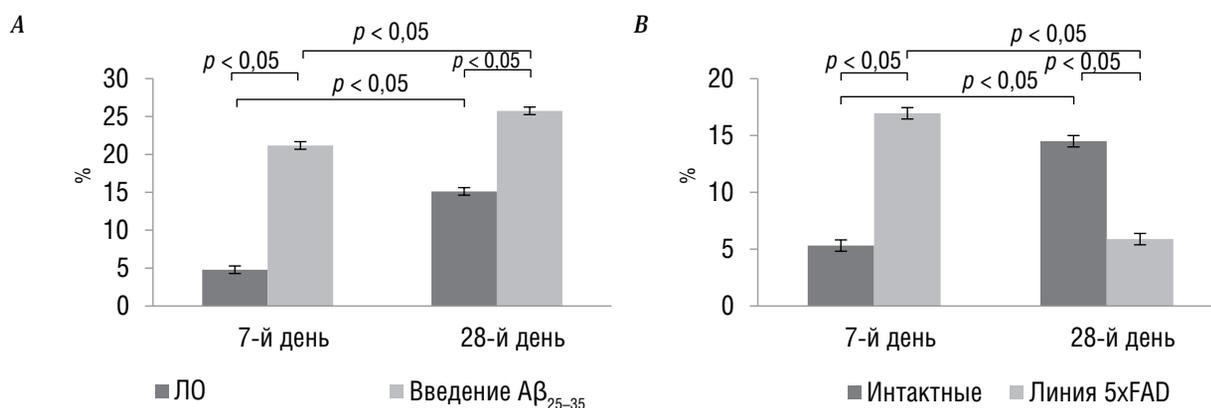


Рис. 4. Изменение количества эндотелиальных BrdU<sup>+</sup>-клеток (CD31<sup>+</sup>) в СГЗ животных с интрагиппокампальным введением Aβ<sub>25-35</sub> и ЛО (A), интактных и трансгенных животных линии 5xFAD (B) на 7-й и 28-й дни после обучения. Данные нормализованы на 100 DAPI<sup>+</sup>-клеток и представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

генеза в СГЗ (рис. 3) не были зафиксированы, а усиленная пролиферация клеток нейрональной природы наблюдалась только к 28-му дню (в 3,75 раза;  $p = 0,0450$ ), возможно, из-за несоответствия между запросом на нейрогенез и неспособностью реализовать механизмы пластичности.

В целом, после обучения животные после интрагиппокампального введения Aβ<sub>25-35</sub> демонстрировали усиленный нейрогенез, в отличие от животных 5xFAD, у которых пролиферация нейрональных клеток носила замедленный и менее выраженный характер, возможно, из-за длительного – начиная с периода эмбриогенеза – процесса нейродегенерации и истощения пула нейрональных стволовых и нейрональных прогениторных клеток.

Когнитивный резерв зависит от адекватного нейроваскулярного сопряжения, состояния микроциркуляции в активных регионах головного мозга, а васкуляризация гиппокампа существенно модулирует когнитивную производительность [23, 24]. Поэтому далее мы проанализировали изменения локального ангиогенеза в нейрогенной нише головного мозга. Как и в случае с оценкой BrdU<sup>+</sup>-клеток нейрональной природы, проанализировали число клеток эндотелия, вступивших в митоз в результате действия обучающего (аверсивного неизбежного) стимула.

Мы обнаружили, что количество пролиферирующих BrdU<sup>+</sup>-эндотелиальных CD31<sup>+</sup>-клеток в СГЗ головного мозга у животных с интрагиппокампальным введением Aβ<sub>25-35</sub> изначально было увеличено в 4,4 раза относительно контроля ( $p = 0,0445$ ) и на 28-й день было больше, чем у ЛО, на 95% (рис. 4), что соответствует динамике нейрогенных событий. У трансгенных животных линии 5xFAD ангиогенез в СГЗ усиливался транзитивно (количество эндотелиальных BrdU<sup>+</sup>-клеток увеличивалось почти в 3 раза на 7-й день после тренировки), но к 28-му дню, соответствующему проявлениям когнитивной дисфункции, мы наблюдали значительное, в 2 раза, снижение количества пролиферирующих эндотелиальных клеток ( $p = 0,0445$ ; рис. 4).

Таким образом, у ЛО и животных с интрагиппокампальным введением β-амилоида в СГЗ после обучения происходит достоверное увеличение количества пролиферирующих клеток нейрональной и эндотелиальной природы, чье вступление в митоз было инициировано в 1-й день обучения. У животных линии 5xFAD количество BrdU<sup>+</sup>-клеток нейрональной природы увеличивается к 28-м суткам, а число BrdU<sup>+</sup>-клеток эндотелия к этому периоду достоверно снижается, что свидетельствует о несоответствии «запроса» на опыт-индуцированный

ангиогенез и нейрогенез при длительно развивающейся нейродегенерации альцгеймеровского типа.

Стимуляция ангиогенеза и ремоделирования микрососудистого дерева сопровождается изменением субпопуляционного состава клеток эндотелия с появлением фенотипически и метаболически отличающихся tip- и stalk-клеток, обеспечивающих, соответственно, миграцию и формирование стенки нового капилляра [25]. С целью изучения особенностей патологического ангиогенеза в двух моделях БА далее проанализировали наличие в СГЗ экспериментальных животных следующих типов эндотелиальных клеток: CXCR4/Dll4/VEGFR2 tip-клетки и Tie1/Notch/Ki-67 stalk-клетки, в соответствии с данными об экспрессионном профиле этих категорий клеток – участников неангиогенеза [26].

У ЛО не происходило значимого изменения числа tip- и stalk-клеток эндотелия в СГЗ в динамике наблюдения после обучения, но в группе животных с интрагиппокампальным введением  $\beta$ -амилоида к 28-м суткам мы наблюдали достоверное увеличение количества tip-клеток (рис. 5). У интактных животных количество tip- и stalk-клеток эндотелия увеличивается к 28-м суткам, при этом профиль количества stalk-клеток может быть расценён как соответствующий изменению количества BrdU<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup>-клеток (именно stalk-, но не tip-клетки, обладают способностью к пролиферации) [27]. У животных линии 5xFAD увеличи-

чения количества tip-клеток с 7-х до 28-х суток наблюдения не происходит, однако снижается число stalk-клеток и общее количество клеток эндотелия обоих вариантов активированного фенотипа достоверно ниже, чем в контроле (рис. 5).

Таким образом, животные с разными моделями БА демонстрируют разнонаправленные изменения количества tip- и stalk-клеток в СГЗ гиппокампа, что в целом свидетельствует о несовершенном неангиогенезе. Это подтверждается обнаруженным нами снижением ветвления и плотности сосудистой сети в головном мозге животных с обеими моделями нейродегенерации альцгеймеровского типа по сравнению с интактными животными на 7-й и 28-й дни после обучения (рис. 6, 7).

## Обсуждение

Мы проанализировали особенности реализации пролиферативной активности клеток нейрональной и эндотелиальной природы в СГЗ, а также характера неангиогенеза и ремоделирования микрососудистого дерева в этой нейрогенной нише головного мозга животных с двумя моделями БА: модель с интрагиппокампальным введением  $\beta$ -амилоида (воспроизводящая спорадические случаи БА) и трансгенная модель – линия мышей 5xFAD, характеризующаяся наличием комплекса мутаций, ассоциированных с развитием семейных форм БА у людей [28].

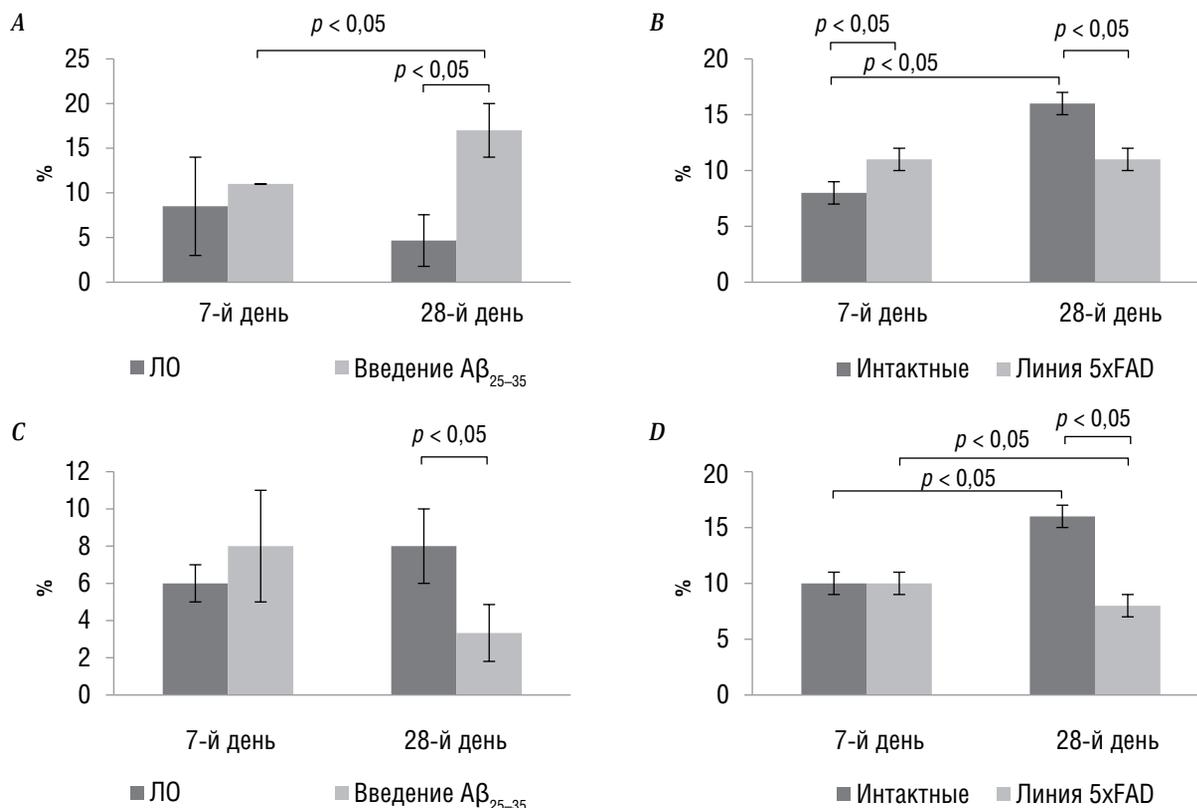
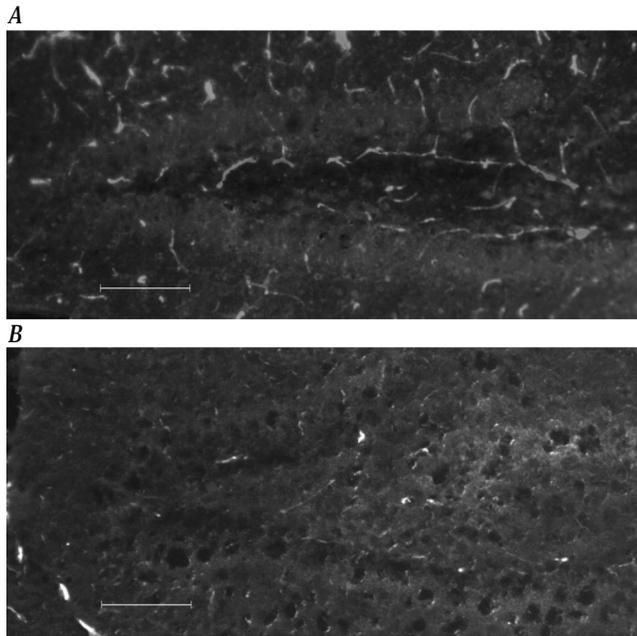


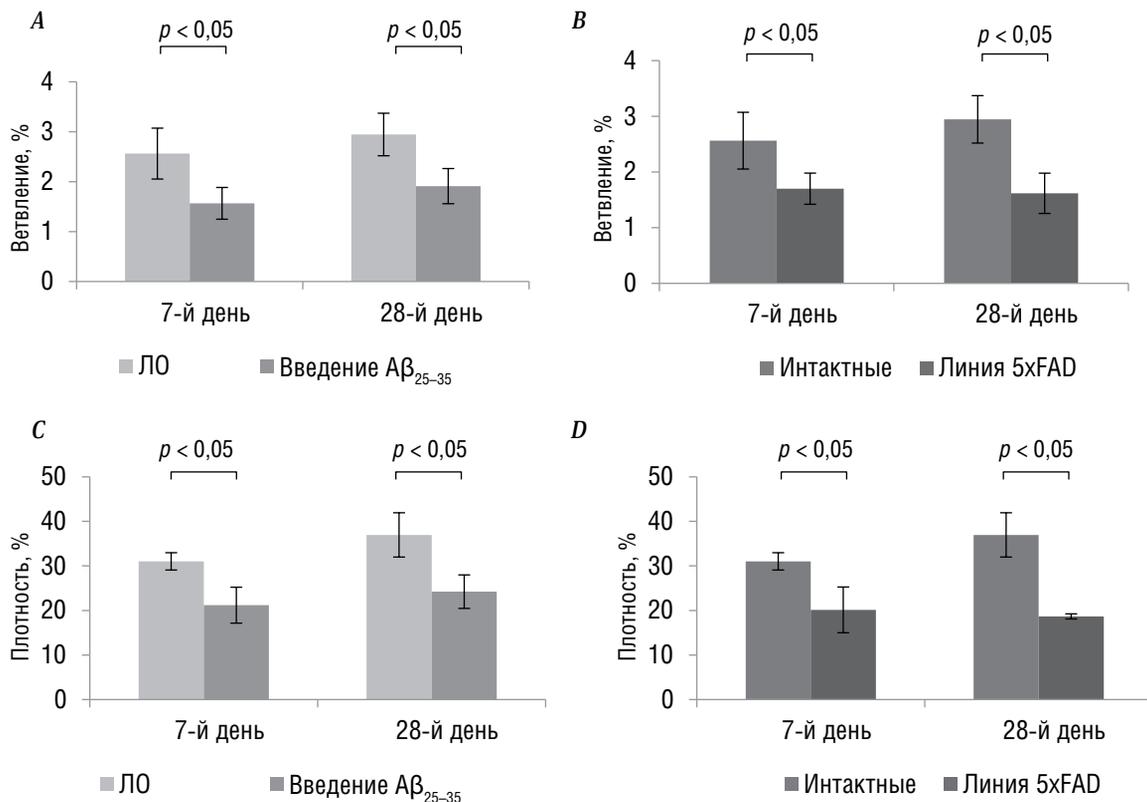
Рис. 5. Изменение количества CXCR4/DLL4/VEGFR2-иммунопозитивных (tip-) и Tie1/Ki-67/NOTCH-иммунопозитивных (stalk-) клеток эндотелия в СГЗ животных и животных с интрагиппокампальным введением  $\beta$ A<sub>25-35</sub> и ЛО (A, C), интактных и трансгенных животных линии 5xFAD (B, D) на 7-й и 28-й дни после обучения. Данные нормализованы на 100 DAPI<sup>+</sup>-клеток и представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения.



**Рис. 6.** Сосудистая сеть в СГЗ гиппокампа на 28-й день после обучения.  
 А – сосудистая сеть СГЗ ЛО; В – сосудистая сеть СГЗ животного с интрагиппокампулярным введением  $A\beta_{25-35}$ . Масштаб – 65 мкм.

Мы обнаружили, что формирование когнитивной дисфункции на фоне применения теста УРПИ как модели обучения животных у мышей линии 5xFAD соответствует тому же периоду, что был ранее продемонстрирован нами для мышей с интрагиппокампулярным введением  $A\beta_{25-35}$  [29]; у животных обеих экспериментальных групп когнитивный дефицит регистрируется к 28-м суткам после 1-й сессии обучения в тесте УРПИ, что соответствует циклу индуцированного нейрогенеза в СГЗ гиппокампа – 4 нед [22].

Однако у животных обеих контрольных групп применение выбранного протокола обучения не привело к значительным изменениям числа пролиферирующих клеток нейрональной природы в СГЗ, тогда как при экспериментальном моделировании нейродегенерации альцгеймеровского типа регистрировалась интенсификация пролиферации клеток, достигающая максимума к 28-м суткам. С одной стороны, это соответствует нашим и другим экспериментальным данным о том, что при БА может быть зарегистрировано не только подавление нейрогенеза в нейрогенных нишах, но и его стимуляция, что обычно сопряжено с формированием провоспалительного микроокружения и аккумуляцией олигомеров  $\beta$ -амилоида, в том числе у трансгенных животных, демонстрирующих разнонаправленные изменения в зависимости от возраста [10, 11, 30–32], и у людей с БА [33].



**Рис. 7.** Ветвление и плотность сосудистой сети в СГЗ гиппокампа ЛО и животных с интрагиппокампулярным введением  $A\beta_{25-35}$  (A, C), интактных животных и трансгенных животных линии 5xFAD (B, D) на 7-й и 28-й дни после обучения.

С другой стороны, из этих данных следует, что интенсивность пролиферативных событий в СГЗ животных линии 5xFAD *a priori* снижена по сравнению с животными, перенесшими интрагиппокампальное введение  $\beta$ -амилоида. Это позволяет считать, что пул нейральных стволовых и нейрональных прогениторных клеток у животных с моделью семейной формы БА в значительной степени поврежден, что не даёт возможности реализовать эффективный рекрутинг этих клеток при опыт-индуцированной стимуляции нейрогенеза. Мы полагаем, что это может быть связано с наличием длительного предшествующего периода формирования aberrантного нейрогенеза, начиная с эмбрионального этапа развития животных с генетическими моделями БА [34].

Одной из причин отсутствия значимой интенсификации нейрогенеза при обучении животных линии 5xFAD могут быть нарушения локального сосудистого скаффолда, обеспечивающего поддержание пула нейральных стволовых и нейрональных прогениторных клеток и их мобилизацию, пролиферацию и дифференцировку в нейрогенных нишах [15]. В условиях повышенной потребности в нейрогенезе (например, при обучении и консолидации памяти) подавление церебрального ангиогенеза приводит к ухудшению обучения и памяти [35]. Действительно, мы зарегистрировали снижение пролиферативной активности клеток эндотелия и подавление фенотипической конверсии клеток в tip- и stalk-фенотип у животных линии 5xFAD.

Животные контрольных групп продемонстрировали существенную интенсификацию неоангиогенеза (увеличение числа BrdU<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup>-клеток) к 7-м и 28-м суткам после 1-й обучающей сессии. Аналогичная, и даже более выраженная динамика числа BrdU<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup>-клеток эндотелия была обнаружена у животных после интрагиппокампального введения  $\beta$ -амилоида. Однако трансгенные животные линии 5xFAD характеризовались первоначальным увеличением числа клеток эндотелия, вступивших в митоз после обучения, с последующим значительным снижением их количества в СГЗ, что мы связываем с интенсификацией клеточной гибели (апоптоза) и/или усиленной регрессией микрососудов при наличии длительно развивающейся нейродегенерации у трансгенных животных, в отличие от животных, демонстрирующих в большей степени признаки острого токсического действия  $\beta$ -амилоида после его введения в ткань головного мозга.

Действительно, животные с генетической моделью БА имеют все ключевые признаки длительно развивающейся и прогрессирующей церебральной амилоидной ангиопатии с повреждением капиллярного русла головного мозга, что соответствует патогенезу БА у людей [36], в том числе в контексте формирования aberrантных микрососудов с нарушенной целостностью гематоэнцефалического барьера [37].

Примечательно, что если у животных с интрагиппокампальным введением  $A\beta_{25-35}$  проангиогенная активность в СГЗ высока, но, вероятно, нарушен механизм латерального ингибирования (число tip-клеток выше, чем количество stalk-клеток, на протяжении всего периода

наблюдения), то у трансгенных животных доминирует другой механизм нарушения ангиогенеза: пролиферативная активность клеток эндотелиальной природы быстро редуцируется (вероятно, вследствие апоптоза или стимуляции регрессии микрососудов), и это сопровождается отсутствием значимой конверсии клеток эндотелия в tip-фенотип.

Полученные новые данные в целом соответствуют ключевым изменениям, зарегистрированным нами ранее у животных с нейродегенерацией альцгеймеровского типа, индуцированной интрагиппокампальным введением  $\beta$ -амилоида: несбалансированная экспрессия LC3B, ZO1, VEGFR2, VEGFR3, CD146, ICAM2, Dll4, Tie2 в СВЗ [38], нарушение митохондриальной динамики и аутофагии клеток эндотелия в СГЗ и энторинальной коре [39], aberrантное созревание клеток эндотелия в СГЗ и СВЗ, проявляющееся изменением доли CLDN5<sup>+</sup>-клеток от общего числа CD31<sup>+</sup>-клеток [40], дизрегуляция числа tip-, stalk- и phalanx-клеток эндотелия в префронтальной коре головного мозга [41], повышение проницаемости микрососудов и нарушение их разветвленности в CA1, CA2, CA3 зонах гиппокампа у животных линии 5xFAD [42]. Кроме того, у животных с интрагиппокампальным введением  $\beta$ -амилоида ранее обнаружили несбалансированный характер индуцированного нейрогенеза и ангиогенеза на пресимптоматической стадии развития патологии в СГЗ и СВЗ [10], разную динамику экспрессии Arg3.1/Arg в постмитотических юных нейронах СГЗ и СВЗ на фоне подавленной пролиферативной активности клеток в СГЗ и повышенной – в СВЗ [29].

Таким образом, в физиологических условиях обучение стимулирует пролиферативную активность клеток эндотелиальной природы в СГЗ гиппокампа, что, в отсутствие значимых изменений нейрогенеза, не ассоциировано с изменением фенотипа клеток эндотелия микрососудов СГЗ. У животных на фоне токсического действия олигомеров интрагиппокампально введённого  $A\beta_{25-35}$  регистрируется индукция нейрогенных и ангиогенных событий в СГЗ, но нарушен механизм латерального ингибирования конверсии stalk-клеток в tip-клетки, в результате чего микроархитектура формирующейся сети капилляров гиппокампа нарушается. У животных с моделью генетически обусловленной БА «запрос» на усиленный неоангиогенез на фоне интенсифицированного нейрогенеза после обучения не реализуется в полной мере, что сопровождается отсутствием значимых субпопуляционных изменений клеток эндотелия и приводит к развитию aberrантной микрососудистой сети в гиппокампе.

## Заключение

Феномен непродуктивного ангиогенеза и гиперваскуляризации, активно изучаемый в последние годы в контексте патогенеза БА [43, 44], имеет принципиально разные механизмы в СГЗ животных с двумя различными моделями нейродегенерации альцгеймеровского типа. Вне зависимости от доминирующего механизма нарушения пластичности, у животных с обеими моделями БА к 28-м суткам после когнитивной «нагрузки» (обучение в тесте УРПИ) регистрируется развитие когнитивного дефицита. Выявлен-

ные особенности реализации механизмов aberrантного нейрогенеза и ангиогенеза в гиппокампе должны учиты-

ваться при разработке новых терапевтических стратегий при спорадических и семейных формах БА.

## Список источников | References

- Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*. 2011;134(Pt 6):1591–1609. doi: 10.1093/brain/awr039
- Popugaeva E, Pchitskaya E, Bezprozvanny I. Dysregulation of neuronal calcium homeostasis in Alzheimer's disease – a therapeutic opportunity? *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;483(4):998–1004. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.053
- Akhtar A, Gupta SM, Dwivedi S, et al. Preclinical models for Alzheimer's disease: past, present, and future approaches. *ACS Omega*. 2022;7(51):47504–47517. doi: 10.1021/acsomega.2c05609
- Yokoyama M, Kobayashi H, Tatsumi L, et al. Mouse models of Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci*. 2022;15:912995. doi: 10.3389/fnmol.2022.912995
- Горина Я.В., Власова О.Л., Большакова А.В. и др. Болезнь Альцгеймера: поиск лучших экспериментальных моделей для расщифровки клеточно-молекулярных механизмов развития заболевания. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2023;109(1):18–33.
- Gorina YaV, Vlasova OL, Bolshakova AV, et al. Alzheimer's disease: a search for the best experimental models for the decoding of the cellular and molecular mechanisms of the development of the disease. *Russian Physiological Journal named after I.M. Sechenov*. 2023;109(1):18–33. doi: 10.31857/S0869813923010065
- Jankowsky JL, Zheng H. Practical considerations for choosing a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2017;12(1):89. doi: 10.1186/s13024-017-0231-7
- Guzmán CB, Chaffey ET, Palpagama HT, et al. The Interplay between beta-amyloid 1-42 (A $\beta_{1-42}$ )-induced hippocampal inflammatory response, p-tau, vascular pathology, and their synergistic contributions to neuronal death and behavioral deficits. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:522073. doi: 10.3389/fnmol.2020.552073
- Forner S, Kawauchi S, Balderrama-Gutierrez G, et al. Systematic phenotyping and characterization of the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Sci Data*. 2021;8(1):270. doi: 10.1038/s41597-021-01054-y
- Babcock KR, Page JS, Fallon JR, et al. Adult hippocampal neurogenesis in aging and Alzheimer's disease. *Stem Cell Reports*. 2021;16(4):681–693. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.01.019
- Аверчук А.С., Рязанова М.В., Розанова Н.А. и др. Нейрогенез в нейрогенных нишах головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера на досимптоматической стадии развития нейродегенерации. *Цитология*. 2023;65(4):339–347.
- Averchuk AS, Ryazanova MV, Rozanova NA, et al. Neurogenesis in brain neurogenic niches in experimental Alzheimer's disease at the presymptomatic stage of neurodegeneration. *Tsytolgiya*. 2023;65(4):339–347. doi: 10.31857/S004137712304003X
- Salmin VV, Komleva YK, Kuvacheva NV, et al. Differential roles of environmental enrichment in Alzheimer's type of neurodegeneration and physiological aging. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:245. doi: 10.3389/fnagi.2017.00245
- Komleva YK, Lopatina OL, Gorina YV, et al. Expression of nlrp3 inflammasomes in neurogenic niche contributes to the effect of spatial learning in physiological conditions but not in Alzheimer's type neurodegeneration. *Cell Mol Neurobiol*. 2022;42(5):1355–1371. doi: 10.1007/s10571-020-01021-y
- Hollands C, Tobin MK, Hsu M, et al. Depletion of adult neurogenesis exacerbates cognitive deficits in Alzheimer's disease by compromising hippocampal inhibition. *Mol Neurodegener*. 2017;12(1):64. doi: 10.1186/s13024-017-0207-7
- Pan YW, Storm DR, Xia Z. Role of adult neurogenesis in hippocampus-dependent memory, contextual fear extinction and remote contextual memory: new insights from ERK5 MAP kinase. *Neurobiol Learn Mem*. 2013;105:81–92. doi: 10.1016/j.nlm.2013.07.011
- Pozhilenkova EA, Lopatina OL, Komleva YK, et al. Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain. *Rev Neurosci*. 2017;28(4):397–415. doi: 10.1515/revneuro-2016-0071
- Karakatsani A, Álvarez-Vergara MI, Ruiz de Almodóvar C. The vasculature of neurogenic niches: properties and function. *Cells Dev*. 2023;174:203841. doi: 10.1016/j.cdev.2023.203841
- Gonçalves JT, Schafer ST, Gage FH. Adult neurogenesis in the hippocampus: from stem cells to behavior. *Cell*. 2016;167(4):897–914. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.021.021
- Fu S, Jiang W, Gao X, et al. Aberrant adult neurogenesis in the subventricular zone-rostral migratory stream-olfactory bulb system following subchronic manganese exposure. *Toxicol Sci*. 2016;150(2):347–368. doi: 10.1093/toxsci/kfw007
- Zeng A, Wang SR, He YX, et al. Progress in understanding of the stalk and tip cells formation involvement in angiogenesis mechanisms. *Tissue Cell*. 2021;73:101626. doi: 10.1016/j.tice.2021.101626
- Kania BF, Wrońska-Fortuna D, Zięba D. Introduction to neural plasticity mechanism. *Journal of Behavioral and Brain Science*. 2017;7(2):41–49. doi: 10.4236/jbbs.2017.72005
- Аверчук А.С., Рязанова М.В., Баранич Т.И. и др. Нейротоксическое действие бета-амилоида сопровождается изменением митохондриальной динамики и аутофагии нейронов и клеток церебрального эндотелия в экспериментальной модели болезни Альцгеймера. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023;175(3):315–320. doi: 10.47056/0365-9615-2023-175-3-291-297
- Averchuk AS, Ryazanova MV, Baranich TI, et al. The neurotoxic effect of  $\beta$ -amyloid is accompanied with changes in the mitochondrial dynamics and autophagy in neurons and brain endothelial cells in the experimental model of Alzheimer's disease. *Bull Exp Biol Med*. 2023;175(3):315–320. doi: 10.1007/s10517-023-05859-2
- Lucassen PJ, Meerlo P, Naylor AS, et al. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: implications for depression and antidepressant action. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;20(1):1–17. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.08.003
- Salmína AB, Gorina YV, Komleva YK, et al. Early life stress and metabolic plasticity of brain cells: impact on neurogenesis and angiogenesis. *Biomedicines*. 2021;9(9):1092. doi: 10.3390/biomedicines9091092
- Wiesmann M, de Leeuw F-E. Vascular reserve in brain resilience: pipes or perfusion? *Brain*. 2020; 143(2):390–392. doi: 10.1093/brain/awz408
- Malinovskaya NA, Komleva YK, Salmin VV, et al. endothelial progenitor cells physiology and metabolic plasticity in brain angiogenesis and blood-brain barrier modeling. *Front Physiol*. 2016;7:599. doi: 10.3389/fphys.2016.00599
- Naito H, Iba T, Takakura N. Mechanisms of new blood-vessel formation and proliferative heterogeneity of endothelial cells. *Int Immunol*. 2020;32(5):295–305. doi: 10.1093/intimm/dxaa008
- Chen W, Xia P, Wang H, et al. The endothelial tip-stalk cell selection and shuffling during angiogenesis. *J Cell Commun Signal*. 2019;13(3):291–301. doi: 10.1007/s12079-019-00511-z
- Иптышев А.М., Горина Я.В., Лопатина О.Л. и др. Экспериментальные модели болезни Альцгеймера: преимущества и недостатки. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016;(4):5–21.
- Iptyshev AM, Gorina YaV, Lopatina OL, et al. Experimental models of Alzheimer's disease: advantages and disadvantages. *Siberian Medical Review*. 2016;(4):5–21.
- Рязанова М.В., Аверчук А.С., Ставровская А.В. и др. Особенности экспрессии Arc/Arg3.1 в ткани головного мозга при обучении животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(3):49–56.
- Ryazanova MV, Averchuk AS, Stavrovskaya AV, et al. Arc/Arg3.1 expression in the brain tissues during the learning process in Alzheimer's disease animal models. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(3):49–56. doi: 10.54101/ACEN.2023.3.6
- Rodríguez JJ, Verkhatsky A. Neurogenesis in Alzheimer's disease. *J Anat*. 2011;219(1):78–89. doi: 10.1111/j.1469-7580.2011.01343.x
- Salta E, Lazarov O, Fitzsimons CP, et al. Adult hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease: a roadmap to clinical relevance. *Cell Stem Cell*. 2023;30(2):120–136. doi: 10.1016/j.stem.2023.01.002

32. Ermini FV, Grathwohl S, Radde R, et al. Neurogenesis and alterations of neural stem cells in mouse models of cerebral amyloidosis. *Am J Pathol*. 2008;172(6):1520–1528. doi: 10.2353/ajpath.2008.060520
33. Jin K, Peel AL, Mao XO, et al. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(1):343–347. doi: 10.1073/pnas.2634794100
34. Liu Y, Bilén M, McNicoll MM, et al. Early postnatal defects in neurogenesis in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Death Dis*. 2023;14(2):138. doi: 10.1038/s41419-023-05650-1
35. Kerr AL, Steuer EL, Pochtarev V, et al. Angiogenesis but not neurogenesis is critical for normal learning and memory acquisition. *Neuroscience*. 2010;171(1):214–226. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.008
36. Hecht M, Krämer LM, von Arnim CAF, et al. Capillary cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: association with allocortical/hippocampal microinfarcts and cognitive decline. *Acta Neuropathol*. 2018;135(5):681–694. doi: 10.1007/s00401-018-1834-y
37. Carrano A, Hoozemans JJ, van der Vies SM, et al. Neuroinflammation and blood-brain barrier changes in capillary amyloid angiopathy. *Neurodegener Dis*. 2012;10(1-4):329–331. doi: 10.1159/000334916
38. Аверчук А.С., Рязанова М.В., Ставровская А.В. и др. Оценка ангиогенеза и ремоделирования микрососудов в субвентрикулярной зоне головного мозга мышей при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Казанский медицинский журнал*. 2024;105(2):231–239. Averbuch AS, Ryazanova MV, Stavrovskaya AV, et al. Evaluation of angiogenesis and microvascular remodeling in the subventricular zone of the brain of mice with experimental Alzheimer's disease. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(2):231–239. doi: 10.17816/KMJ501749
39. Averbuch AS, Ryazanova MV, Baranich TI, et al. The neurotoxic effect of  $\beta$ -amyloid is accompanied by changes in the mitochondrial dynamics and autophagy in neurons and brain endothelial cells in the experimental model of Alzheimer's disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023;175(3):315–320. doi: 10.1007/s10517-023-05859-2
40. Кукла М.В., Аверчук А.С., Ставровская А.В. и др. Изменение экспрессии VEGFR1 и VEGFR2 и зрелости клеток эндотелия у экспериментальных животных с моделью болезни Альцгеймера. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(4):47–54. Kukla M.V., Averbuch A.S., Stavrovskaya A.V. et al. Changes in VEGFR1 and VEGFR2 expression and endothelial cell maturity in laboratory animals with a model of Alzheimer's disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(4):47–54. doi: 10.20538/1682-0363-2024-4-47-54
41. Баранич Т.И., Аверчук А.С., Кукла М.В. и др. Субпопуляционные изменения клеток эндотелия сосудов коры головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2024;178(9):365–370. Baranich TI, Averbuch AS, Kukla MV, et al. Subpopulation alterations in endothelial cells of cerebral cortex vessels in the experimental model of Alzheimer's disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024;178(9):365–370. doi: 10.47056/0365-9615-2024-178-9-365-370
42. Горина Я.В., Осипова Е.Д., Моргун А.В. и др. Аберрантный ангиогенез в ткани головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(4):46–52. Gorina YaV, Komleva YuK, Osipova ED, et al. Aberrant angiogenesis in brain tissue in experimental Alzheimer's disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(4):46–52. doi: 10.20538/1682-0363-2020-4-46-52
43. Biron KE, Dickstein DL, Gopaul R, et al. Amyloid triggers extensive cerebral angiogenesis causing blood brain barrier permeability and hypervascularity in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2011;6(8):e23789. doi: 10.1371/journal.pone.0023789
44. Georgieva I, Tchekalova J, Iliev D, et al. Endothelial senescence and its impact on angiogenesis in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11344. doi: 10.3390/ijms241411344

## Информация об авторах

*Аверчук Антон Сергеевич* – канд. биол. наук, доцент, с. н. с. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1284-6711>  
*Кукла Мария Владимировна* – лаборант-исследователь лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0700-4912>  
*Розанова Наталья Александровна* – лаборант-исследователь, аспирант лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9619-4679>

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

*Салмина Алла Борисовна* – д-р мед. наук, профессор, г. н. с., зав. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4012-6348>

**Вклад авторов:** *Аверчук А.С.* – создание концепции исследования, анализ данных, проведение исследования, написание и редактирование рукописи; *Кукла М.В., Розанова Н.А.* – создание концепции исследования, анализ данных, проведение исследования; *Ставровская А.В.* – анализ данных, проведение исследования; *Салмина А.Б.* – создание концепции исследования, анализ данных, разработка методологии, руководство научно-исследовательской работой, получение финансирования, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи.

## Information about the authors

*Anton S. Averbuch* – Cand. Sci. (Biol.), Associated Professor, senior researcher, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1284-6711>

*Maria V. Kukla* – research assistant, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0700-4912>

*Natalia A. Rozanova* – postgraduate student, research assistant, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9619-4679>

*Alla V. Stavrovskaya* – Cand. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system and neuropharmacology, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8689-0934>

*Alla B. Salmina* – D. Sci. (Med.), Prof., chief researcher, Head, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4012-6348>

**Author contribution:** *Averbuch A.S.* – conceptualization, data analysis, investigation, writing – original draft, writing – review and editing; *Kukla M.V., Rozanova N.A.* – conceptualization, data analysis, investigation; *Stavrovskaya A.V.* – data analysis, investigation, methodology; *Salmina A.B.* – conceptualization, methodology, supervision, data analysis, acquiring the funding, writing and editing.



# Оценка частоты развития нейропатии лицевого нерва после микрохирургического удаления вестибулярной шванномы с использованием метода прямой электрической стимуляции

Е.Г. Селиверстова<sup>1</sup>, М.В. Синкин<sup>1,2</sup>, А.А. Гринь<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель исследования** – определение частоты возникновения нейропатии лицевого нерва (НЛН) после микрохирургического удаления вестибулярной шванномы с использованием метода прямой электрической стимуляции.

**Материалы и методы.** В метаанализ включены 946 публикаций из баз данных PubMed, Google Scholar, Web of Science и eLIBRARY.RU, из которых отобраны 9 исследований, удовлетворяющих критериям включения и исключения. Общее число пациентов составило 1875 человек, у 278 из них после микрохирургического удаления вестибулярной шванномы развилась НЛН. Обобщённый средний возраст пациентов составил 46,9 [44,5; 49,4] года, соотношение мужчин и женщин 1 : 1.

**Результаты.** Обобщённый показатель частоты развития ранней послеоперационной НЛН составил 16,1% (6,8–25,3%), отсроченной – 8,7% (0,5–12,4%). Через 12 мес после операции у пациентов с отсроченной НЛН наблюдали лучшие результаты восстановления функции мимической мускулатуры.

**Ключевые слова:** вестибулярная шваннома; нейропатия лицевого нерва; интраоперационный нейрофизиологический мониторинг; опухоль мостомозжечкового угла

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 129010, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3. НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. E-mail: e.seliverstova.md@gmail.com. Селиверстова Е.Г.

**Для цитирования:** Селиверстова Е.Г., Синкин М.В., Гринь А.А. Оценка частоты развития нейропатии лицевого нерва после микрохирургического удаления вестибулярной шванномы с использованием метода прямой электрической стимуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(2):52–61.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1234>

EDN: <https://elibrary.ru/YKGNAQ>

Поступила 13.11.2024 / Принята в печать 12.03.2025 / Опубликовано 30.06.2025

# Incidence of Facial Palsy Following Microsurgical Removal of Vestibular Schwannoma Using Direct Electrical Stimulation: a Meta-Analysis

Ekaterina G. Seliverstova<sup>1</sup>, Mikhail V. Sinkin<sup>1,2</sup>, Andrey A. Grin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To determine the incidence of facial palsy (FP) following microsurgical removal of vestibular schwannoma using direct electrical stimulation.

**Materials and methods.** The meta-analysis included 946 publications from PubMed, Google Scholar, Web of Science, and eLIBRARY.RU, of which 9 studies meeting the inclusion and exclusion criteria were selected. The total number of patients was 1875, with 278 having FP after microsurgical removal of vestibular schwannoma. The pooled mean age of patients was 46.9 [44.5; 49.4] years, with a male-to-female ratio of 1 : 1.

**Results.** The pooled incidence rate of early postoperative FP was 16.1% (6.8–25.3%), and delayed FP was 8.7% (0.5–12.4%). At 12 months postoperatively, patients with delayed FP demonstrated better recovery outcomes of facial muscle function.

**Keywords:** vestibular schwannoma; facial palsy; intraoperative neurophysiological monitoring; cerebellopontine angle tumor

**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:** 3, Bolshaya Sukharevskaya sq., Moscow, Russia, 129010. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: e.seliverstova.md@gmail.com. Ekaterina G. Seliverstova.

**For citation:** Seliverstova E.G., Sinkin M.V., Grin A.A. Incidence of facial palsy following microsurgical removal of vestibular schwannoma using direct electrical stimulation: a meta-analysis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(2):52–61. DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1234>  
EDN: <https://elibrary.ru/YKGNAQ>

Received 13.11.2024 / Accepted 12.03.2025 / Published 30.06.2025

## Введение

Вестибулярная шваннома (ВШ; невринома слухового нерва, акустическая неврома, акустическая шваннома) – доброкачественная опухоль, возникающая из вестибулярной порции VIII пары черепных нервов, составляет около 8% от всех интракраниальных опухолей и около 80–90% опухолей мостомозжечкового угла (ММУ) у взрослых. ВШ редко наблюдается у детей, за исключением пациентов с нейрофиброматозом 2-го типа. В различных популяциях распространённость ВШ может варьировать от 0,36 до 2,66 на 100 тыс. человек. Заболевание с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин, медиана возраста постановки диагноза составляет 50 лет [1].

Несмотря на первичное описание ВШ в 1777 г. [2], первое успешное хирургическое вмешательство было проведено только спустя более 100 лет [3]. С конца XIX в. предпринимались многочисленные попытки оптимизации хирургического доступа с целью предупреждения ишемии ствола головного мозга, возникавшей в результате повреждения передней нижней мозжечковой артерии. Большинство проведённых оперативных вмешательств на ММУ в то время сопровождалось крайне высокой летальностью – до 84% [4].

Другим значимым интраоперационным осложнением являлась нейропатия лицевого нерва (НЛН) вследствие его интраоперационного повреждения. Для его устранения предпринимались попытки одномоментной кросс-пластики добавочным и подъязычным нервами, которые в то время не получили широкого распространения.

В 1898 г. F. Krause и соавт. представили методику интраоперационной локализации лицевого нерва (ЛН) путём его электростимуляции до появления видимых сокращений мимической мускулатуры [5]. Основными недостатками стимуляции ЛН являлось отсутствие количественного контроля стимула и объективной регистрации получаемых ответов. В 1979 г. T.E. Delgado и соавт. предложили интраоперационную регистрацию электромиографии мимических мышц для более точного мониторинга функции ЛН [6]. Экспериментальным путём было установлено, что местоположение ЛН совпадало с максимумом амплитуды М-волны, получаемой при минимальной силе тока. В конце операции проводили стимуляцию корешка ЛН вблизи ствола головного мозга, а также дистально – в области слухового прохода. Совпадение величины амплитуды М-волн при дистальной и проксимальной стимуляции являлось индикатором сохранной проводящей функции ЛН. Эта методика получила широ-

кое распространение и по настоящее время используется в нейрохирургической практике [7].

Несмотря на тесное анатомическое взаиморасположение с вестибулокохлеарным нервом в области ММУ, НЛН как симптом ВШ встречается в 5–15% случаев [8]. Частота послеоперационной НЛН составляет 2–40% [9]. Нарушение функции ЛН возникает сразу после хирургического вмешательства или спустя 48–72 ч, а также может носить отсроченный характер и развиваться на 5–30-е сутки после операции (в среднем на 10–12-е сутки после выписки пациента из стационара) [10–12].

У пациентов, перенёвших операцию по удалению ВШ, НЛН остаётся основной проблемой, приводящей не только к неблагоприятным функциональным исходам, но и к тяжёлым психологическим последствиям [13]. Вследствие неполного смыкания век (лагофтальма) могут развиваться различные повреждения роговицы, включая её сухость, эрозии и инфицирование. Больные испытывают трудности с произношением, приёмом пищи, жеванием и выражением эмоций, что, безусловно, влияет на качество их жизни, провоцируя развитие тревожных и депрессивных расстройств [14]. Широкое распространение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга (ИОНМ) при удалении ВШ с 1990-х гг. позволило в значительной степени снизить частоту возникновения НЛН в послеоперационном периоде [15].

Мы провели систематический поиск литературы и последующий метаанализ для определения частоты возникновения НЛН после микрохирургического удаления ВШ с использованием прямой стимуляции ЛН для его идентификации и оценки функциональной целостности на конец операции.

## Материалы и методы

### Поиск публикаций и отбор исследований

Алгоритм поиска информации разработан в соответствии с требованиями и положениями отчётности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [16] в базах данных PubMed, Google Scholar, Web of Science и eLIBRARY.RU и включал поиск исследований с использованием поисковых запросов, ключевых слов и логических операторов. Согласно поставленной цели поиска, тезисы докладов, протоколы заседаний, книги, клинические случаи и их серии не включали в исследование. Для поиска в зарубежных базах данных использовали запрос: «facial palsy», «vestibular schwannoma surgery», «acoustic neuroma surgery», для русскоязычных ресурсов – «нейропатия лицевого нерва», «вестибулярная шваннома», «невринома слухового нерва». Поиск проводили с ограничением по дате издания публикаций, начиная с 1990 г. (после внедрения ИОНМ), и закончили 15.06.2024.

### Критерии включения/исключения

В систематический обзор включены исследования, в которых в дооперационном периоде у пациентов отсутствовало нарушение функции ЛН (I степень по шка-

ле House–Brackmann (НВ)), проведено тотальное или субтотальное удаление опухоли, в публикации имелись указания на тип оперативного доступа и сроки развития НЛН в послеоперационном периоде. Послеоперационную оценку функции ЛН производили по шкале НВ на протяжении всего периода наблюдения за пациентом до момента его выписки из стационара и в течение 1-го месяца после операции при активном обращении пациента за консультацией. Отсроченная НЛН определялась как ухудшение его функции *de novo* по шкале НВ > 1 балла позднее, чем через 24 ч после операции.

Микрохирургическое удаление ВШ проводили с использованием ИОНМ, в протокол которого была включена прямая стимуляция ЛН для его идентификации во время резекции опухоли и оценки функциональной целостности на конец операции путём прямой стимуляции его корешка в непосредственной близости ствола головного мозга. За благоприятный исход операции принимали I и II степени по шкале НВ.

В метаанализ не включали исследования при наличии у пациентов предоперационного дефицита ЛН, продолженного роста (рецидива) опухоли или радиохирургического лечения ВШ в анамнезе. Работы, включавшие пациентов с двусторонней локализацией опухоли, ассоциированной с нейрофиброматозом 2-го типа, также были исключены из исследования.

### Извлечение и синтез данных исследований

При первичном отборе с использованием вышеописанных поисковых запросов было получено 946 ссылок на публикации, из которых 33 дублировались, поэтому были оставлены только неповторяющиеся результаты поиска. Среди русскоязычных статей не было публикаций, удовлетворяющих критериям включения.

Таким образом, из первоначально идентифицированных результатов поиска сводные количественные данные 9 (0,95%) статей соответствовали окончательным критериям включения в систематический обзор и были обработаны с помощью статистического анализа. Все отобранные публикации соответствовали типу исследования «случай–контроль». Процесс отбора показан на рис. 1.

Для каждого исследования регистрировали следующие данные: первый автор, год публикации, исследуемая группа, количество случаев и сроки развития НЛН, хирургический доступ, степень нарушения функции ЛН по НВ, предполагаемые предикторы неблагоприятного исхода.

### Риск систематической ошибки

Оценку валидности и методологического качества отобранных нерандомизированных исследований «случай–контроль» проводили с использованием адаптированной шкалы Newcastle–Ottawa Scale (NOS) [17], в которой риски систематической ошибки учтены по 8 доменам (D1–D8), разделённым на 3 категории: отбор пациентов, сопоставимость групп, анализ экспозиции. Для каждого пункта предлагается несколько вариантов ответов. В процессе

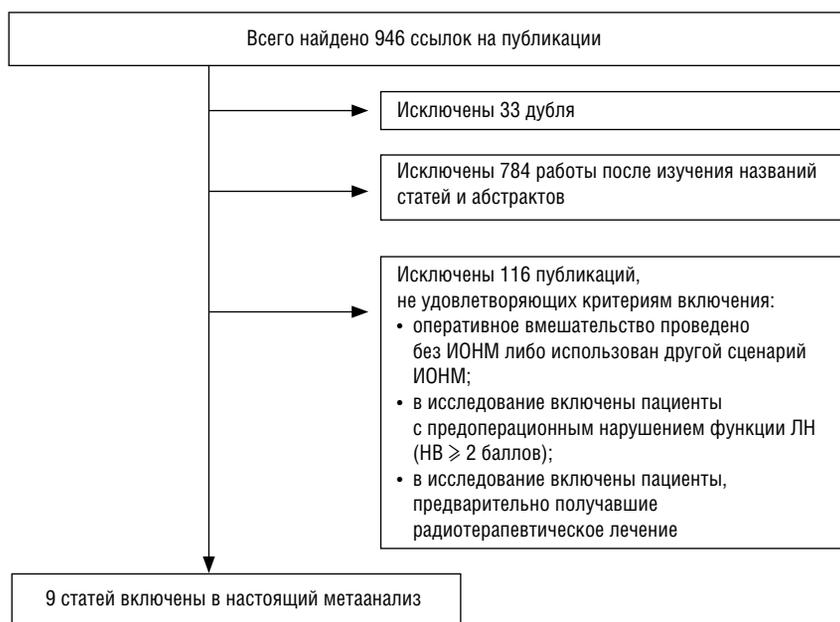


Рис. 1. Блок-схема отбора включённых в метаанализ исследований.

Таблица 1. Оценка валидности и методологического качества отобранных исследований, баллы

№	Исследование	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	Итого баллов	Риск ошибки
1	Arlt, 2022 [18]	1	0	1	0	2	1	1	1	7	Средний
2	Chang, 2020 [11]	1	1	1	1	2	1	1	1	9	Низкий
3	Gazia, 2023 [19]	1	0	1	1	1	1	1	0	6	Средний
4	Grant, 2002 [20]	1	1	1	0	1	1	1	0	6	Средний
5	Jia, 2023 [12]	1	1	1	1	2	1	1	1	9	Низкий
6	Karanth, 2024 [21]	1	1	1	1	2	1	1	1	9	Низкий
7	Morton, 2011 [9]	1	1	1	1	2	1	1	1	9	Низкий
8	Ren, 2021 [22]	0	1	1	0	1	1	1	1	7	Средний
9	Yawn, 2018 [23]	1	1	1	1	1	1	1	0	7	Средний

оценки за каждый пункт может быть присвоен 1 балл внутри доменов «отбор пациентов» и «анализ исходов/экспозиции» или 2 балла внутри домена «сопоставимость групп»; максимальное значение суммы баллов – 9 (табл. 1). Риск систематических ошибок, оцениваемый по шкале NOS, может быть низким, средним, высоким. Результаты оценки рисков систематических смещений О.Ю. Реброва и соавт. [17] предлагают интерпретировать следующим образом:

- исследования с 5 и менее баллами (из 9 возможных) имеют высокий риск систематических ошибок;
- исследования с 6 и 7 баллами – средний риск систематических ошибок;
- исследования с 8 и 9 баллами – низкий риск систематических ошибок.

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли в программах Review Manager v. 5.4.1 (The Cochrane Collaboration,

2020) и OpenMeta Analyst. Гетерогенность исследований оценивали с помощью Q-критерия, величину гетерогенности – по коэффициенту  $I^2$ . Наличие статистически значимой гетерогенности считали при  $p < 0,1$ . Для последней также рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ). При обобщении данных отдельных исследований, учитывая значительную статистическую гетерогенность исследований по большинству показателей ( $I^2 > 40\%$ ), использовали модель случайных эффектов DerSimonian and Laird. Публикационное смещение оценивали с помощью воронкообразных графиков и критерия Эггера: смещение значимо при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Общее количество пациентов, включённых в метаанализ, составило 1875 человек, у 278 из них после микрохирургического удаления ВШ развилась НЛН. Отсроченное развитие послеоперационной НЛН отмечено у 112 больных.

В 2 публикациях не было информации о соотношении полов в выборках, из оставшихся 1365 человек 696 (51%) были женщины. В исследовании R.J. Yawn и соавт. развитие отсроченной НЛН наблюдали у 22 пациентов, 15 из которых были женщины [23], в работе X.H. Jia и соавт. 4 пациента из 15 были женщины [12]. Катамнез в большинстве публикаций (67%) составил 12 мес.

Представленные в метаанализе выборки были гетерогенны по возрасту ( $I^2 = 96,55\%$ ;  $p < 0,001$ ). Возраст самого молодого пациента – 13 лет [9], пожилого – 87 лет [18]. В 3 исследования были включены пациенты в возрасте до 15 лет [9, 11, 22]. Обобщённый средний возраст пациентов составил 46,9 (44,5–49,4) года (рис. 2).

### Особенности проведения интраоперационного нейрофизиологического мониторинга

Во всех отобранных публикациях для прогнозирования послеоперационной функции ЛН использовали его стимуляцию в зоне выхода из ствола головного мозга. Величина минимального стимула, вызывающего сокращение мимических мышц, различалась. Так, в исследованиях Y. Ren и соавт. [22], X.H. Jia и соавт. [12] использовали силу тока 0,05 мА, G.A. Grant и соавт. [20] – 0,1 мА. В публикации F. Gazia и соавт. протокол стимуляции начинался с силы тока 0,05 мА с последующим её уменьшением или увеличением с интервалом 0,01 мА до минимального стимула 0,01 мА или до максимального 5,0 мА [19]. По данным V.K.K.S. Karanth и соавт., пороговая сила тока при проксимальной стимуляции, равная 0,05–0,10 мА, указывает на хорошую функциональную сохранность ЛН, в то время как пороговое значение силы тока 0,2–1,0 мА может являться предиктором его повреждения и нарушения функции [21].

В исследовании F. Arlt и соавт. указана интенсивность стимула 0,76 (0,70 ± 0,29) В [18].

Большинство (80%) публикаций представляли собой ретроспективное исследование «случай–контроль». Общие характеристики исследований, вошедших в метаанализ, представлены в табл. 2.

В представленных публикациях отсутствует единый подход к классификации НЛН по срокам её возникновения в послеоперационном периоде. Такая значительная вариативность затрудняет сравнение результатов. По мнению R.J. Yawn и соавт., ранняя послеоперационная НЛН развивается в 1-е сутки после резекции ВШ. S. Chang и соавт. рассматривают НЛН, возникающую в первые 48 ч после операции, как немедленную [11]. По данным G.A. Grant и соавт., этот период составляет 72 ч, а X.H. Jia и соавт. – до 5 сут [12].

L.P. Carlstrom и соавт. определили отсроченную НЛН как ухудшение функции ЛН не менее чем на 2 балла по шкале HB в период с 5-го до 30-й послеоперационный день. S. Chang и соавт. описали 2 подгруппы отсроченной НЛН [11]. В группу НЛН с ранним началом включали пациентов с нормальной функцией ЛН сразу после пробуждения в отделении интенсивной терапии, но с развивающейся слабостью мимической мускулатуры в течение первых 48 ч после операции. В группу НЛН с поздним началом относили пациентов, если нарушение функции ЛН возникло через 48 ч после операции. Эти примеры подчёркивают необходимость консенсуса по определению сроков оценки немедленной и отсроченной НЛН для будущих клинических исследований.

Частота выявления немедленной НЛН варьировала в различных исследованиях от 5,7% [21] до 27,7% [22], отличаясь значительной гетерогенностью ( $I^2 = 94,4\%$ ;  $p < 0,001$ ). Сводный показатель составил 16,1% (6,8–25,3%) (рис. 3, А). Частота выявления отсроченной НЛН составила от 4,5% [12] до 25,0 % [9], также отличаясь значительной вариативностью ( $I^2 = 85,4\%$ ;  $p < 0,001$ ). Обобщённый показатель составил 8,7% (0,5–12,4%) (рис. 3, В).

Исследование	Среднее (95% ДИ)
Morton, 2011 [9]	39,600 (37,350–41,310)
Chang, 2020 [11]	48,900 (47,827–49,973)
Ren, 2021 [22]	47,700 (46,109–49,292)
Arlt, 2022 [18]	55,400 (52,096–58,704)
Gazia, 2023 [19]	51,900 (49,775–54,025)
Karanth, 2024 [21]	41,000 (37,521–44,479)
Grant, 2002 [20]	48,100 (47,193–49,007)
Yawn, 2018 [23]	47,200 (46,085–48,312)
Jia, 2023 [12]	42,600 (41,829–43,371)
Обобщённый средний возраст, лет $I^2 = 96,55\%$ ; $p < 0,001$	46,912 (44,468–49,356)

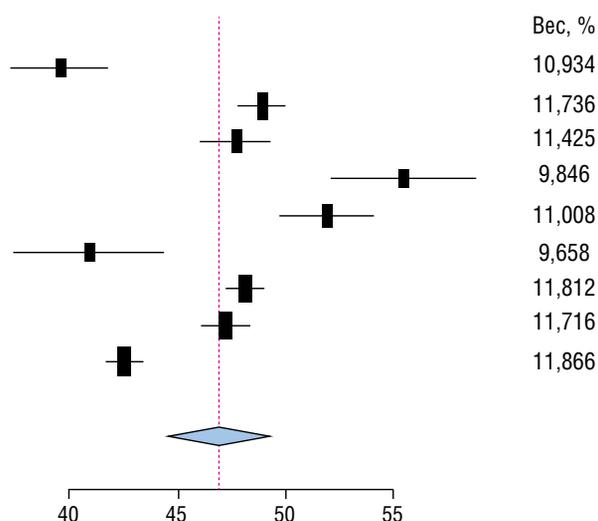


Рис. 2. Результаты метаанализа обобщённого среднего возраста пациентов.

Здесь и на рис. 3, 4: квадраты – величина показателя для каждого исследования (размер квадратов соответствует весу исследований); отрезки – 95% ДИ; ромб – обобщённое значение показателя и его 95% ДИ.

Таблица 2. Общие характеристики исследований, вошедших в метаанализ

Исследование	Страна	Специальность хирурга	Дизайн	n	Средний возраст, лет (M ± m)	Число случаев НЛН	Транслабиринтный доступ	Ретро-сигмоидный доступ	Доступ через среднюю черепную ямку
<b>Ранняя послеоперационная НЛН</b>									
Morton, 2011 [9]	США	Нейрохирургия, оториноларингология	Ретроспективное	104*	39,6 ± 11,5	9	43	49	3
Chang, 2020 [11]	Канада	Нейрохирургия, оториноларингология	Ретроспективное	434*	48,9 ± 11,4	25	36	372	17
Ren, 2021 [22]	США	Оториноларингология	Проспективное	256	47,7 ± 13,0	71	130	64	62
Arlt, 2022 [18]	Германия	Нейрохирургия	Ретроспективное	75	55,4 ± 14,6	14	0	75	0
Gazia, 2023 [19]	Италия, Испания	Оториноларингология	Ретроспективное	146	51,9 ± 13,1	45	146	0	0
Karant, 2024 [21]	Индия	Нейрохирургия	Проспективное	35	41,0 ± 10,5	2	0	35	0
<b>Отсроченное развитие послеоперационной НЛН</b>									
Grant, 2002 [20]	США	Нейрохирургия, оториноларингология	Ретроспективное	314	48,1 ± 8,2	15	#	#	0
Morton, 2011 [9]	США	Нейрохирургия, оториноларингология	Ретроспективное	104*	39,6 ± 11,5	26	43	49	3
Yawn, 2018 [23]	США	Нейрохирургия, оториноларингология	Ретроспективное	246	47,2 ± 8,9	22	19**	3**	0
Chang, 2020 [11]	Канада	Нейрохирургия, оториноларингология	Ретроспективное	434*	48,9 ± 11,4	37	36	372	17
Jia, 2023 [12]	Китай	Оториноларингология	Ретроспективное	265	42,6 ± 6,4	12	0	265	0

Примечание. #Перечислены используемые хирургические доступы без указания их количества. \*В группе «случай» отмечали развитие немедленной и отсроченной НЛН. \*\*В исследовании указано количество только тех доступов, при которых наблюдали НЛН.

В исследовании R.P. Morton и соавт. в послеоперационном периоде пациентам с герпетической инфекцией в анамнезе превентивно назначали противовирусный препарат (ацикловир) [9]. В 4 из 9 исследований было использовано парентеральное введение дексаметазона с целью предупреждения развития отёка ЛН [11, 12, 20, 21]. Наряду с терапией глюкокортикостероидами, в исследовании S. Chang и соавт. также проводились противоотёчная и антибиотикотерапия [11]. В исследовании V.K.K.S. Karant и соавт. в случае падения амплитуд моторных ответов с мышц, иннервируемых ЛН, интраоперационно в качестве вазодилатора использовали раствор папаверина, а также нимодипин, способствующий, по мнению авторов, аксональному росту и процессу ремиелинизации [21]. В остальных публикациях отсутствовали данные по применению лекарственных препаратов.

#### Функция лицевого нерва через 12 мес после операции

Исходя из результатов метаанализа исходов восстановления функции ЛН через 12 мес после операции, выполненного по модели случайных эффектов, установлено более

благоприятное течение заболевания у пациентов с отсроченной НЛН (рис. 4). Шансы восстановления функции мимической мускулатуры у пациентов с ранней послеоперационной НЛН (ОШ = 4,13 (2,03–5,92)) были в 2 раза ниже, чем у пациентов с нарушением функции ЛН более чем через 48 ч после оперативного вмешательства (ОШ = 8,07 (4,70–13,84)).

#### Обсуждение

Основными методами лечения ВШ являются микрохирургическое удаление, радиотерапия (стереотаксическая радиотерапия, гамма-нож, кибер-нож) и наблюдательная тактика (как правило, при отсутствии клинических симптомов) [24, 25]. При тотальном или субтотальном удалении опухоли традиционно используют ретро-сигмоидный, транслабиринтный доступы или доступ из средней черепной ямки [26]. Данные о том, что особенности хирургических доступов являются фактором риска развития НЛН, противоречивы [27]. Вероятными повреждающими факторами во время операции, приводящими к нарушению функции ЛН, могут быть его тракция, сдавление, коагуляция или повреждение аспиратором [28].

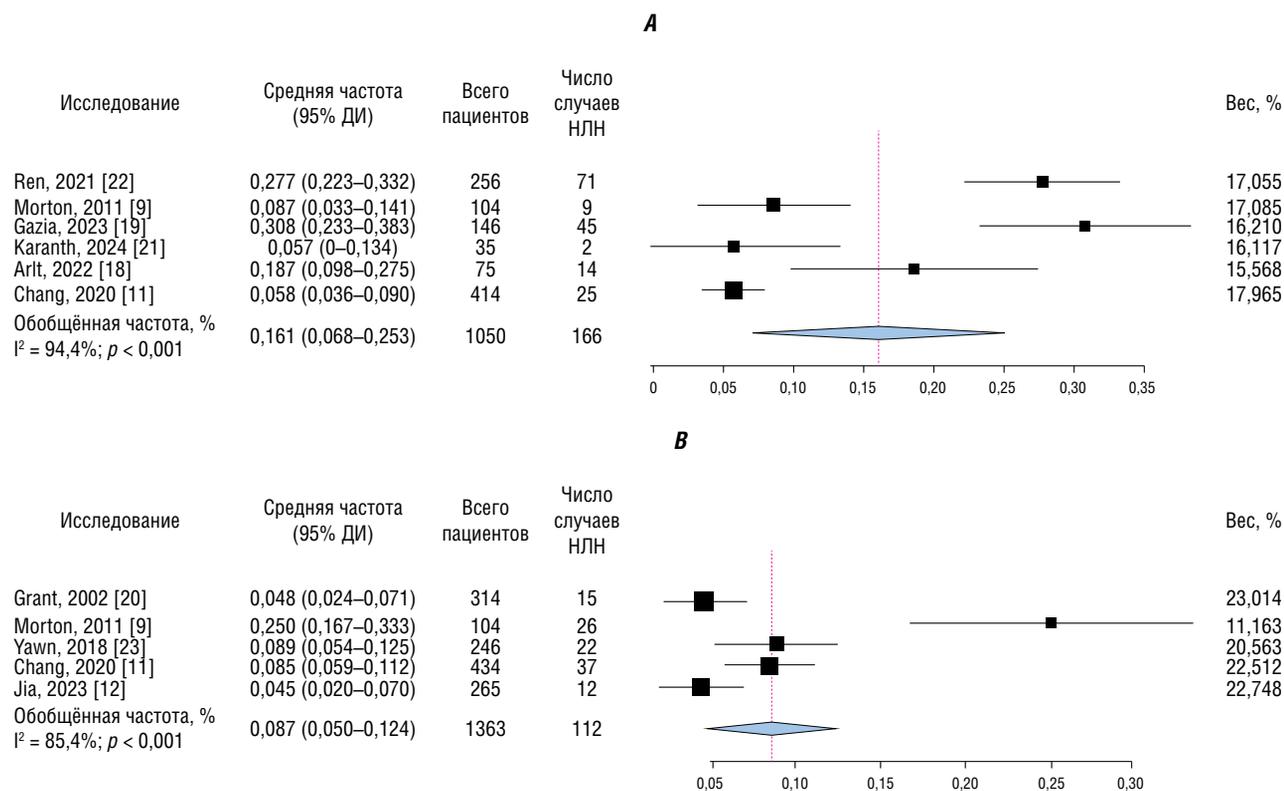


Рис. 3. Результаты метаанализа частоты встречаемости ранней (А) и отсроченной (Б) послеоперационной НЛН после микрохирургического удаления ВШ.

Золотым стандартом хирургии ВШ является использование ИОНМ с целью обеспечения анатомической идентификации, защиты от потенциально повреждающих событий, прогнозирования послеоперационной функции ЛН. Методика прямой стимуляции нерва тем не менее не может быть использована для непрерывного мониторинга функции ЛН, а служит инструментом, позволяющим идентифицировать нерв в определённый момент времени и, как правило, в случае его доступности для нейрохирурга. Кроме оценки амплитуд при дистальной и проксимальной прямой стимуляции ЛН, интраоперационно также возможно оценивать максимальную амплитуду М-волны при прямой стимуляции нерва силой тока 2 мА во время резекции определённого участка опухоли. Амплитуда М-волны < 1200 мкВ и увеличение латентности > 8 мс до резекции ВШ были определены как потенциальные маркеры наличия адгезии и вовлечения в капсулу опухоли ЛН. И наоборот, при амплитуде М-волны > 3500 мкВ было возможным провести тотальное удаление ВШ [29].

В данном метаанализе мы изучили частоту развития НЛН после микрохирургического удаления ВШ с использованием ИОНМ. Согласно полученным данным, частота развития ранней послеоперационной НЛН составляет 16,1%, а отсроченной – 8,7%. Эти результаты подчёркивают высокие риски осложнений, связанные с хирургическим лечением ВШ, и подтверждают необходимость применения современных методов мониторинга для снижения вероятности их развития.

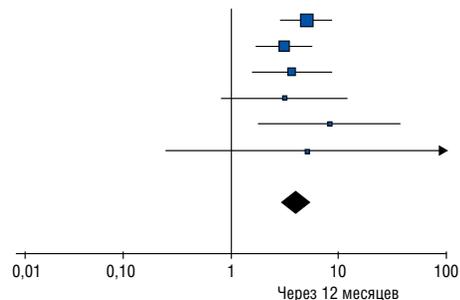
Одним из наиболее важных аспектов метаанализа является то, что пациенты с отсроченной нейропатией продемонстрировали лучшие результаты восстановления функции ЛН через 12 мес по сравнению с пациентами, у которых наблюдали раннюю послеоперационную НЛН. Можно предположить, что более позднее появление симптомов, вероятно, связано с менее травматичным повреждением ЛН или наличием резервных механизмов восстановления, которые активируются после оперативного вмешательства.

В отобранных исследованиях отмечена высокая гетерогенность, что может указывать на различия в методах хирургического доступа, использовании ИОНМ и протоколах наблюдения за пациентами. Так, частота развития ранней послеоперационной НЛН варьировала от 5,7% до 27,7%, что требует более строгого стандарта определения и классификации НЛН в клинической практике.

В настоящее время в хирургии ВШ всё большую популярность набирает использование мультимодального ИОНМ, включающего электромиографию покоя, прямую стимуляцию нерва и транскраниальную электростимуляцию с регистрацией вызванных моторных ответов с мимических мышц. Дальнейшие исследования должны быть посвящены оценке частоты возникновения послеоперационной НЛН при различных комбинациях указанных методик ИОНМ.

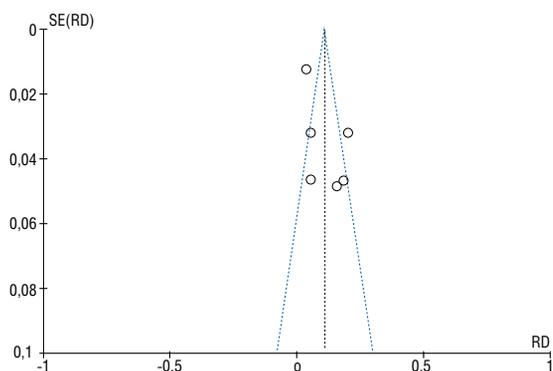
**A**

Исследование	Всего пациентов	Число случаев НЛН		Вес, %	ОШ (95% ДИ)
		после операции	через 12 мес		
Ren, 2021 [22]	256	71	18	38,7	5,07 (2,92–8,81)
Gazia, 2023 [19]	146	45	18	32,1	3,17 (1,73–5,81)
Chang, 2020 [11]	434	25	7	16,3	3,73 (1,60–8,72)
Morton, 2011 [9]	104	9	3	6,6	3,19 (0,84–12,14)
Arlt, 2022 [18]	75	14	2	5,1	8,38 (1,83–38,31)
Karanth, 2024 [21]	35	2	0	1,2	5,30 (0,25–114,47)
Всего	1050	166	48	100	4,13 (2,93–5,82)



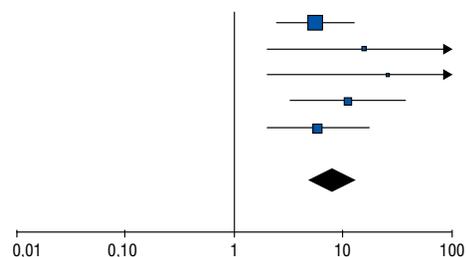
Гетерогенность:  $\tau^2 = 0,00$ ;  $\chi^2 = 2,34$ ;  $df = 5$  ( $p = 0,80$ );  $I^2 = 0\%$

Тест на суммарный эффект:  $Z = 8,10$  ( $p < 0,00001$ )



**B**

Исследование	Всего пациентов	Число случаев НЛН		Вес, %	ОШ (95% ДИ)
		после операции	через 12 мес		
Chang, 2020 [11]	434	37	7	46,7	5,69 (2,51–12,90)
Grant, 2002 [20]	314	15	1	6,9	15,70 (2,06–119,61)
Jia, 2023 [12]	265	12	0	3,5	26,18 (1,54–444,55)
Morton, 2011 [9]	104	26	3	16,4	11,22 (3,28–38,43)
Yawn, 2018 [23]	246	22	4	26,5	8,07 (4,70–13,84)
Всего	1363	112	15	100	8,07 (4,70–13,84)



Гетерогенность:  $\chi^2 = 2,36$ ;  $df = 4$  ( $p = 0,67$ );  $I^2 = 0\%$

Тест на суммарный эффект:  $Z = 7,58$  ( $p < 0,00001$ )

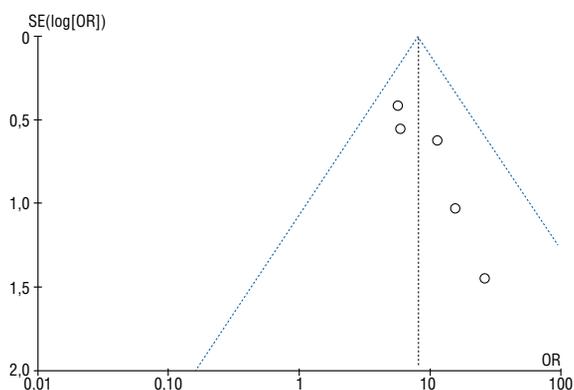


Рис. 4. Результаты метаанализа оценки функции ЛН через 12 мес после операции у пациентов с ранней (A) и отсроченной (B) послеоперационной НЛН после микрохирургического удаления ВШ.

## Заклучение

Проведённый метаанализ подтверждает, что даже с использованием ИОНМ частота развития НЛН после микрохирургического удаления ВШ составляет 16,1% для ранней формы и 8,7% — для отсроченной. Результаты исследования

подчёркивают необходимость применения ИОНМ для минимизации риска интраоперационных осложнений. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на стандартизации классификации НЛН по срокам возникновения в послеоперационном периоде, а также на улучшении и стандартизации протокола ИОНМ в хирургии ВШ.

## Список источников | References

1. Propp JM, McCarthy BJ, Davis FG, Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of vestibular schwannomas. *Neuro Oncol*. 2006;8(1):1–11. doi: 10.1215/S1522851704001097
2. Ahn MS, Jackler RK, Lustig LR. The early history of the neurofibromatoses. Evolution of the concept of neurofibromatosis type 2. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996; 122(11):1240–1249. doi: 10.1001/archotol.1996.01890230086016
3. Ballance CA. Some points in the surgery of the brain and its membranes. 2<sup>nd</sup> ed. London; 1907.
4. Koerbel A, Gharabaghi A, Safavi-Abbasi S, et al. Evolution of vestibular schwannoma surgery: the long journey to current success. *Neurosurg Focus*. 2005;18(4):e10. doi: 10.3171/foc.2005.18.4.11
5. Krause F, Haubold A, Thorek M. Surgery of the brain and spinal cord, based on personal experiences. New York; 1912.
6. Delgado TE, Buchheit WA, Rosenholtz HR, Chrissian S. Intraoperative monitoring of facial muscle evoked responses obtained by intracranial stimulation of the facial nerve: a more accurate technique for facial nerve dissection. *Neurosurgery*. 1979;4(5):418–421. doi: 10.1227/00006123-197905000-00007
7. Machetanz K, Roegele M, Liebsch M, et al. Predictive value of facial motor-evoked potential and electromyography for facial motor function in vestibular schwannoma surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2024;166(1):23. doi: 10.1007/s00701-024-05927-0
8. Arnoldner C, Mick P, Pirouzmand F, et al. Facial nerve prognostication in vestibular schwannoma surgery: the concept of percent maximum and its predictability. *Laryngoscope*. 2013;123(10):2533–2538. doi: 10.1002/lary.24083
9. Morton RP, Ackerman PD, Pisansky MT, et al. Prognostic factors for the incidence and recovery of delayed facial nerve palsy after vestibular schwannoma resection. *J Neurosurg*. 2011;114(2):375–380. doi: 10.3171/2010.5.JNS091854
10. Carlstrom LP, Copeland WR 3<sup>rd</sup>, Neff BA, et al. Incidence and risk factors of delayed facial palsy after vestibular schwannoma resection. *Neurosurgery*. 2016;78(2):251–255. doi: 10.1227/NEU.0000000000001015
11. Chang S, Makarenko S, Despot I, et al. Differential recovery in early- and late-onset delayed facial palsy following vestibular schwannoma resection. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2020;18(1):34–40. doi: 10.1093/ons/0180083
12. Jia XH, Gao Z, Lin NE, et al. Delayed facial nerve paralysis after vestibular schwannoma resection. *World Neurosurg*. 2023;170:e431–e435. doi: 10.1016/j.wneu.2022.11.036
13. Kheirkhah M, Brodoehl S, Leistriz L, et al. Abnormal emotional processing and emotional experience in patients with peripheral facial nerve paralysis: an MEG study. *Brain Sci*. 2020;10(3):147. doi: 10.3390/brainsci10030147
14. Coulson SE, O'dwyer NJ, Adams RD, Croxson GR. Expression of emotion and quality of life after facial nerve paralysis. *Otol Neurotol*. 2004;25(6):1014–1019. doi: 10.1097/00129492-200411000-00026
15. Nabhan A, Ahlhelm F, Reith W, et al. Function of the facial nerve after operative treatment of acoustic neuromas. Influence of intraoperative monitoring. *Nervenarzt*. 2005;76(2):170–174. doi: 10.1007/s00115-004-1778-4
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
17. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл–Оттава. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2016;3(25):14–19.
18. Rebrova OYu, Fediaeva VK. The Questionnaire to assess the risk of systematic bias in non-randomized comparative studies: the Russian-language version of the Newcastle–Ottawa scale. *Medical technologies. Evaluation and selection*. 2016;3(25):14–19.
19. Arlt F, Kasper J, Winkler D, et al. Facial nerve function after microsurgical resection in vestibular schwannoma under neurophysiological monitoring. *Front. Neurol*. 2022; 13:850326. doi: 10.3389/fneur.2022.850326
20. Gazia F, Callejo A, Pérez-Grau M, et al. Pre- and intra-operative prognostic factors of facial nerve function in cerebellopontine angle surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023;280(3):1055–1062. doi: 10.1007/s00405-022-07556-8
21. Grant GA, Rostomily RR, Kim DK, et al. Delayed facial palsy after resection of vestibular schwannoma. *J Neurosurg*. 2002;97(1):93–96. doi: 10.3171/jns.2002.97.1.0093
22. Karanth VKKS, Yerragunta T, Sampath N, et al. Multimodal intraoperative neurophysiological monitoring with special emphasis on facial MEPs for facial nerve preservation in vestibular schwannoma surgeries: Surgical nuances and outcome predictability. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2024;68(2):118–125. doi: 10.25259/ijpp\_77\_2024
23. Ren Y, MacDonald BV, Tawfik KO, et al. Clinical predictors of facial nerve outcomes after surgical resection of vestibular schwannoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;164(5):1085–1093. doi: 10.1177/0194599820961389
24. Yawn RJ, Dedmon MM, Xie D, et al. Delayed facial nerve paralysis after vestibular schwannoma resection. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2018;80(3):283–286. doi: 10.1055/s-0038-1669941
25. Starnoni D, Giammattei L, Cossu G, et al. Surgical management for large vestibular schwannomas: a systematic review, meta-analysis, and consensus statement on behalf of the EANS skull base section. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(11):2595–2617. doi: 10.1007/s00701-020-04491-7
26. Prasad SC, Patnaik U, Grinblat G, et al. Decision making in the wait-and-scan approach for vestibular schwannomas: is there a price to pay in terms of hearing, facial nerve, and overall outcomes? *Neurosurgery*. 2018;83(5):858–870. doi: 10.1093/neuros/nyx568
27. Palavani LB, Batista S, Andreão FF, et al. Retrosigmoid versus middle fossa approach for hearing and facial nerve preservation in vestibular schwannoma surgery: a systematic review and comparative meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2024;124:1–14. doi: 10.1016/j.jocn.2024.04.007
28. Акулов М.А., Танышин С.В., Шиманский В.Н. и др. Эффективность ботулинотерапии в лечении отсроченной нейропатии лицевого нерва после удаления невриномы слухового нерва. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко*. 2018;82(5):81–87.
29. Akulov MA, Taniashin SV, Shimanskii VN, et al. The efficacy of botulinum therapy in treatment of delayed facial palsy after resection of vestibular schwannoma. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2018;82(5):81–87. doi: 10.17116/neiro20188205181
30. Tos M, Youssef M, Thomsen J, Turgut S. Causes of facial nerve paresis after translabyrinthine surgery for acoustic neuroma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992;101(10):821–826. doi: 10.1177/000348949210101004
31. Henz GD, Gonçalves RF, Nogueira GN, Isolan GR. Latest advances in facial nerve intraoperative monitoring for vestibular schwannoma – up to date 2024. *Contemporary J*. 2024;4(8):1–19. doi: 10.56083/RCV4N8-126

## Информация об авторах

*Селиверстова Екатерина Геннадьевна* – канд. мед. наук, с. н. с. отд. неотложной нейрохирургии, врач функциональной диагностики, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9652-1457>

*Синкин Михаил Владимирович* – д-р мед. наук, профессор, в. н. с. отд. неотложной нейрохирургии, руководитель группы клинической нейрофизиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия; и. о. зав. каф. медицинских нейротехнологий Института нейронаук и нейротехнологий РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>

*Андрей Анатольевич Гринь* – д-р мед. наук, член-корр. РАН, зав. научным отд. неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия; профессор каф. фундаментальной нейрохирургии факультета дополнительной профессиональной подготовки РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>

**Вклад авторов:** *Селиверстова Е.Г.* – сбор и анализ полученных данных, концепция статьи, написание текста рукописи, оформление рукописи, статистическая обработка данных; *Синкин М.В., Гринь А.А.* – концепция статьи, проверка интеллектуального содержания статьи.

## Information about the authors

*Ekaterina G. Seliverstova* – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Emergency neurosurgery department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9652-1457>

*Mikhail V. Sinkin* – Dr. Sci. (Med.), Head, Clinical neurophysiology laboratory, Emergency neurosurgery department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia; Acting Head, Medical neurotechnology department, Institute of Neuroscience and Neurotechnologies, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>

*Andrey A. Grin* – Dr. Sci. (Med.), Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Emergency neurosurgery department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia; Professor, Fundamental neurosurgery department, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>

**Authors' contributions:** *Seliverstova E.G.* – collection and analysis of the obtained data, concept of the article, drafting of the manuscript, manuscript design, statistical processing of the data; *Sinkin M.V., Grin A.A.* – concept of the article, revision, supervision.



# Цереброметаболическое здоровье

М.М. Танащян, К.В. Антонова

Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

## Аннотация

В статье освещена глобальная проблема поражения нервной системы и церебральных последствий при метаболических расстройствах. Представлена концепция нарушения цереброметаболического здоровья как прогрессивное прогрессирующее мозговой дисфункции. Выделение последовательности изменений на всех этапах определяет важность и таргетность своевременного вмешательства для обеспечения мер профилактики и лечения сосудистых заболеваний головного мозга.

**Ключевые слова:** инсульт; цереброваскулярные заболевания; когнитивные нарушения; ожирение; сахарный диабет; цереброметаболическое здоровье

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Российский центр неврологии и нейронаук. E-mail: kseniya.antonova@mail.ru. Антонова К.В.

**Для цитирования:** Танащян М.М., Антонова К.В. Цереброметаболическое здоровье. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(2):62–73.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1359>

EDN: <https://elibrary.ru/TJXFNR>

Поступила 07.05.2025 / Принята в печать 16.05.2025 / Опубликовано 30.06.2025

## Cerebrometabolic Health

Marine M. Tanashyan, Ksenia V. Antonova

Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

## Abstract

The article addresses the global challenge of nervous system damage and cerebral consequences in metabolic disorders. It introduces the concept of impaired cerebral metabolic health as a progressive progression of cerebral dysfunction. Delineating the sequence of changes at all stages underscores the importance of targeted timely interventions to ensure preventive measures and treatment of cerebral vascular diseases.

**Keywords:** stroke; cerebrovascular disease; cognitive impairment; obesity; diabetes mellitus; cerebrometabolic health

**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, Russia, 125367. Russian Center of Neurology and Neurosciences. E-mail: kseniya.antonova@mail.ru. Ksenia V. Antonova

**For citation:** Tanashyan M.M., Antonova K.V. Cerebrometabolic health. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(2):62–73

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1359>

EDN: <https://elibrary.ru/TJXFNR>

Received 07.05.2025 / Accepted 16.05.2025 / Published 30.06.2025

## Введение

Сохранение населения, укрепление здоровья и повышение благополучия людей является стратегической национальной целью. Ключевой задачей является рост

ожидаемой продолжительности здоровой и активной жизни населения России. Для достижения важнейших поставленных целей в условиях динамичных изменений современности необходимо оперативно внедрять эффективные меры в сфере здравоохранения. Развитие меди-

цинской науки, создание изделий и платформ нового поколения, биомедицинских и когнитивных технологий необходимы для действий в сфере народосбережения, отвечающих на вызовы сегодняшнего дня.

К приоритетным задачам сохранения здоровья населения относится борьба с глобальным лидером среди причин смерти – болезнями системы кровообращения, в структуре которых имеет большой вес и занимает обособленные позиции цереброваскулярная патология. Сосудистые заболевания головного мозга характеризуются не только высоким уровнем инвалидизации и смертности, но и нейрокогнитивными расстройствами, способными привести к утрате независимости. Когнитивные расстройства и деменция утвердились в качестве приоритета общественного здравоохранения, требующего действий на национальном уровне.

Сосудистые заболевания головного мозга – группа заболеваний, представляющая собой не только важную медицинскую, но и социально-экономическую проблему. Мероприятия по профилактике цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), принимаемые как на популяционном, так и на индивидуальном уровне, должны влиять на основные метаболические факторы риска – индукторы роста сосудистых заболеваний: острых нарушений мозгового кровообращения (НМК), хронических ЦВЗ, церебральной микроангиопатии и сопутствующих им когнитивных расстройств [1–4].

Связь обменных и церебральных расстройств доказана, однако проблема единства широкого спектра патологии мозга, в первую очередь сосудистой, и метаболических нарушений не имела системного решения. Высокая частота заболеваемости и смертности от ЦВЗ, бремя инсульта и когнитивных нарушений (КН) вызывает множество вопросов, ответы на которые до конца не найдены. Разработанная **концепция цереброметаболического здоровья** отражает взаимодействие метаболических факторов риска, сосудистой системы, структурное и функциональное состояние мозга. В условиях нарушения цереброметаболического здоровья, особенно для лиц с неблагоприятными характеристиками образа жизни, существует необходимость в понимании механизмов развития, определении возможностей профилактики и лечения неблагоприятного цереброметаболического статуса в зависимости от этапа развития изменений.

### Континуум цереброметаболических нарушений

Существует ряд факторов или основополагающих причин, влияющих на развитие хронических болезней. Они являются отражением основных движущих сил, приводящих к социальным, экономическим и культурным изменениям, – в первую очередь это глобализация, воздействие которой на здоровье человечества опосредуется изменением гомеостаза. Таким образом, комплекс социально-экономических, демографических и экологических изменений, затрагивающий государства, ложится в основу наблюдаемой проблемы синдемии цереброметаболических расстройств, что непосредственно отражается на качестве и продолжительности жизни.

### Глобальные последствия синдемии церебральных и метаболических расстройств

Результаты эпидемиологических исследований, динамика абсолютных показателей инсульта за прошедшие три десятилетия подчёркивают неуклонно возрастающую важность проблемы цереброметаболического здоровья. По данным Исследования глобального бремени болезней, травм и факторов риска<sup>1</sup>, в 2021 г. инсульт был третьей по частоте причиной смерти – 7,3 млн (95% доверительный интервал (ДИ) 6,6–7,8 случаев; 10,7% (9,8–11,3) от всех смертей) после ишемической болезни сердца и COVID-19 и четвертой по частоте причиной потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность (disability-adjusted life-years, DALY): 160,5 млн (147,8–171,6) DALY; 5,6% (5,0–6,1) всех DALY. Существенное увеличение значения DALY было связано с метаболическими факторами. Наибольшую динамику роста среди факторов риска НМК демонстрирует высокий индекс массы тела (ИМТ) – 88,2% (53,4–117,7). Бремя инсульта связано с высоким уровнем глюкозы плазмы натощак – 32,1% (26,7–38,1), рационом питания с большой долей сахаросодержащих напитков – 23,4% (12,7–35,7), низкой физической активностью – 11,3% (1,8–34,9), высоким систолическим артериальным давлением – 6,7% (2,5–11,6), а также средовыми факторами. Инсульт, обусловленный метаболическими рисками, составил 68,8% (57,6–77,5) всех НМК [1]. Указанные факторы риска являются модифицируемыми и потенциально предотвратимыми, что определяет значимость их стратификации и коррекции с целью снижения бремени инсульта.

**Когнитивные нарушения.** В сфере национальных стратегических интересов чётко обозначены задачи снижения бремени возраст-ассоциированных расстройств: предупреждения и лечения КН и сенсорных нарушений, превентивной медицины, здорового и активного долголетия. Основными причинами КН в старшем возрасте являются различные нейродегенеративные заболевания, ЦВЗ и дисметаболические нарушения. Прогнозируется увеличение числа людей с деменцией с 57,4 (50,4–65,1) млн случаев во всём мире в 2019 г. до 152,8 (130,8–175,9) млн в 2050 г. Обнаружены веские доказательства, подтверждающие важность потенциально изменяемых факторов риска деменции. Характеристика распределения и масштабов ожидаемого роста имеет решающее значение для планирования мер противодействия. Спрогнозированная возрастающая распространённость деменции (с 2019 по 2050 г.) обусловлена тремя факторами риска, включёнными в Исследование глобального бремени болезней, травм и факторов риска: высокий ИМТ, высокий уровень глюкозы плазмы натощак и курение. Рост числа людей, живущих с деменцией, подчёркивает необходимость усилий по планированию общественного здравоохранения, включая многогранные подходы и расширение масштабов вмешательств для устранения изменяемых факторов риска [5].

Определение ключевой роли, которую играют метаболические нарушения в церебральной дисфункции, является

<sup>1</sup>Global burden of disease, injuries, and risk factors study.  
URL: <https://www.healthdata.org/research-analysis/about-gbd>

ся базисом для формирования новых подходов к борьбе с нейрокогнитивными расстройствами, ассоциированными с нарушением цереброметаболического здоровья.

**Метаболические заболевания**, такие как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) и ожирение, представляют собой значительные и растущие проблемы для глобальных систем здравоохранения [6, 7]. Патологические основы этих метаболических заболеваний взаимосвязаны и являются основными факторами риска болезней системы кровообращения – главной причины смерти во всём мире [8, 9]. Раскрыто глобальное бремя пяти распространённых метаболических заболеваний [6, 10]: СД 2-го типа (СД2), АГ, гиперхолестеринемии, ожирения и неалкогольной жировой болезни печени [11–13]. При этом метаболические заболевания часто сосуществуют и оказывают на здоровье совокупное воздействие [7, 13]. В 2021 г. среди пяти распространённых метаболических заболеваний наибольшее бремя несла АГ (226 (259–9190) млн DALY), в то время как СД2 (75 (63–90) млн DALY) привнес к гораздо большей инвалидности, чем неалкогольная жировая болезнь печени (3,67 (2,90–4,61) млн). Значение этих метаболических заболеваний возрастает в течение последних трёх десятилетий, причём глобальные последствия СД2 и ожирения преобладают, в то время как влияние бремени АГ и гиперхолестеринемии уменьшается. Несмотря на медицинские и профилактические вмешательства, наблюдается резкий рост числа летальных исходов и смертности, связанных с метаболическими болезнями, что подчёркивает необходимость скоординированных мер [5].

Изменения в рационе и физической активности часто становятся следствием экологических и социальных перемен в результате прогресса в таких секторах, как здравоохранение, сельское хозяйство, транспорт, городское планирование, производство и сбыт продуктов питания, маркетинг и производственные технологии. Увеличение веса и ожирение, обусловленные указанными изменениями, ведут к глобальным нарушениям здоровья общества.

**Ожирение** – пандемия начала XXI в. (39–49% населения мира), ассоциированная с сосудистой патологией головного мозга. Распространённость ожирения утроилась с 1975 г. На настоящее время 30% населения мира имеют ожирение или избыточную массу тела [1]. В целом для России характерны общемировые тренды: среднепопуляционное значение ИМТ составляет 27,6 кг/м<sup>2</sup>, ожирение чаще встречается у женщин, доля людей с ожирением увеличивается с возрастом, возрастает представленность абдоминального ожирения [14]. Согласно результатам скрининга популяции трудоспособного возраста 40–59 лет, проведённого Российским центром неврологии и нейронаук (РЦНН), ожирение отмечено у трети обследованных, что в сумме с избыточным весом достигло 67% наблюдений [15].

Избыточный вес и ожирение связаны с более высокой частотой острого инсульта в целом и ишемического инсульта (ИИ) в частности, как у мужчин, так и у женщин. В обследованной нами группе пациентов с ИИ у 7% не зафиксировано повышения ИМТ, у 40% – избыточная

масса тела (25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>), ожирение – у 53%: у 34% – I степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>), у 13% – II степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>) и у 6% – III степени (ИМТ ≥ 40 кг/м<sup>2</sup>); значения ИМТ у больных с ИИ на фоне СД2 составили 32,7 (29–36) кг/м<sup>2</sup>, у больных без СД2 – 29 (27–31) кг/м<sup>2</sup>.

Кроме того, избыточный вес и ожирение ассоциированы с повышенным риском геморрагического инсульта у мужчин [16]. Распространённость ожирения у пациентов с НМК составляет 18–50% [17, 18]. Отмечено, что у пациентов с ожирением, которые пережили первый инсульт, наблюдаются меньшие показатели долгосрочной смертности после инсульта – «парадокс ожирения» [19, 20]. Однако эффект парадокса ожирения в исходах НМК может различаться в зависимости от патогенетического подтипа ИИ [21]. Парадокс наблюдался при использовании ИМТ в качестве критерия и не отмечен при использовании таких индексов, как соотношение окружности талии и окружности бёдер и доля жира в организме [22], что подчёркивает важность учёта фенотипа ожирения в прогнозе инсульта.

Избыточная жировая ткань (как в целом, так и висцеральная) связана со снижением когнитивных показателей после поправки на сердечно-сосудистые факторы риска, уровень образования и сосудистое поражение головного мозга [23]. При оценке влияния жировой ткани на микроангиопатию по результатам кросс-секционного исследования более 6000 добровольцев отмечено, что как таковое повышение ИМТ не связано с более высокой нагрузкой церебральной микроангиопатии; однако ассоциированные показатели метаболического неблагополучия (в особенности повышенное АД и гипергликемия) являются важными факторами риска микроангиопатии [24], что подтверждает важность комплексного подхода к проблеме цереброметаболического здоровья.

Именно абдоминальное ожирение, ассоциированное с метаболическими альтерациями, повышает риск ЦВЗ. Результаты современных исследований позволяют характеризовать ИМТ как недостаточно эффективный в определении риска развития коморбидных заболеваний, в том числе сосудистой патологии головного мозга. Предлагается ряд альтернативных подходов к оценке жировой массы тела пациента [25]. Пагубные последствия абдоминального ожирения связаны с дисфункцией висцеральной жировой ткани, которая, в свою очередь, коррелирует с такими факторами риска сосудистых заболеваний, как инсулинорезистентность, системное воспаление, дислипидемия, АГ [18].

Проведённое собственное исследование с использованием биоимпедансного анализа выявило, что пациенты с ЦВЗ по составу тела отличаются от лиц без сосудистой патологии мозга. У больных с сосудистой патологией мозга в ходе как антропометрических измерений, так и инструментальных исследований обнаружено увеличение числа маркеров висцерального перераспределения жира. Отмечено увеличение площади абдоминального жира (163,4 ± 63,5 против 136,34 ± 53,4 см<sup>2</sup>;  $p = 0,039$ ); окружности талии (106,7 ± 18,0 vs 98,2 ± 13,3 см;  $p = 0,017$ ); соотношения окружности талии к окружности бёдер (1,02 ±

0,1 vs 0,95 ± 0,08;  $p < 0,001$ ), отражающих абдоминальное ожирение при отсутствии значимых различий при оценке по ИМТ. Висцеральное перераспределение жировой массы, способствующее развитию метаболических нарушений, сочеталось с большей представленностью АГ, СД2 и измененный липидного спектра крови у пациентов с ЦВЗ [26].

Увеличение представленности метаболических расстройств повышает вероятность НМК. Метаанализ 87 исследований показал повышенный риск инсульта (OR = 2,27 (1,80–2,85)) [27] и рецидива инсульта (OR = 1,46 (1,07–1,97);  $p = 0,02$ ) [28]. Люди с 3 и более компонентами метаболического синдрома имеют повышенный риск инсульта в целом (OR = 1,29 (1,09–1,52)), а также повышенный риск развития ИИ (OR = 1,31, (1,05–1,63)) [29]. Отмечен и риск прогрессирования КН – от лёгких до деменции [30].

Многолетний цикл собственных работ по изучению особенностей клинической симптоматики как острых, так и хронических форм сосудистой патологии мозга при различных проявлениях метаболического синдрома выявил их большую и акцентированную выраженность. Более того, отмечены не только более глубокие нарушения неврологических функций, но и недостаточное их восстановление с худшими результатами в виде чувствительных и речевых расстройств, что может сказаться на реабилитационном потенциале больных [31–38].

**Сахарный диабет** – серьёзная проблема мирового здравоохранения вследствие эпидемических темпов прироста распространённости и глобального медико-социального ущерба, обусловленного тяжестью диабетических осложнений, риском инвалидизации и преждевременной смерти пациентов [39]. Согласно данным Международной диабетической федерации<sup>2</sup>, СД является одной из самых быстрорастущих глобальных чрезвычайных ситуаций в области здравоохранения XXI в. В 2024 г. количество пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире достигло 588,7 млн, что опередило ранее прогнозируемые темпы прироста, а к 2050 г. ожидается почти двукратное увеличение – до 852,5 млн человек (на 45%). По данным государственной статистики, в России увеличение числа пациентов с СД за 2009–2023 гг. достигло 74,5% [40]. Анализ клинко-эпидемиологического мониторинга СД на территории России показал, что целевой показатель гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c} < 7\%$ ) достигается лишь у 42% пациентов с СД2, а эффективный контроль АД – у 60% [41].

Многочисленные широкомасштабные эпидемиологические исследования показали, что СД выступает важным и независимым фактором риска развития инсульта [42]. Многомерная модель «палитры» рассматривает СД как сумму влияния нескольких факторов и выделяет субкатегории СД. В рамках выделения кластеров риск болезней системы кровообращения и инсульта ассоциирован с мягким, связанным с возрастом диабетом [45]. Стратификация неоднородной группы больных СД может быть использована для выделения когорты наибольшего риска, требующей дополнительных мониторинговых ме-

роприятий и лекарственных интервенций с целью профилактики НМК.

Среди пациентов с ИИ больные с СД составляют от 33%. Эти пациенты несколько моложе и имеют больше сопутствующих заболеваний [44, 45]. Даже при контроле всех факторов риск инсульта у больных СД увеличивается на 22% в возрасте до 55 лет; увеличение числа факторов риска вне целевого диапазона повышает вероятность инсульта, максимально у лиц моложе 55 лет – в 6,23 раза. Наиболее значимыми предикторами инсульта являются повышенный уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) и систолического артериального давления, большая длительность СД, низкая физическая активность и фибрилляция предсердий. Повышение уровня  $HbA_{1c}$  – наиболее сильный предиктор инсульта [46]. Частота постинсультных КН у больных с СД2 повышается в 5,8 раза (OR = 5,83 (2,07–16,41)) [47]. Отмечается повышение вероятности развития повторного НМК на фоне сопутствующего СД (OR = 1,50 (1,36–1,65)) [48]. Вероятность повторных событий одинаково высока для предиабета и СД, что указывает на вовлечение в сосудистые процессы уже на ранних стадиях нарушения обмена углеводов [49].

Наличие СД оказывает влияние не только на риск, но и на течение и исход НМК. В ходе работ, проведённых в РЦНН, у лиц с СД по сравнению с пациентами без СД подтверждены значимо худшие результаты госпитального периода инсульта (оценки по шкале инсульта Национального института здоровья – 6 (4–10) vs 4 (1–8);  $p = 0,03$ ; чаще отмечены отсутствие улучшения и нарастание неврологического дефицита (21,6 vs 7%;  $p = 0,02$ ) и незначительное улучшение (13,7 vs 4,7%;  $p = 0,004$ ). Результат восстановления функциональной независимости был также хуже при наличии СД2 (по модифицированной шкале Ренкина – 3 (1–4) vs 2 (0–3) балла;  $p = 0,02$ ), а доля пациентов, достигших результата 0–2 баллов, на фоне СД2 была меньше (46 vs 72%), что подчёркивает социальную значимость метаболической коморбидности в проблеме НМК [34, 50].

Согласно нашим данным, развитие острых НМК у больных СД2 сопровождается гипергликемией (9,1 (7,1–12,0) ммоль/л), повышением уровня  $HbA_{1c}$  (7,8 (6,8–9,6)%), причём значения 8% и более выявлены у 34% пациентов, что свидетельствует о роли неудовлетворительного гликемического контроля в генезе сосудистой патологии мозга и подтверждает значимость и важность его коррекции в превентивных целях [51].

Продемонстрировано негативное влияние не только гипер-, но и гипогликемии, накопления конечных продуктов гликирования (КПГ) на прогноз и восстановление больных с НМК. Показано, что такие параметры, как длительность заболевания СД, уровень  $HbA_{1c}$  и гликемии статистически значимы для формирования большей инвалидизации. Вероятность неблагоприятного исхода НМК ( $mRs \leq 3$ ) увеличивалась при значениях  $HbA_{1c} \geq 7$ , что подтверждает целесообразность достижения целей гликемического контроля. Разработан алгоритм оценки углеводного обмена и формирования прогноза у больных в острейшем периоде инсульта [32, 50].

<sup>2</sup> IDF Diabetes Atlas 2025. URL: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>

Метаболические расстройства оказывают влияние на КН. Выделяют группы факторов риска КН при СД, в том числе генетические:

- классические (старший возраст, низкий уровень образования, депрессия, малоподвижный образ жизни, курение, семейный анамнез);
- ассоциированные с диабетом (гипо- и гипергликемия, гиперинсулинемия, ретинопатия, нефропатия, большая длительность СД);
- сосудистые (АГ, дислипидемия, НМК, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическое заболевание нижних конечностей);
- генетические (аллель E4 ApoE, генотипа гаптоглобина-1-1 и генотип рецептора конечных продуктов гликирования Gly/Ser) [52].

Проведённое нами исследование обнаружило паттерн изменений при сосудистой патологии мозга и СД2, который проявляется одновременным нарушением углеводного обмена и нейрокогнитивной дисфункцией, сопровождающейся нейрофизиологическими и нейровизуализационными изменениями. Подобная коморбидность характеризуется не только расстройствами памяти и внимания, но и значительным нарушением управляющих функций мозга, а регуляторная недостаточность проявляется в первую очередь инертностью психических процессов, расстройствами эмоционально-волевой сферы. Качество гликемического контроля оказывает влияние на результаты оценки когнитивных функций. Обнаружена не только взаимосвязь клинических, нейрофизиологических и метаболических характеристик, но и возможность диагностики субклинических проявлений нарушения функциональной активности ЦНС у больных хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга на фоне СД. Особую значимость раннему выявлению и терапии КН у данной категории больных придаёт тот факт, что СД, как никакое другое заболевание, требует от пациента активного участия в контроле и лечении [53].

Вопросы приверженности лечению важны для достижения клинического результата, особенно у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями. Пациенты с цереброметаболическими проблемами продемонстрировали неполную или малую приверженность в разных аспектах терапевтического воздействия. Так, отмечена низкая приверженность терапии у 10,3% больных без СД и у 34,4% при наличии СД2 ( $p = 0,001$ ). Параметры ожирения, определяемые не только по ИМТ, но и по окружности талии, имели значимую обратную связь с приверженностью модификации образа жизни и общей приверженностью лечению. Согласно разработанной модели определения низкого комплаенса, при одновременном наличии СД2 и АГ следует ожидать снижение приверженности медицинскому сопровождению более чем у 20% пациентов. Обнаружена мультифакториальная взаимосвязь аспектов приверженности лечению с клиническим течением сосудистого заболевания, наличием маркеров риска метаболических девиаций, приводящая к формированию «порочного круга»: неудовлетворительный метаболический контроль → ЦВЗ → КН → низкая приверженность [54].

В аспекте возраст-зависимой патологии головного мозга следует подчеркнуть, что СД является моделью ускоренного церебрального старения, что ещё больше повышает риск развития связанных с возрастом дегенеративных и сосудистых заболеваний нервной системы. Одним из суррогатных биомаркеров старения может служить разница в возрасте белого вещества головного мозга, которая представляет собой дельту между результатом инструментальной оценки возраста белого вещества (на основе диффузионно-взвешенных МРТ-изображений) и хронологическим возрастом. Среди всех факторов риска наиболее сильно связан с увеличением такой разницы СД2 (1,39 года;  $p < 0,001$ ), за которым следуют АГ и курение. Наличие СД2 может ассоциироваться с диффузной атрофией головного мозга, а также изменением функциональной коннективности и снижением перфузии головного мозга.

**Атеросклероз церебральных артерий** является ведущим процессом в спектре подтипов сосудистой патологии мозга. Результаты серии исследований, проведённых в РЦНН, подтвердили большую частоту прогрессирования атеросклероза церебральных сосудов при наличии СД2. Так, ультразвуковая оценка брахиоцефальных артерий обнаружила, что распространённость процесса с вовлечением различных бассейнов выражена больше у пациентов с комбинированными цереброметаболическими нарушениями [35]. Прогрессирование атеросклероза в системе внутренней сонной артерии сопряжено также с выраженными изменениями биомаркеров воспалительной реакции сосудистой стенки и неангиогенеза – липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2), фактора некроза опухоли- $\alpha$  и фактора роста эндотелия сосудов, более высокими значениями гликемии. В свою очередь, прогрессирование атеросклеротического поражения каротидной системы в 50% случаев сопровождалось появлением новой или ухудшением имеющейся неврологической симптоматики [36].

При метаболических расстройствах регистрируется агрессивный атеросклеротический процесс, что отражается в превалирующей частоте атеротромботических подтипов НМК и выявлении стенозов церебральных артерий высокой градации. Одновременная оценка состояния углеводного и липидного обмена с вычислением индекса «триглицериды–глюкоза» у больных с острыми и хроническими формами НМК позволила не только выявить низкую чувствительность к инсулину у этой категории больных, но и показала значимость глюкозотоксичности в формировании гемодинамически значимых стенозов, развитии и прогнозе ЦВЗ [35, 37, 50]. В проспективном исследовании у больных сосудистыми заболеваниями мозга с проведением фокусированного анализа случаев со стенозом более 50% одной из внутренних сонных артерий обнаружено, что наличие метаболического синдрома чаще ассоциировалось с развитием стенозов высокой степени (70–99%). У больных с СД2 и симптомными стенозами в 87,5% случаев отмечалось наличие стенозов высокой степени. По ультразвуковым характеристикам у пациентов, коморбидных по СД2, преобладали гиперэхогенные атеросклеротические бляшки, в том числе с участками кальциноза.

Цикл исследований по церебральному атеросклерозу позволил предложить модель биомаркерной оценки атерогенного потенциала у пациентов с ишемическими НМК и коморбидным СД2, включающую маркеры липидного спектра, дисфункции эндотелия, воспаления, гемостазиологические параметры и адипокины. К проатерогенным показателям отнесены уровни высокочувствительной гиператерогенной малой плотной субъединицы липопротеинов низкой плотности, общего холестерина, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ , эндотелина-1, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, фактора роста эндотелия сосудов А, тромбоцитарного фактора роста ВВ, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , С-реактивного белка, ИЛ-6. Категорию антиатерогенных факторов составили липопротеин (а), липопротеины высокой плотности, NO, тканевый активатор плазминогена, адипонектин. Эта технология определения прогрессирования церебрального атеросклероза на основе изучения биомаркеров атерогенеза используется для оптимизации диагностических подходов и тактики терапии пациентов с цереброметаболическими нарушениями [55, 56]. Продолжается поиск новых биомаркеров в условиях эпидемического роста метаболических болезней, который направлен на стратификацию больных высокого риска и имеет клинический потенциал.

Важным подтверждением неблагоприятного влияния сопутствующих метаболических факторов на течение и прогрессирование церебрального атеросклероза явились морфологические исследования биоптатов атеросклеротических бляшек, изъятых во время профилактической каротидной эндартерэктомии. При морфологическом исследовании чаще выявляются критический атеросклероз, активное течение атеросклероза, преобладание больших очагов атероматоза и количества липофагов в составе атеросклеротической бляшки, явления очагового фиброза с кальцинозом в средней оболочке артерий [57].

### Механизмы развития цереброметаболических расстройств

Одновременный эпидемический рост распространённости метаболических нарушений, заболеваемости ожирением и СД неизбежно негативно влияют на результат усилий мирового сообщества по борьбе с сосудистой патологией мозга.

Современные знания позволяют рассматривать мозг как многофункциональный эндокринный орган, который осуществляет регуляцию нервных и эндокринных процессов, обеспечивая развитие и координацию систем организма. Ожирение представляет собой комплекс первично адаптивных, а по мере прогрессирования болезни – патологических изменений, запускаемых нарушением каскада сигналов в условиях избыточной энергетической ценности поступающей пищи. Важная роль отводится инсулину. Церебральный инсулиновый сигналинг участвует в сложном межорганном перекрёстном взаимодействии, организуя распределение питательных веществ путём регуляции аппетита, липолиза, секреции и поглощения триглицеридов, метаболизма аминокислот, термогенеза и выработки глюкозы в печени. В конечном итоге это за-

щищает организм от эктопического отложения липидов, липотоксичности и гипергликемии [58–60].

Профилактика гипогликемии является ключом к выживанию. Резистентность мозга к инсулину можно понимать как физиологическую адаптацию для поддержания эугликемии путём увеличения липолиза и увеличения выработки глюкозы печенью – процесса, критически важного для выживания в условиях дефицита питательных веществ. Переедание быстро вызывает резистентность мозга к инсулину, которая выступает в качестве ключевого актора метаболических заболеваний и СД2 [60].

Инсулинорезистентность, хроническая гипергликемия и дислипидемия запускают каскад изменений, включая образование атерогенных липопротеинов низкой плотности, КПГ и активацию провоспалительных сигналов, которые воздействуют на артериальную стенку, провоцируя и потенцируя атеросклеротическое поражение. Многочисленные компоненты, характеризующие метаболическое нездоровье, приводят к широкому спектру последствий, включая нарушение гематоэнцефалического барьера, нейровоспаление, сосудистую патологию, нейродегенерацию и КН [61, 62]. Повреждение мозга ассоциировано с процессом воспаления, в том числе в рамках метавоспаления – хронического системного нарушения, вызванного ожирением. Этот путь является основным патофизиологическим механизмом, ведущим к возникновению, прогрессированию и тромботическим осложнениям атеросклероза и сосудистых расстройств [63]. При метавоспалении внешние или эндогенные факторы могут действовать, стимулируя мембранные или цитоплазматические рецепторы моноцитов, макрофагов, нейтрофилов или дендритных клеток. Они могут вызывать олигомеризацию инфламмасом и активировать макромолекулу NLRP3 [64]. ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, генерируемые активацией NLRP3-каспазы, входят в петлю самоусиления и также вызывают генерацию ИЛ-6 макрофагами. ИЛ-6 стимулирует гепатоциты к выработке С-реактивного белка, фибриногена и ингибитора активатора плазминогена, высвобождая их системно и опосредуя склонность к тромбозу. ИЛ-6 напрямую потенцирует другой протромботический путь, опосредованный мембранным рецептором JAK1/TYK2, что приводит к тромбоцитозу и прокоагулянтным изменениям [65].

Основная нагрузка функционирования системы гемостаза приходится на микрососудистое русло, в том числе в сосудах головного мозга. Важная роль протромботических изменений в развитии сосудистой патологии мозга продемонстрирована в фундаментальных работах РЦНН [66–71]. На фоне сопутствующего метаболического синдрома у больных с острыми и хроническими НМК отмечаются значимые нарушения в тромбоцитарном и плазменном звеньях гемостаза, изменения микрореологических характеристик крови как исходно, так и в динамике заболевания, повышенные значения вязкости крови, фибриногена, гематокрита, агрегационной активности тромбоцитов и ухудшение деформируемости эритроцитов [31, 72].

Важный вклад в вышеуказанные изменения гемореологии и гемостаза вносит гипергликемия [73, 74]. Повыше-

ние образования КПГ сопровождается активацией тромбитарного звена гемостаза, угнетением фибринолиза и способствует формированию протромбогенного потенциала крови. Уровни КПГ ассоциированы с агрегацией тромбоцитов с АДФ ( $r = 0,418$ ) и отрицательно связаны с фибринолитической активностью ( $r = -0,427$ ) и индексом фибринолиза ( $r = -0,360$ ) [73].

Нами подтверждена значимость избыточного интраабдоминального отложения жира, которая патогенетически связана с метавоспалением, в формировании изменений системы гемореологии и гемостаза у больных с сосудистой патологией мозга. Увеличение объёма висцерального жира не только оказывает негативное влияние на метаболические показатели, но и сопровождается протромбогенными изменениями крови. Площадь висцерального жира взаимосвязана с уровнем фибриногена ( $r = 0,830$ ), фактора фон Виллебранда ( $r = 0,250$ ), фактора свёртывания крови VIII ( $r = 0,321$ ), агрегацией тромбоцитов под влиянием адреналина ( $r = 0,780$ ), протеина S ( $r = 0,532$ ); отмечена обратная взаимосвязь с уровнем тканевого активатора плазминогена ( $r = -0,370$ ) и соотношением тканевый активатор плазминогена/ингибитор тканевого активатора плазминогена ( $r = -0,3$ ). Полученные данные об изменениях в системе гемореологии и гемостаза при ЦВЗ во взаимосвязи с изменениями состава тела свидетельствуют о значении абдоминального ожирения в формировании протромботических и прокоагулянтных изменений у больных с ЦВЗ [26]. Обнаруженные взаимосвязи между параметрами гемостаза и характеристиками жировой ткани раскрывают механизмы реализации факторов риска в развитии сосудистой патологии головного мозга.

### **Функциональные и структурные церебральные нарушения в условиях метаболической нагрузки**

В условиях, когда повреждающие стимулы являются хроническими, как это происходит при ожирении, метаболическом синдроме и СД2, наблюдается персистирующий репаративный процесс с ремоделированием. Мозг подвергается астроглиозу [61]. Метаболическое нейровоспаление – хроническое асептическое воспаление, характеризующееся системными изменениями, связанными с повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18), активацией микроглии, а также изменением регуляции образования инфламасомы NLRP3 [75]. Гипоталамическое нейровоспаление, вызывающее глиоз и нейрональную смерть [75], может быть основано в том числе на эффектах лептина и инсулина, а также факторов, которые могут действовать через систему проопиомеланокортина [76]. В свою очередь, гипоталамическое нейровоспаление модулирует контроль над чувством сытости, тем самым способствуя развитию ожирения [77], формируя замкнутый круг церебральных и метаболических нарушений. При длительно текущем нейровоспалении нарушаются существующие защитные барьеры, что приводит к развитию нейродегенеративных изменений. Люди с ожирением подвержены большому риску КН, сосудистой деменции, болезни Альцгеймера, а также болезней Паркинсона и Гентингтона [78].

Результаты проведённых в РЦНН исследований свидетельствуют о негативном влиянии хронической гипергликемии на состояние белого вещества полушарий большого мозга, что реализуется через механизмы непосредственного повреждения вещества мозга и сосудов микроциркуляторного русла [79]. Определён вклад инсулинорезистентности и глюкозолипотоксичности в клиническую манифестацию структурных изменений головного мозга при хронических НМК и сформировано представление о неблагоприятном цереброметаболическом статусе, который включает клинические, нейровизуализационные и лабораторные характеристики пациентов.

### **Цереброметаболическое здоровье**

В ходе комплекса исследований, основанных суммарно на более чем 5500 наблюдениях пациентов с сосудистой патологией мозга, были подробно изучены её различные аспекты в контексте метаболических нарушений. Обнаружены и изучены взаимосвязи ожирения, СД2, метаболического синдрома с церебральным макро- и микрососудистым повреждением, протромботическими изменениями, клиническим течением и прогнозом острых и хронических НМК, определён комплекс биомаркеров сосудистого и церебрального повреждения. Анализ состояния нейронауки и результатов собственных исследований позволил синтезировать единый концептуальный подход к проблеме цереброметаболического здоровья.

Концепция **цереброметаболического здоровья** ключевым положением определяет центральную роль **головного мозга** в управлении обменными процессами, а также наличие механизмов регуляции деятельности церебральных структур со стороны метаболически активных систем организма с помощью вегетативных и гуморальных сигналов. Функционирование головного мозга неразрывно сопряжено с метаболизмом, сигнальные пути, связанные с поступлением и аккумуляцией энергетических субстратов, оказывают воздействие на нервную и сосудистую системы, а механизмы возникновения метаболических и неврологических расстройств тесно переплетены.

При цереброметаболических расстройствах развитие и прогрессирование поражений головного мозга связано с вовлечением сосудов различного диаметра, изменениями системы гемореологии и гемостаза, мета- и нейровоспалением, нейродегенерацией, которые ассоциированы с избыточным адипогенезом, дислипидемией, дисгликемией и нарушением проницаемости гематоэнцефалического и гематоневрального барьеров, что результирует развитием ЦВЗ, церебральной микроангиопатии и КН с возможным вовлечением периферической нервной системы.

Сформировано представление о двунаправленной связи между церебральными и метаболическими нарушениями. Таким образом, вместо того, чтобы рассматривать сосудистую патологию мозга и метаболические заболевания как отдельные процессы, необходимо оценивать их взаимовлияние в рамках единой парадигмы. Разра-

ботка методов предотвращения и лечения сосудистой патологии мозга в современных условиях требует новой стратегической концепции сохранения цереброметаболического здоровья, в контексте которой рассматривается ассоциация метаболических нарушений и сосудистых заболеваний мозга. Значимость последствий нарушения цереброметаболического здоровья для медицины и общества требует комплексных стратегий как массовой, так и персонализированной профилактики на различных этапах жизни человека.

Понятие «нарушения цереброметаболического здоровья» определяет взаимодействие комплекса метаболических факторов риска, функциональных и органических изменений церебрального макро- и микрососудистого русла и структур головного мозга, что оказывает влияние на заболеваемость острыми и хроническими НМК и КН, определяет худшие исходы и смертность. Имплементация термина отражает прочную взаимосвязь механизмов развития метаболических и церебральных расстройств и служит корректировке как популяционных, так и пациент-ориентированных стратегий лечения заболеваний головного мозга, мер первичной и вторичной профилактики.

Расстройство цереброметаболического здоровья – прогрессирующее нарушение деятельности центральной нервной системы, инициируемое неблагоприятным средовым воздействием в условиях генетической предрасположенности, избыточного поступления энергетических субстратов и нарушения центральной регуляции энергетического баланса, что приводит к избыточному отложению жировой ткани с усилением системной и церебральной инсулинорезистентности, развитием нейровоспаления, а также окислительного стресса. Синергическое повреждающее воздействие метаболических факторов риска (АГ, дислипидемии и гипергликемии) имеет единый вектор и реализуется в поражении церебральных артерий разного диаметра совокупно с увеличением потенциала тромбообразования. Прогрессирование процесса приводит к развитию острых и хронических НМК, церебральной микроангиопатии, нейрокогнитивных расстройств и, в конечном

счёте, инвалидизации и/или гибели пациента. Концепция этапности нарушений цереброметаболического здоровья отражает стадийность патофизиологического процесса, прогрессивное прогрессирующее расстройство, приводящее к церебральной дисфункции, определяет важность и таргетность вмешательства на всех этапах для обеспечения мер профилактики и лечения сосудистых заболеваний головного мозга (рис. 1, табл. 1).

Понятие цереброметаболического здоровья служит целям формирования общей картины многообразия обменно-метаболических процессов, ассоциированных с патологией нервной системы. В первую очередь это ЦВЗ ввиду большей распространённости и тяжести последствий. Вместе с тем методологические преимущества подобного подхода – интегративный подход, мультидисциплинарность, диверсификация мер профилактики, этапность диагностики и персонализация терапии – не могут не затронуть и другие социально значимые расстройства (нейродегенеративные, демиелинизирующие, аутоиммунные и др.) нервной системы.

### Заключение

Синдrome ожирения и СД лежит в основе прогрессирующего роста ЦВЗ, оказывая воздействие на основные механизмы патогенеза сосудистой патологии мозга. Отсутствие значимого успеха в профилактике спектра ЦВЗ на фоне агрессивного роста распространённости метаболических нарушений требует пересмотра подходов к проблеме на национальном уровне. Как стратегии высокого риска, так и общепопуляционные стратегии профилактической медицины должны дополнять друг друга [80].

Перспективные направления изучения проблемы сохранения цереброметаболического здоровья:

- профилактика ЦВЗ у лиц с нарушениями углеводного, липидного обмена и гемостаза;
- мультисистемные взаимосвязи цереброметаболических расстройств и других эндокринных органов: эффекты оральных контрацептивов и менопаузальной гормональной терапии в развитии инсульта, гипогонадизма,



Рис. 1. Последовательность развития цереброметаболических нарушений.

Таблица 1. Стадии цереброметаболических нарушений

Стадия	Описание	Характеристика
Стадия 0	Нет метаболических расстройств и клинических проявлений ЦВЗ	Отсутствие факторов риска: <ul style="list-style-type: none"> <li>• нормальная окружность талии (с учётом расы, пола);</li> <li>• ИМТ &lt; 25 кг/м<sup>2</sup>;</li> <li>• отсутствие нарушений углеводного обмена (отсутствие СД или предиабета);</li> <li>• отсутствие дислипидемии;</li> <li>• отсутствие АГ</li> </ul>
Стадия 1	Стадия факторов риска ЦВЗ	Стадия метаболически нездорового ожирения — ожирение + факторы риска: <ul style="list-style-type: none"> <li>• абдоминальное ожирение: окружность талии ≥ 88/102 см у женщин/мужчин (для азиатов ≥ 80/90 см у женщин/мужчин) плюс 2 или более критерия: <ul style="list-style-type: none"> <li>- АГ;</li> <li>- инсулинорезистентность;</li> <li>- гиперхолестеринемия;</li> <li>- гипертриглицеридемия;</li> <li>- гипергликемия: СД или предиабет (нарушенная гликемия натощак/нарушенная толерантность к глюкозе)</li> </ul> </li> </ul>
Стадия 2	Стадия макро- и микроангиопатии	Атеросклероз брахиоцефальных артерий, интракраниальный атеросклероз, церебральная микроангиопатия, изменения системы гемореологии и гемостаза
Стадия 3	Манифестное ЦВЗ	Острые НМК, хронические ЦВЗ, КН

заболевания щитовидной железы, изменения регуляции оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники и др.);

- поиск мер, направленных на сохранение когнитивного здоровья (исследования инновационных препаратов с предполагаемым метаболическим и нейропротективным вектором влияния).

Пути преодоления объективной сложности проблемы цереброметаболических нарушений:

- разработка алгоритмов мультидисциплинарного взаимодействия в борьбе за сохранение цереброметаболического здоровья в российской популяции;

- поиск инновационных подходов к церебропротекции с учётом знаний в области метаболизма мозга, в том числе с помощью искусственного интеллекта, нейромодуляции и других инновационных технологий.

Проблема сохранения цереброметаболического здоровья и полноценной жизни членов общества приобретает популяционный характер, что детерминирует необходимость интеграции в стратегии популяционных и персонализированных мер предотвращения и лечения заболеваний головного мозга.

## Список источников | References

1. GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024;23(10):973–1003. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00369-7
2. GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(1):88–106. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30403-4
3. Li X, Feng X, Sun X, Hou N, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:937486. doi: 10.3389/fnagi.2022.937486
4. Zhang H, Zhou XD, Shapiro MD, et al. Global burden of metabolic diseases, 1990-2021. *Metabolism.* 2024;160:155999. doi: 10.1016/j.metabol.2024.155999
5. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health.* 2022;7(2):e105–e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8
6. Chew NWS, Ng CH, Tan DJH, et al. The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019. *Cell Metab.* 2023;35(3):414.e3–428.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2023.02.003
7. Chong B, Kong G, Shankar K, et al. The global syndemic of metabolic diseases in the young adult population: a consortium of trends and projections from the Global Burden of Disease 2000–2019. *Metabolism.* 2023;141:155402. doi: 10.1016/j.metabol.2023
8. Jin Y, Liang J, Hong C, et al. Cardiometabolic multimorbidity, lifestyle behaviours, and cognitive function: a multicohort study. *Lancet Healthy Longev.* 2023;4(6):e265–e273. doi: 10.1016/S2666-7568(23)00054-5
9. GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2024; 403(10440):2162–2203. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00933-4
10. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, et al. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: the Lancet Commission report. *Lancet.* 2019;393(10173):791–846. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32822-8
11. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2023;402(10397):203–234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6
12. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016; 134(6):441–450. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
13. Cariou B, Byrne CD, Loomba R, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(5):1069–1083. doi: 10.1111/dom.14322

14. Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96–105. Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96–105. doi: 10.14341/omet12809
15. Гнедовская Е.В., Кравченко М.А., Прокопович М.Е. и др. Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40–59 лет (клинико-эпидемиологическое исследование). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016;10(4):11–19. Gnedovskaya EV, Kravchenko MA, Prokopovich ME, et al. Prevalence of the risk factors of cerebrovascular disorders in the capital city residents aged 40–59: a clinical and epidemiological study. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2016;10(4):11–19. doi: 10.17816/psaic13
16. Shiozawa M, Kaneko H, Itoh H, et al. Association of body mass index with ischemic and hemorrhagic stroke. *Nutrients*. 2021;13(7):2343. doi: 10.3390/nu13072343
17. Marini S, Merino J, Montgomery BE, et al. Mendelian randomization study of obesity and cerebrovascular disease. *Ann Neurol*. 2020. 87(4):516–524. doi: 10.1002/ana.25686
18. Letra L, Sena C. Cerebrovascular disease: consequences of obesity-induced endothelial dysfunction. *Adv Neurobiol*. 2017;19:163–189. doi: 10.1007/978-3-319-63260-5\_7
19. Huang K, Liu F, Han X, et al. Association of BMI with total mortality and recurrent stroke among stroke patients: A meta-analysis of cohort studies. *Atherosclerosis*. 2016;253:94–101. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.042
20. Wang Z, Wang J, Wang J, et al. The obesity paradox in intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1255538. doi: 10.3389/fendo.2023.1255538
21. Lee SH, Jung JM, Park MH. Obesity paradox and stroke outcomes according to stroke subtype: a propensity score-matched analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2023;47(8):669–676. doi: 10.1038/s41366-023-01318-0
22. Padwal R, Leslie WD, Lix LM, Majumdar SR. Relationship among body fat percentage, body mass index, and all-cause mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2016;164(8):532–541. doi: 10.7326/M15-1181
23. Anand SS, Friedrich MG, Lee DS, et al. Evaluation of adiposity and cognitive function in adults. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e2146324. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46324
24. Ishida A, Nakanishi R, Miyagi T, et al. Association of obesity and metabolic health status with cerebral small-vessel disease in stroke-free individuals. *J Atheroscler Thromb*. 2025;32. doi: 10.5551/jat.65649
25. Hebebrand J, Holm JC, Woodward E, et al. A proposal of the European Association for the Study of Obesity to improve the ICD-11 diagnostic criteria for obesity based on the three dimensions etiology, degree of adiposity and health risk. *Obes Facts*. 2017;10(4):284–307. doi: 10.1159/000479208
26. Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В. и др. Ожирение и протромботическое состояние крови у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2023;(3):53–62. Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda OV, et al. Obesity and prothrombotic state in patients with cerebrovascular diseases. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2023;(3):53–62. doi: 10.25555/THR.2023.3.1069
27. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113–1132. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034
28. Zhang F, Liu L, Zhang C, Ji S, Mei Z, Li T. Association of metabolic syndrome and its components with risk of stroke recurrence and mortality: a meta-analysis. *Neurology*. 2021;97(7):e695–e705. doi: 10.1212/WNL.00000000000012415
29. Liu Q, Wu S, Shao J, et al. Metabolic syndrome parameters' variability and stroke incidence in hypertensive patients: evidence from a functional community cohort. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):203. doi: 10.1186/s12933-024-02282-3
30. Atti AR, Valente S, Iodice A, et al. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27(6):625–637. doi: 10.1016/j.jagp.2019.01.214
31. Танашян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А., Ионова В.Г. Метаболический синдром и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;1(3):5–11. Tanashyan MM, Orlov SV, Domashenko MA, Ionova VG. Metabolic syndrome and ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007;1(3):5–11. doi: 10.17816/psaic432
32. Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В. и др. Острые нарушения мозгового кровообращения и сахарный диабет 2 типа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;8(3):4–8. Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda O.V., et al. Acute stroke and type 2 diabetes. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2014;8(3):4–8. doi: 10.17816/psaic178
33. Танашян М.М., Лагода О.В., Орлов С.В. и др. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. *Терапевтический архив*. 2013;85(10):34–42. Tanashyan MM, Lagoda OV, Orlov SV, et al. Cerebrovascular diseases and metabolic syndrome. *Therapeutic Archive*. 2013;85(10):34–42.
34. Антонова К.В., Танашян М.М., Романцова Т.И., Максимова М.Ю. Острые нарушения мозгового кровообращения: клиническое течение и прогноз у больных сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(2):20–24. Antonova KV, Tanashyan MM, Romantsova TI, Maksimova MY. Type 2 diabetes mellitus and the clinical course of acute stroke. *Obesity and metabolism*. 2016;13(2):20–24. doi: 10.14341/omet2016220-24
35. Антонова К.В., Медведев Р.Б., Шабалина А.А. и др. Нарушения углеводного обмена и церебральный атеросклероз у больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016;10(1):20–26. Antonova KV, Medvedev RB, Shabalina AA, et al. Carbohydrate metabolism disorders and cerebral atherosclerosis in patients with ischemic cerebrovascular diseases. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2016;10(1):20–26. doi: 10.17816/psaic74
36. Танашян М.М., Лагода О.В., Гулевская Т.С. и др. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013;7(4):4–9. doi: 10.17816/psaic224. Tanashyan MM, Lagoda OV, Gulevskaya TS et al. Progressing cerebral atherosclerosis: clinical, biochemical and morphological aspects. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013;7(4):4–9. doi: 10.17816/psaic224
37. Танашян М.М., Антонова К.В., Раскуражев А.А. и др. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотоксичность. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(1):17–24. Tanashyan MM, Antonova KV, Raskurazhev AA, et al. Cerebrovascular disorders and glucolipotoxicity. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(1):17–24. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.2
38. Танашян М.М., Щепанкевич Л.А., Орлов С.В. и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом на фоне сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014;8(3):14–20. Tanashyan MM, Shchepankevich LA, Orlov SV, et al. Hemorheology and hemostasis in stroke patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;8(3):14–20. doi: 10.17816/psaic176
39. The Lancet. Diabetes: a defining disease of the 21st century. *Lancet*. 2023;401(10394):2087. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01296-5
40. Деев И.А., Кобыякова О.С., Стародубов В.И. и др. Заболеваемость всего населения России в 2023 году: статистические материалы. М.; 2024. Deev IA, Kobayakova OS, Starodubov VI, et al. Morbidity of the entire population of Russia in 2023: statistical materials. Moscow; 2024. doi: 10.21045/978-5-94116-160-7-2024 (In Russ.)
41. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения. *Сахарный диабет*. 2025;28(1):4–17. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals. *Diabetes mellitus*. 2025;28(1):4–17. doi: 10.14341/DM13292
42. Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, Sacco S. Diabetes and stroke: what are the connections? *J Stroke*. 2023;25(1):26–38. doi: 10.5853/jos.2022.02306
43. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: «история болезни». Сквозь призму научных открытий. М.; 2025;1.

- Dedov II, Shestakova MV. Diabetes mellitus: "case history". Through the prism of scientific discoveries. Moscow; 2025;1. (In Russ.)
44. Lau LH, Lew J, Borschmann K., et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: a meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig.* 2019;10(3):780–792. doi: 10.1111/jdi.12932
  45. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, Matsouaka RA, et al. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from get with the guidelines-stroke. *Eur Heart J.* 2018;39(25):2376–2386. doi: 10.1093/eurheartj/ehy036
  46. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379(7):633–644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256
  47. Ding MY, Xu Y, Wang YZ, et al. Predictors of cognitive impairment after stroke: a prospective stroke cohort study. *J Alzheimers Dis.* 2019;71(4):1139–1151. doi: 10.3233/JAD-190382
  48. Zhang L, Li X, Wolfe CDA, et al. Diabetes as an independent risk factor for stroke recurrence in ischemic stroke patients: an updated meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2021;55(6):427–435. doi: 10.1159/000519327
  49. Kaynak N, Kennel V, Rackoll T, et al. Impaired glucose metabolism and the risk of vascular events and mortality after ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):323. doi: 10.1186/s12933-024-02413-w
  50. Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Шабалина А.А. Решённые и нерешённые вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021;15(3):5–14. Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda OV, Shabalina AA. Resolved and unresolved issues of cerebrovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2021;15(3):5–14. doi: 10.54101/ACEN.2021.3.1
  51. Антонова К.В., Танашян М.М., Раскуражев А.А. и др. Ожирение и нервная система. *Ожирение и метаболизм.* 2024;21(1):68–78. Antonova KV, Tanashyan MM, Raskurazhev AA, et al. Obesity and the nervous system. *Obesity and metabolism.* 2024;21(1):68–78. doi: 10.14341/omet13019
  52. Ehtewish H, Arredouani A, El-Agnaf O. Diagnostic, prognostic, and mechanistic biomarkers of diabetes mellitus-associated cognitive decline. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6144. doi: 10.3390/ijms23116144
  53. Суркова Е.В., Майоров А.Ю., Мельникова О.Г. Сахарный диабет 2 типа. Руководство для пациентов. М.; 2021. Surkova EV, Majorov AY, Mel'nikova OG. Type 2 diabetes mellitus: a guide for patients. Moscow; 2021. doi: 10.33029/9704-6250-8-DMT2-2021-1-160 (In Russ.)
  54. Танашян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В. и др. Приверженность лечению у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями как мультифакторальная проблема. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(1):18–27. Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda OV, et al. Adherence to treatment in patients with cerebrovascular disease as a multifactorial problem. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):18–27. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-18-27
  55. Быковская М.А., Раскуражев А.А., Шабалина А.А. и др. Биомаркеры повреждения сосудистой стенки у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2021;2:80–86. Bykovskaya MA, Raskurazhev AA, Shabalina AA, et al. Biomarkers of vascular wall damage in patients with cerebrovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2021;2:80–86. doi: 10.25555/THR.2021
  56. Tanashyan MM, Antonova KV, Shabalina AA, et al. Proatherogenic changes in the blood lipid profile in patients with cerebrovascular disease and type 2 diabetes. *Hum Physiol.* 2020;46(8):840–844. doi: 10.1134/S0362119720080125
  57. Ануфриев П.Л., Танашян М.М., Гулевская Т.С. и др. Особенности атеросклероза церебральных артерий и патоморфологии инфарктов головного мозга при сахарном диабете 2-го типа. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015;9(3):4–9. doi: 10.17816/psaic143 Anufriev PL, Tanashyan MM, Gulevskaya TS, et al. Features of atherosclerosis of the cerebral arteries and pathomorphology of cerebral infarctions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2015;9(3):4–9. doi: 10.17816/psaic143
  58. Scherer T, Lindtner C, O'Hare J, et al. Insulin regulates hepatic triglyceride secretion and lipid content via signaling in the brain. *Diabetes.* 2016;65(6):1511–1520. doi: 10.2337/db15-1552
  59. Dodd GT, Decherf S, Loh K, et al. Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat. *Cell.* 2015;160(1-2):88–104. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.022
  60. Scherer T, Sakamoto K, Buettner C. Brain insulin signalling in metabolic homeostasis and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(8):468–483. doi: 10.1038/s41574-021-00498-x
  61. Hayden M.R. Brain injury: response to injury wound-healing mechanisms and enlarged perivascular spaces in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Medicina.* 2023;59(7):1337. doi: 10.3390/medicina59071337
  62. Van Dyken P, Lacoste B. Impact of metabolic syndrome on neuroinflammation and the blood-brain barrier. *Front Neurosci.* 2018;12:930. doi: 10.3389/fnins.2018.00930
  63. Schleh MW, Caslin HL, Garcia JN, et al. Metaflammation in obesity and its therapeutic targeting. *Sci Transl Med.* 2023;15(723):eadf9382. doi: 10.1126/scitranslmed.adf9382
  64. Chen Y, Ye X, Escames G, et al. The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases. *Cell Mol Biol Lett.* 2023;28(1):51. doi: 10.1186/s11658-023-00462-9
  65. Kotyla PJ, Engelmann M, Giemza-Stoklosa J, et al. Thromboembolic adverse drug reactions in janus kinase (jak) inhibitors: does the inhibitor specificity play a role? *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(5):2449. doi: 10.3390/ijms22052449
  66. Суслина З.А., Танашян М.М., Ерофеева А.В., Ионова В.Г. Особенности гемостатической активности и факторы церебральной эмболии при кардиоэмболическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2003;103(9):138–138. Suslina ZA, Tanashyan MM, Erofeeva AV, Ionova VG. Features of hemostatic activity and factors of cerebral embolism in cardioembolic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2003;103(9):138–138. (In Russ.)
  67. Суслина З.А., Ерофеева А.В., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемические инсульты: состояние гемостаза и факторы церебральной эмболии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2006;106(S16):3–9. Suslina ZA, Erofeeva AV, Tanashyan MM, Ionova VG. Ischemic stroke: hemostasis and factors of cerebral embolism. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2006;106(S16):3–9.
  68. Танашян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом при различной степени поражения магистральных артерий головы. *Неврологический журнал.* 2001;6(6):17–21. Tanashyan MM, Suslina ZA, Ionova VG, et al. Hemorheology and hemostasis in patients with ischemic stroke with varying degrees of damage to the main arteries of the head. *Neurological Journal.* 2001;6(6):17–21. (In Russ.)
  69. Танашян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. Антиагрегационная активность сосудистой стенки в остром периоде ишемического инсульта. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2001;7(1):10–16. Tanashyan MM, Suslina ZA, Ionova VG. Antiaggregational activity of the vascular wall in the acute period of ischemic stroke. *Angiology and Vascular Surgery.* 2001;7(1):10–16. (In Russ.)
  70. Максимова М.Ю., Суслина З.А., Ионова В.Г. Гемореология и гемостаз в остром периоде лакунарного инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007;107(12):4–7. Maksimova MYu, Suslina ZA, Ionova VG. Hemorheology and homeostasis in the most acute stage of lacunar stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2007;(12):4–7.
  71. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.; 2005. Suslina ZA, Tanashyan MM, Ionova VG. Ischemic stroke: blood, vascular wall, antithrombotic therapy. Moscow; 2005. (In Russ.)
  72. Танашян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А., Ионова В.Г. Метаболический синдром и ишемический инсульт. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2007;1(3):5–11. Tanashyan MM, Orlov SV, Domashenko M, Ionova VG. Metabolic syndrome and ischemic stroke. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2007;1(3):5–11. doi: 10.17816/psaic432
  73. Танашян М.М., Антонова К.В., Шабалина А.А. и др. Состояние гемостаза и углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом

- 2-го типа и цереброваскулярными заболеваниями. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2018;(4):16–23.  
Tanashyan MM, Antonova KV, Shabalina AA, et al. Hemostasis and carbohydrate metabolism in patients with diabetes mellitus type 2 and cerebrovascular diseases. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2018;(4):16–23. doi: 10.25555/THR.2018.4.0858
74. Антонова К.В., Танашян М.М., Шабалина А.А. и др. Гемостаз у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при острой и хронической цереброваскулярной патологии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;82(2):60–67.  
Antonova KV, Tanashyan MM, Shabalina AA, et al. Hemostasis in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity in acute and chronic cerebrovascular pathology. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2020;82(2):60–67. doi: 10.25555/THR.2020.2.0919
75. Marcos JL, Olivares-Barraza R, Ceballo K, et al. Obesogenic diet-induced neuroinflammation: a pathological link between hedonic and homeostatic control of food intake. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1468. doi: 10.3390/ijms24021468
76. Yang D, Hou X, Yang G, et al. Effects of the POMC system on glucose homeostasis and potential therapeutic targets for obesity and diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:2939–2950. doi: 10.2147/DMSO.S380577
77. Sinha R. Role of addiction and stress neurobiology on food intake and obesity. *Biol Psychol*. 2018;131:5–13. doi: 10.1016/j.biopsycho.2017.05.001
78. Flores-Cordero JA, Pérez-Pérez A, Jiménez-Cortegana C, et al. Obesity as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: the role of leptin. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):5202. doi: 10.3390/ijms23095202
79. Танашян М.М., Суркова Е.В., Антонова К.В. и др. Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1179–1185.  
Tanashyan MM, Surkova EV, Antonova KV, et al. Type 2 diabetes and cognitive functions in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(10):1179–1185. doi: 10.26442/00403660.2021.10.201108
80. Owolabi MO, Thrift AG, Mahal A, et al. Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. *Lancet Public Health*. 2022;7(1):e74–e85. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00230-9

## Информация об авторах

*Танашян Маринэ Мовсесовна* – д-р мед. наук, профессор, акад. РАН, зам. директора по научной работе, рук. 1-го неврологического отд. Института клинической и профилактической неврологии Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>  
*Антонова Ксения Валентиновна* – д-р мед. наук, в. н. с. 1-го неврологического отд. Института клинической и профилактической неврологии Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>

**Вклад авторов:** *Танашян М.М.* – разработка концепции, планирование и проработка исследования, экспертная оценка, финальная корректировка текста рукописи; *Антонова К.В.* – разработка концепции, планирование и проработка исследования, написание и научное редактирование текста рукописи.

## Information about the authors

*Marine M. Tanashyan* – Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for research, Head, 1<sup>st</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>  
*Ksenia V. Antonova* – Dr. Sci. (Med.), leading researcher, 1<sup>st</sup> Neurological department, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>

**Author contribution:** *Tanashyan M.M.* – development of the concept, planning and elaboration of the research, expert assessment, final correction of the text of the manuscript; *Antonova K.V.* – development of the concept, planning and elaboration of the research, writing and scientific editing of the text of the manuscript.



# Митохондриальная дисфункция в патогенезе болезни Паркинсона: современные представления и потенциальные терапевтические стратегии

Н.Г. Жукова, Ю.В. Колобовникова, З.Ф. Сайфитдинхужаев

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

## Аннотация

Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее экстрапирамидное заболевание, характеризующееся биодegradацией дофаминергических нейронов чёрной субстанции. Прогнозируется, что общее число пациентов с диагнозом БП к 2030 г. в мире увеличится более чем в 2 раза, что неизбежно приведёт к большой материальной нагрузке на систему здравоохранения. Прогрессирование заболевания характеризуется стойкой дезадаптацией пациентов во всех сферах жизни и, как следствие, потерей человеческих ресурсов. Около 85–90% случаев БП являются спорадическими и имеют мультифакториальную природу. Оставшиеся 10–15% являются семейными формами с традиционными формами наследования. Современные исследования доказывают различные механизмы развития заболевания, однако всё больше данных подтверждают решающую роль митохондриальной дисфункции в развитии БП.

Цель обзора – рассмотреть ключевые патогенетические механизмы митохондриальной дисфункции в контексте патогенеза заболевания. Нами проведён поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Web of Science за последнее 20 лет с использованием ключевых слов и словосочетаний: болезнь Паркинсона, нейродегенерация, патофизиология, митохондриальная дисфункция, биоэнергетика, митофагия, патогенетическая терапия.

В обзоре подробно рассмотрены факторы, индуцирующие митохондриальную дисфункцию, а также влияние митохондриальной дисфункции на развитие БП. Представлены потенциальные терапевтические стратегии, сопряжённые с митохондриальной дисфункцией.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; нейродегенерация; патофизиология; митохондриальная дисфункция; биоэнергетика; митофагия; патогенетическая терапия

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2. Сибирский государственный медицинский университет. E-mail: sayfutdinxodjaev2002@gmail.com. Сайфитдинхужаев З.Ф.

**Для цитирования:** Жукова Н.Г., Колобовникова Ю.В., Сайфитдинхужаев З.Ф. Митохондриальная дисфункция в патогенезе болезни Паркинсона: современные представления и потенциальные терапевтические стратегии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(2):74–81.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1219>

EDN: <https://elibrary.ru/KHXTLY>

Поступила 25.10.2024 / Принята в печать 04.12.2024 / Опубликовано 30.06.2025

# Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis of Parkinson Disease: Current Concepts and Potential Therapeutic Strategies

Natalia G. Zhukova, Julia V. Kolobovnikova, Zaynutdinkhuzha F. Sayfitdinkhuzhaev

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

## Abstract

Parkinson disease (PD) is a progressive extrapyramidal disorder characterized by the biodegradation of dopaminergic neurons in the substantia nigra. The total number of patients diagnosed with PD worldwide is expected to more than double by 2030, inevitably placing a significant financial burden on healthcare systems. The progression of the disease leads to persistent maladjustment in all aspects of the patient's life, resulting in

a loss of human resources. Approximately 85–90% of PD cases are sporadic and multifactorial. The remaining 10–15% are familial forms with conventional inheritance patterns. Current research suggests multiple mechanisms for PD development, but increasing evidence supports a critical role of mitochondrial dysfunction in PD pathogenesis.

The aim of this review was to discuss the key pathogenetic mechanisms of mitochondrial dysfunction in PD pathogenesis. The following keywords and phrases (both in Russian and English) were used to search databases such as eLIBRARY.RU, PubMed, and Web of Science for full-text articles in Russian and English published over the last 20 years: Parkinson disease, neurodegeneration, pathophysiology, mitochondrial dysfunction, bioenergetics, mitophagy, pathogenetic therapy.

The review describes the factors that cause mitochondrial dysfunction and its impact on PD. Potential therapeutic strategies targeting mitochondrial dysfunction are also described.

**Keywords:** Parkinson disease; neurodegeneration; pathophysiology; mitochondrial dysfunction; bioenergetics; mitophagy; pathogenetic therapy

**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:** 2, Moskovsky tract, Tomsk, Russia, 634050. Siberian State Medical University.

E-mail: sayfutdinxodjaev2002@gmail.com. Zaynutdinkhuzha F. Sayfitdinkhuzhaev.

**For citation:** Zhukova N.G., Kolobovnikova J.V., Sayfitdinkhuzhaev Z.F. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson disease: current concepts and potential therapeutic strategies. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(2):74–81.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1219>

EDN: <https://elibrary.ru/KHXTTY>

Received 25.10.2024 / Accepted 04.12.2024 / Published 30.06.2025

## Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из самых распространённых нейродегенеративных заболеваний. Клинические проявления БП включают типичные моторные и немоторные симптомы. Моторными симптомами принято считать тремор покоя, брадикинезию, мышечную ригидность, гипомимию и постуральную неустойчивость. В группу немоторных симптомов входят когнитивные нарушения, гипосмия, инсомнии, запоры, депрессия, которые, как правило, возникают до моторных симптомов в так называемый продромальный период. Установлено, что продромальный период БП длится 5–15 лет [1]. Клинические симптомы БП связаны с гибелью дофаминергических нейронов в компактной части чёрной субстанции среднего мозга, причём моторные симптомы появляются лишь тогда, когда погибло 50–80% дофаминергических нейронов. БП патоморфологически характеризуется накоплением телец Леви – эозинофильных белковых крупных интрацеллюлярных включений, которые в основном состоят из aberrантного  $\alpha$ -синуклеина [2]. С учётом увеличения доли пожилых людей, а также улучшения медицинской помощи больным с БП в ближайшие 20–30 лет следует ожидать роста распространённости заболевания. Предполагается, что общая численность больных БП в мире возрастёт с 4,1 млн в 2005 г. до 8,7 млн в 2030 г., что предсказывает надвигающуюся нагрузку на систему здравоохранения многих стран [2]. Заболеваемость, как и распространённость, имеет широкий диапазон показателей. Минимальная заболеваемость выявлена в Карелии (1,88 случаев на 100 тыс. населения в год), максимальная – в Солнечногорском районе Московской области (16,3 случая на 100 тыс. населения в год) [3]. Кроме того, симптоматическая терапия становится всё менее эффективной по мере ухудшения состояния пациентов, и в настоящее время не существует методов лечения, которые

могли бы предотвратить начало и прогрессирование заболевания. Важно понимать патогенетическую основу БП, чтобы в ближайшем будущем можно было добиться создания и внедрения в практическую медицину новых высокоэффективных терапевтических стратегий.

БП расценивается как мультисистемное и многофакторное заболевание, которое может быть инициировано различными этиологическими факторами: генетическими, биологическими, экологическими [3]. С точки зрения патофизиологии, семейные формы БП относят к генетическим заболеваниям с Менделевскими законами наследования, а спорадические формы БП, которые составляют 85–90% случаев БП, – к группе мультифакториальных заболеваний, то есть заболеваний с генетической предрасположенностью [4]. В случае спорадических форм имеется определённая генетическая компонента, предрасполагающая к болезни, но её пенетрантность зависит от средовых факторов, которые индуцируют и потенцируют развитие болезни. В последние годы наблюдаются колоссальный рост знаний и формирование различных теорий о молекулярной основе патогенеза БП. Среди патогенетических факторов выделяют нарушение апоптотической и неапоптотической программируемой гибели нервных клеток, aberrантную регуляцию аутофагии, дисфункцию эндоплазматического ретикулума и повышение внутриклеточного кальция. Тем не менее их точный вклад в нейрональную дегенерацию ещё является предметом исследований [5].

В последнее время активно изучается роль митохондрий (МХ) в патогенезе БП. Это обусловлено тем, что нейроны обладают сложной сетью МХ, простирающейся от тел нейронов до концевых терминалей синапса, которые отвечают за передачу и получение информации от других нейронов. С другой стороны, МХ выполняют множество

задач, включая генерацию аденозинтрифосфата (АТФ), буферизацию кальция и эпигенетический нейрональный сигналинг. Нейроны отличаются от многих других типов клеток более высокими биоэнергетическими потребностями. В частности, для поддержания ионного гомеостаза им необходима АТФ, которая постоянно расходуется на генерацию трансмембранных ионных потоков, секвестрацию нейротрансмиттера в везикулы, слияние этих везикул во время синаптической активности и обратный захват во время везикулярной рециркуляции, поддержание и восстановление большого пула нейротрансмиттеров. АТФ, необходимая для этих процессов, синтезируется именно в МХ. Поэтому дисфункция МХ рассматривается как неотъемлемый компонент патогенеза БП [6]. В данном обзоре основное внимание уделяется последним достижениям в понимании роли, которую дисфункция МХ играет в патогенезе как спорадической, так и семейной форм БП.

### Митохондриальная дисфункция в патогенезе спорадических форм болезни Паркинсона

Цепь переноса электронов в МХ является основным источником активных форм кислорода (АФК) в эукариотических клетках. Поскольку молекулярный кислород последовательно восстанавливается до воды комплексами цепей переноса электронов, небольшой процент супероксида ( $O_2^-$ ) производится комплексами I и III. После образования внутри МХ супероксид может быть преобразован в перекись водорода ферментом марганцевой супероксиддисмутазой. Однако в определённых ситуациях продукция АФК может превосходить антиоксидантную способность клетки. Это состояние, называемое окислительным стрессом, вызывает необратимое повреждение клеточных макромолекул и может привести к гибели клетки. Маркеры окислительного стресса, такие как окислительно-модифицированные липиды, белки и ДНК, в большом количестве обнаружены у пациентов с БП [6]. Кроме того, высокие показатели оксидативного стресса регистрируются в группе риска по БП, в которую входят люди с частыми запорами, нарушением обоняния, тревожно-депрессивными мыслями и нарушениями поведения во сне, по сравнению с лицами, не входившими в группу риска. Эффект дефицита комплекса I, наблюдаемый при спорадической БП, может заключаться в усилении окислительного стресса. Эти данные подтверждаются результатами A.R. Esteves и соавт., которые установили усиление окислительного стресса и сниженную активность комплекса I в нейрональных клетках у пациентов с БП по сравнению с таковой у здоровых лиц [7].

Серьёзный прорыв в понимании патогенеза БП произошёл после рассмотрения конкретных случаев индуцированного паркинсонизма в Калифорнии в 1980-х гг. Так, J.W. Langston и соавт. (1983) выявили, что несколько лиц с наркотической зависимостью случайно произвели внутривенное введение синтетического аналога героина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР) [6]. В течение нескольких дней у них развился паркинсонизм, а посмертный анализ выявил значительные поражения дофаминергических нейронов в чёрной субстанции с характерными включениями  $\alpha$ -синуклеина.

МРТР легко пересекает гематоэнцефалический барьер и поглощается астроцитами, там он метаболизируется в 1-метил-4-фенилпиридин (MPP<sup>+</sup>) и высвобождается во внеклеточное пространство. MPP<sup>+</sup> является субстратом для транспортера дофамина и селективно поглощается дофаминергическими нейронами, в которых он ингибирует комплекс I дыхательной цепи МХ. После ингибирования комплекс I производит избыточное количество супероксида, который подавляет антиоксидантную способность дофаминергических нейронов и приводит к их гибели [6]. Важно отметить, что MPP<sup>+</sup> токсичен для дофаминергических нейронов не только человека, но и приматов, а также грызунов. Именно поэтому МРТР рекомендован для моделирования синдрома паркинсонизма у животных Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств, изданным Научным центром экспертизы средств медицинского применения<sup>1</sup>. Однако, как показывает опыт использования МРТР для моделирования БП, МРТР имеет некоторые недостатки: экспериментальные модели с использованием МРТР редко приводят к образованию телец Леви; МРТР индуцирует острую или подострую нейродегенерацию, отличающуюся от хронического нейродегенеративного процесса при БП; на моделях МРТР-индуцированного паркинсонизма трудно продемонстрировать двигательные расстройства, характерные для БП [8–10]. Другие ингибиторы МХ-комплекса I, такие как ротенон и аннонацин, и другие пестициды, действующие на МХ (паракват, манеб, дильдрин, гептахлор и атразин), в эксперименте вызывают патологические, биохимические и поведенческие изменения, характерные для БП [11, 12].

Одна из молекулярных теорий, которая может лежать в основе дефектов МХ, наблюдаемых при БП, – это накопление точечных мутаций в митохондриальной ДНК (мтДНК). В эукариотических клетках мтДНК организована в структуры белково-нуклеиновых кислот, известные как нуклеоиды. Каждый нуклеоид содержит в среднем 1,4 млн копий мтДНК, тогда как клетки могут содержать всего до 2000 нуклеоидов [6]. МтДНК имеет кольцевую конфигурацию и кодирует 13 белков вместе с МХ-транспортной РНК и рибосомальной РНК [6]. Белки, кодируемые мтДНК, включают субъединицы всех частей цепи переноса электронов, при этом 6 генов кодируют субъединицы комплекса I [6]. Следовательно, точечные мутации в любом из этих 6 генов могут изменить активность комплекса I. Это указывает на то, что МХ участвуют в патогенезе паркинсоноподобных синдромов. Дисфункция МХ была зарегистрирована не только в нейронах чёрной субстанции, но и в миоцитах, тромбоцитах, лимфоцитах и фибробластах пациентов с БП, что подтверждает идею о том, что дисфункция МХ не затрагивает исключительно нейроны и представляет собой важную особенность мультисистемности БП.

$\alpha$ -Синуклеин, характерный для БП, связывается с потенциал-зависимым анион-селективным каналом I, транслоказой наружной мембраны (translocase of the outer

<sup>1</sup>Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М., 2012. 944 с. URL: [https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Zakon\\_RF/Mironov\\_Rukovodstvo\\_po\\_provedeniju\\_doklinicheskikh\\_issledovaniy\\_lekarstvennykh\\_sredstv.pdf](https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Zakon_RF/Mironov_Rukovodstvo_po_provedeniju_doklinicheskikh_issledovaniy_lekarstvennykh_sredstv.pdf)

membrane, TOM) 40 и TOM 20 и тем самым опосредует дисфункцию МХ [13, 14]. У пациентов со спорадической формой БП в нейронах чёрной субстанции снижен уровень потенциал-зависимого анион-селективного канала 1 ввиду агрегации  $\alpha$ -синуклеина, вовлечённого в дисфункцию МХ [15]. Кроме того,  $\alpha$ -синуклеин индуцирует активацию канала, который деполяризует мембрану МХ, что приводит к фрагментации и деградации МХ. Агрегированный  $\alpha$ -синуклеин влияет на протеостаз, нарушая функцию и транспорт между эндоплазматической сетью, аппаратом Гольджи и аутофаго-лизосомальной системой, что приводит к дестабилизации связи между органеллами и, как следствие, к дисфункции МХ. Окислительный стресс тесно связан с дисфункцией МХ, при этом МХ продуцируют до 90% клеточных АФК [16]. По-видимому, синуклеинопатия, окислительный стресс и дисфункция МХ формируют порочный круг в патогенезе спорадической БП [17]. Повышенную выработку АФК и усиленную агрегацию  $\alpha$ -синуклеина может вызывать также накопление железа в чёрной субстанции мозга у пациентов со спорадической БП [15, 18]. МХ активно обмениваются с цитоплазматической железом, необходимым для синтеза различных ферментных систем, которые являются неотъемлемыми компонентами МХ-комплексов I и III [18]. Выключение комплекса I ротеноном, МРТР и паракватом приводит к накоплению железа и индуцирует развитие БП [19]. Ингибирование системы убиквитин-протеасом вызывает также дисбаланс железа в клетках, что дополнительно усиливает генерацию АФК и агрегацию  $\alpha$ -синуклеина [20].

### Митохондриальная дисфункция в патогенезе аутосомно-доминантных форм болезни Паркинсона

Изначально  $\alpha$ -синуклеин был связан с БП как основной компонент телец Леви, а ген *SNCA*, кодирующий  $\alpha$ -синуклеин, впоследствии был идентифицирован как первый ген, отвечающий за развитие аутосомно-доминантной формы БП [21].  $\alpha$ -Синуклеин – небольшой полипептид, включающий 140 аминокислот, опосредует высвобождение нейротрансмиттера в пресинаптических окончаниях и взаимодействует с мембранами различных органелл, включая МХ. По данным S. Mullin и соавт.,  $\alpha$ -синуклеин обнаружен в мембранах МХ и непосредственно влияет на их структуру и функцию [22]. На моделях *in vitro* и *in vivo* показано, что мутации *A53T*, *E46K* и *H50Q* гена *SNCA*, приводящие к появлению дефектного белка, вызывают фрагментацию МХ и избыточную продукцию АФК [23]. В норме  $\alpha$ -синуклеин находится в специализированной структуре (mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane – МАМ), образующей границу между эндоплазматическим ретикулумом и МХ, что крайне важно для регуляции кальциевого сигнала и апоптоза. Негативные мутации в гене *SNCA* снижают связывание  $\alpha$ -синуклеина с МАМ и увеличивают фрагментацию МХ, что предполагает его роль в регуляции морфологии МХ [14, 24]. Мутантный  $\alpha$ -синуклеин при избыточной экспрессии вызывает диссоциацию МХ в МАМ, тем самым нарушая обмен кальция и снижая выработку энергии МХ [25]. Наряду с прямым действием на морфологию МХ, S.D. Ryan и соавт. выявили влияние  $\alpha$ -синуклеина на биогенез МХ посредством регуляции рецептора PGC1 $\alpha$  [26].

Мутации в гене лейцин-богатой повторной киназы (leucine-rich repeat kinase, LRRK2) 2, кодирующей белок дардарин, вызывают аутосомно-доминантную форму БП и являются частой причиной семейных форм БП [27]. LRRK2 – многофункциональная протеинкиназа, мутации в гене которой приводят к повышению его экспрессии и высокой киназной активности. В эксперименте у животных с мутантным *LRRK2*, сопряжённым с БП, продемонстрирована повышенная чувствительность МХ к токсинам, наряду с дефектом гомеостаза МХ и повышенной продукцией ими АФК [23]. Доказано, что мутация *G2019S* в гене *LRRK2* ассоциирована с аномалиями МХ в дофаминергических нейронах чёрной субстанции у пациентов с БП [26], а также у мышей с БП в эксперименте [27].

Известны несколько белков, которые взаимодействуют с LRRK2 и опосредуют патологические эффекты в МХ. Например, белок деления МХ – дардарин-связанный белок (dynamin-related protein – DRP) 1 – действует как эффектор фрагментации МХ через фосфорилирование, опосредованное LRRK2 [28]. Более того, LRRK2, по-видимому, взаимодействует с другими белками деления МХ, такими как митофузин и динаминоподобным белком [29]. Повышенная утечка протонов и потеря мембранного потенциала МХ, опосредованная LRRK2, вероятно, вызвана избыточной активностью разобщающего белка МХ 2-го и 4-го типов [30]. Показано также, что мутация *G2019S* в гене *LRRK2* нарушает протеасомную деградацию белка внешней МХ-мембраны, который связывает МХ с моторными белками микротрубочек, что в свою очередь способствует дефектной митофагии [31].

Наряду с вышеизложенным, в европейских когортах пациентов с семейным анамнезом БП, предполагающим аутосомно-доминантное наследование, впервые продемонстрирована связь между заболеванием и геном *VPS* (vacuolar protein sorting) 35, ассоциированным с сортировкой вакуолярных белков [27, 32]. *VPS35* является основным компонентом комплекса, который опосредует ретроградную доставку веществ из эндосомы в аппарат Гольджи, а также рециркуляцию веществ из эндосомы на поверхность клетки [33]. Ранние исследования показали, что мутации в *VPS35*, ассоциированные с БП, обуславливают уязвимость к МХ-токсину MPP<sup>+</sup> *in vitro* [34]. Основная функция *VPS35* в МХ, по-видимому, заключается в регуляции динамики МХ посредством взаимодействия с белками деления и слияния МХ. Недавние исследования показали, что мутантный *VPS35* может вызывать фрагментацию МХ, что приводит к нейродегенерации [14]. Это происходит либо за счёт снижения деградации E3 убиквитинлигазы-1 МХ, увеличивающей деградацию митофузина [35], либо путём усиления оборота комплексов DRP1 через везикулзависимый транспорт в лизосомы из МХ [36]. Кроме этого, показано, что повышенная фрагментация МХ, вызванная мутацией *D620N* в гене *VPS35*, нарушает сборку и активность комплекса МХ I [37].

Ещё одним геном, мутации в котором были идентифицированы в 3 японских семьях как причина аутосомно-доминантной БП с поздним началом, явился *CHCHD* (coiled-coil-helix domain containing) 2 [38]. Продукт данного гена – белок межмембранного пространства МХ

и клеточного ядра. В норме SNCHD2 в основном находится в МХ и связан с комплексом МХ IV. Гипоэкспрессия SNCHD2 угнетает активность комплекса МХ IV, что приводит к увеличению продукции АФК и фрагментации МХ [39]. Интересно, что SNCHD2 транскрибируется в ядро и функционирует как фактор транскрипции в условиях стресса, регулируя экспрессию изоформы субъединицы 4 комплекса МХ IV [40]. У дрозофил с низкой экспрессией SNCHD2 [41] или наличием мутаций в гене *SNCHD*, связанных с БП [42], также наблюдались структурные и биохимические аномалии МХ, приводящие к дофаминергической нейродегенерации в чёрной субстанции и двигательной дисфункции. Эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что мутации гена *SNCHD2* приводят к нигростриарной нейродегенерации и развитию БП именно за счёт дисфункции МХ.

### Митохондриальная дисфункция в патогенезе аутосомно-рецессивных форм болезни Паркинсона

Наиболее частой причиной аутосомно-рецессивной формы БП являются мутации (более 120) в гене *Parkin*, кодирующем одноименный белок – цитозольную убиквитинлигазу E3, которая присоединяет убиквитин к целевым белкам для сигналинга или протеасомной деградации. *Parkin* в первую очередь функционирует в ассоциации с МХ; модели с дефицитом *Parkin* демонстрируют глубокие дефекты морфологии и функции МХ [43]. Убиквитинлигаза E3 выполняет разнообразные функции по поддержанию гомеостаза МХ, регулируя их биогенез и деградацию посредством митофагии, то есть удаляет дисфункциональные МХ из здорового пула МХ и облегчает их деградацию через аутофаголизосомальный путь [44]. На ранних стадиях деградации МХ *Parkin* привлекается к повреждённым или дисфункциональным митохондриям и активируется киназой 1, что приводит к убиквитинированию белков и последующей протеасомной деградации [14]. А.М. Pickrell и соавт. на модели возрастной дофаминергической нейродегенерации у грызунов, сопровождающейся симптомами БП, продемонстрировали дефект *Parkin*-опосредованной митофагии в дистальных аксонах нейронов [45]. Эти результаты дополнительно подчёркивают патофизиологическое значение *Parkin*-опосредованной митофагии при БП по сравнению с данными, полученными в исследованиях *in vitro*. Помимо участия в митофагии, *Parkin* поддерживает функциональный пул МХ, регулируя их биогенез [43]. В норме *Parkin* опосредует деградацию PGC (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator) 1 $\alpha$ , что приводит к его транслокации в ядро и транскрипционной активации генов, связанных с МХ [46]. Следовательно, дисфункция *Parkin* подавляет биогенез МХ, что способствует снижению количества и функций данных органелл [47]. Эти результаты также подчёркивают ключевую роль *Parkin* в регуляции баланса биосинтеза и биодеградации МХ.

Второй наиболее распространённой причиной аутосомно-рецессивной БП с ранним началом являются мутации гена *PINK1* [48]. PINK (PTEN-induced putative kinase) 1 – это митохондриальная серин-треониновая киназа, которая играет решающую роль в поддержании гомеостаза МХ. Так, PINK1 усиливает деление МХ за счёт увеличения

активации протеинкиназы A [49] и модулирует биогенез МХ посредством регуляции *Parkin*-зависимой деградации [50]. Дефектный ген *PINK1* нарушает функционирование МХ, что приводит к их разрушению. Наиболее широко изучена функция PINK1 в митофагии [45, 51]. PINK1 активирует *Parkin* посредством двойного механизма: прямого фосфорилирования [52] и трансактивации путём фосфорилирования убиквитина с последующим связыванием *Parkin* [51, 53, 54]. Кроме этого, PINK1 может опосредовать митофагию *Parkin*-независимым способом, привлекая ядерный точечный белок и оптиневрин [55]. PINK1, подобно LRRK2, способствует митофагии, останавливая транспорт МХ посредством фосфорилирования и протеасомной деградации [56]. В эксперименте на плодовых мушках и мышах показано, что неполное ингибирование PINK1 вызывает широкий спектр дисфункций МХ. Это в значительной степени является результатом потери митофагии, опосредованной PINK1/*Parkin*. Вместе с тем PINK1 регулирует гомеостаз МХ другим способом [43], а именно дефицит PINK1 приводит к перегрузке МХ кальцием [57] и специфическому снижению комплексов МХ I и III [58].

Редкую форму аутосомно-рецессивной ювенильной формы БП (синдром Куфора–Ракеба) вызывают мутации гена *ATP13A2* [59]. Последний кодирует АТФазу типа P5B, которая в основном локализуется в эндолизосомальном компартменте. Хотя считается, что АТФ (lysosomal ATPase) 13A2 транспортирует катионы через мембраны органелл [59], его транспортная активность определена не полностью. Тем не менее потеря *ATP13A2* в клетках у пациентов с БП демонстрирует их повышенную восприимчивость к Zn<sup>2+</sup> и Mn<sup>2+</sup>, что указывает на значимую роль *ATP13A2* в регуляции баланса этих микроэлементов [14, 59]. Связь *ATP13A2* с дисфункцией МХ была впервые выявлена в фибробластах кожи, полученных от пациентов с мутацией гена *ATP13A2* [14, 60]. В исследованиях А. Grünwald и соавт. [60] и D. Ramonet и соавт. [61] на модели клеток с дефицитом *ATP13A2* продемонстрирована дисфункция МХ, выражающаяся в снижении продукции АТФ, увеличении фрагментации МХ и повышении продукции АФК [60, 61]. J.S. Park и соавт. предположили более широкое влияние *ATP13A2* на биоэнергетику клетки, обнаружив ухудшение гликолиза и более глубокую дисфункцию МХ на фоне потери *ATP13A2* [62]. Вместе с тем в литературе описаны мутации *ATP13A2*, которые вызывают нарушение гомеостаза Zn<sup>2+</sup> за счёт дисбаланса везикулярной секвестрации и, как следствие, дисфункции МХ [61]. Нарушение метаболизма Zn<sup>2+</sup> вызывает также дисфункцию лизосом [63] и может способствовать дефектной митофагии, что подчёркивает сложное взаимодействие между тесно связанными внутриклеточными процессами в патогенезе БП.

### Потенциальные терапевтические стратегии

Значимая роль дисфункции МХ в механизмах развития БП обуславливает необходимость создания новых патогенетически обоснованных подходов к лечению данного заболевания. Разрабатываются различные стратегии для улучшения функций МХ как при семейной, так и при спорадической формах БП. Эффективным подходом к лече-

нию БП представляется влияние на процесс митофагии дефектных МХ. Показано, что увеличение активности цитозольной убиквитинлигазы E3 (Parkin) при введении нилотиниба, который ингибирует фосфорилирование, оказывает нейропротекторный эффект [64]. Угнетение активности деубиквитирующих ферментов также увеличивает Parkin-опосредованную митофагию, поскольку убиквитинспецифическая пептидаза противодействует влиянию Parkin, тогда как ингибирование этого фермента увеличивает деградацию МХ [14, 65]. Кроме того, активация митофагии при БП может создавать альтернативные условия для восстановления функции МХ. По сведениям А. Hamacher-Brady и соавт., белки FUNDC (FUN14 Domain Containing) 1 и Ambra (Autophagy And Beclin 1 Regulator) 1 продемонстрировали способность модулировать митофагию независимо от активности ферментов PINK1 или Parkin [66]. Вместе с тем обнаружено, что митофагия, опосредованная Nip3-подобным белком [14, 67], восстанавливает функцию МХ и предотвращает нейродегенерацию в условиях дефицита белков Parkin или PINK1, что обосновывает данный механизм как новую потенциальную мишень при лечении БП [14].

Ещё одной стратегией нейропротекции является увеличение биосинтеза МХ. Так G. Hayashi и соавт. показали, что диметилфумарат (dimethyl fumarate, BG-12) увеличивает биогенез МХ через фактор транскрипции NRF2 в эксперименте на лабораторных животных и при введении в организм человека [68]. BG-12 показал свой эффект в III фазе клинических исследований рецидивирующего

рассеянного склероза [69] и был одобрен для лечения пациентов, что подчёркивает потенциал применения данного препарата при БП. Другими активаторами NRF2-опосредованного пути являются синтетические триггер-пептиды, которые продемонстрировали своё защитное влияние на дофаминергические нейроны при действии МРТП [70]. По сведениям А. Johgi и соавт., на роль мишени при лечении БП может претендовать белок PGC-1 $\alpha$  – мощный индуктор биосинтеза МХ [71]. В других исследованиях на модели нейродегенерации у лабораторных животных продемонстрировано действие безафибрата [71] и кверцетина [72] в отношении увеличения количества МХ, что также открывает возможности для разработки новых стратегий терапии БП.

## Выводы

Анализ современной литературы показал значимую роль дисфункции МХ в патогенезе БП. К дисфункции МХ могут приводить как экзогенные средовые факторы, так и эндогенные, а именно генные aberrации, которые характерны для семейных форм заболевания. Данные этиологические факторы оказывают на МХ не только прямое, но и опосредованное действие через активацию или угнетение системы вторичных мессенджеров. Патогенетически дисфункция МХ формируется вследствие дефекта митофагии или нарушения биосинтеза МХ. Следовательно, новые стратегии лечения БП должны быть ориентированы на усиление митофагии дефектных МХ либо на повышение биосинтеза новых МХ.

## Список источников | References

- Zaripov N.A., Dodxoev D.S., Abdullzoda S.M., Джамолова Р.Д. Немоторные симптомы болезни Паркинсона. *Вестник Авиценны*. 2021;23(3):342–351. Zaripov NA, Dodxoev DS, Abdullzoda SM, Zhamalova RD. Nonmotor clinic Parkinson's disease. *Avicenna's Bulletin*. 2021;23(3):342–351. doi: 10.25005/2074-0581-2021-23-3-342-351
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68(5):384–386. doi: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
- Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н. Эпидемиология болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(12):81–88. Katunina EA, Bezdolny YuN. Epidemiology of Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(12):81–88.
- Polito L, Greco A, Seripa D. Genetic profile, environmental exposure, and their interaction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2016;2016:6465793. doi: 10.1155/2016/6465793
- Zaltieri M, Longhena F, Pizzi M, et al. Mitochondrial dysfunction and  $\alpha$ -synuclein synaptic pathology in Parkinson's disease: who's on first? *Parkinsons Dis*. 2015;2015:108029. doi: 10.1155/2015/108029
- Hauser DN, Hastings TG. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism. *Neurobiol Dis*. 2013;51:35–42. doi: 10.1016/j.nbd.2012.10.011
- Esteves AR, Arduino DM, Swerdlow RH, et al. Oxidative stress involvement in alpha-synuclein oligomerization in Parkinson's disease cybrids. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(3):439–448. doi: 10.1089/ars.2008.2247
- Blesa J, Przedborski S. Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat*. 2014;8:155. doi: 10.3389/fnana.2014.00155
- Lindholm D, Mäkelä J, Di Liberto V, et al. Current disease modifying approaches to treat Parkinson's disease. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(7):1365–1379. doi: 10.1007/s00018-015-2101-1
- Mustapha M, Mat Taib CN. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: a promising direction of therapeutic strategies. *Bosn J Basic Med Sci*. 2021;21(4):422–433. doi:10.17305/bjbm.2020.5181
- Freire C, Koifman S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology*. 2012;33(5):947–971. doi: 10.1016/j.neuro.2012.05.011
- Inden M, Kitamura Y, Abe M, et al. Parkinsonian rotenone mouse model: reevaluation of long-term administration of rotenone in C57BL/6 mice. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(1):92+96. doi: 10.1248/bpb.34.92
- Pozo Devoto VM, Falzone TL. Mitochondrial dynamics in Parkinson's disease: a role for  $\alpha$ -synuclein? *Dis Model Mech*. 2017;10(9):1075–1087. doi: 10.1242/dmm.026294
- Park JS, Davis RL, Sue CM. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: new mechanistic insights and therapeutic perspectives. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(5):21. doi: 10.1007/s11910-018-0829-3
- Chu Y, Goldman JG, Kelly L., et al. Abnormal alpha-synuclein reduces nigral voltage-dependent anion channel 1 in sporadic and experimental Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2014;69:1–14. doi: 10.1016/j.nbd.2014.05.003
- Perfeito R, Cunha-Oliveira T, Rego AC. Revisiting oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson disease-remembrance to the effect of amphetamine drugs of abuse. *Free Radic Biol Med*. 2012;53(9):1791–1806. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.569
- Ganguly G, Chakrabarti S, Chatterjee U, Saso L. Proteinopathy, oxidative stress and mitochondrial dysfunction: cross talk in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:797–810. doi: 10.2147/DDDT.S130514
- Carboni E., Lingor P. Insights on the interaction of alpha-synuclein and metals in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Metallomics*. 2015;7(3):395–404. DOI: 10.1039/c4mt00339j

19. Carboni E, Lingor P. Insights on the interaction of alpha-synuclein and metals in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Metallomics*. 2015;7(3):395–404. doi: 10.1039/c4mt00339j
20. Muñoz Y, Carrasco CM, Campos JD, et al. Parkinson's disease: the mitochondria-iron link. *Parkinsons Dis*. 2016;2016:7049108. doi: 10.1155/2016/7049108
21. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276(5321):2045–2047. doi: 10.1126/science.276.5321.2045
22. Mullin S, Schapira A.  $\alpha$ -Synuclein and mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 2013;47(2):587–597. doi: 10.1007/s12035-013-8394-x
23. Ryan BJ, Hoek S, Fon EA, Wade-Martins R. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's: from familial to sporadic disease. *Trends Biochem Sci*. 2015;40(4):200–210. doi: 10.1016/j.tibs.2015.02.003
24. Guardia-Laguarta C, Area-Gomez E, Rüb C, et al.  $\alpha$ -Synuclein is localized to mitochondria-associated ER membranes. *J Neurosci*. 2014;34(1):249–259. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2507-13.2014
25. Paillusson S, Gomez-Suaga P, Stoica R, et al.  $\alpha$ -Synuclein binds to the ER-mitochondria tethering protein VAPB to disrupt  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis and mitochondrial ATP production. *Acta Neuropathol*. 2017;134(1):129–149. doi: 10.1007/s00401-017-1704-z
26. Ryan SD, Dolatabadi N, Chan SF, et al. Isogenic human iPSC Parkinson's model shows nitrosative stress-induced dysfunction in MEF2-PGC1 $\alpha$  transcription. *Cell*. 2013;155(6):1351–1364. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.009
27. Yue M, Hinkle KM, Davies P, et al. Progressive dopaminergic alterations and mitochondrial abnormalities in LRRK2 G2019S knock-in mice. *Neurobiol Dis*. 2015;78:172–195. doi: 10.1016/j.nbd.2015.02.031
28. Reinhardt P, Schmid B, Burbulla LF, et al. Genetic correction of a LRRK2 mutation in human iPSCs links parkinsonian neurodegeneration to ERK-dependent changes in gene expression. *Cell Stem Cell*. 2013;12(3):354–367. doi: 10.1016/j.stem.2013.01.008
29. Santos D, Esteves AR, Silva DF, et al. The Impact of mitochondrial fusion and fission modulation in sporadic Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 2015;52(1):573–586. doi: 10.1007/s12035-014-8893-4
30. Papkovskaia TD, Chau KY, Inesta-Vaquera F, et al. G2019S leucine-rich repeat kinase 2 causes uncoupling protein-mediated mitochondrial depolarization. *Hum Mol Genet*. 2012;21(19):4201–4213. doi: 10.1093/hmg/dds244
31. Hsieh CH, Shaltouki A, Gonzalez AE, et al. functional impairment in Miro degradation and mitophagy is a shared feature in familial and sporadic Parkinson's disease. *Cell Stem Cell*. 2016;19(6):709–724. doi: 10.1016/j.stem.2016.08.002
32. Vilariño-Güell C, Wider C, Ross OA, et al. VPS35 mutations in Parkinson disease. *Am J Hum Genet*. 2011;89(1):162–167. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.06.001
33. Zimprich A, Benet-Pagès A, Struhal W, et al. A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease. *Am J Hum Genet*. 2011;89(1):168–175. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.06.008
34. Small SA, Petsko GA. Retromer in Alzheimer disease, Parkinson disease and other neurological disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(3):126–132. doi: 10.1038/nrn3896
35. Bi F, Li F, Huang C, Zhou H. Pathogenic mutation in VPS35 impairs its protection against MPP(+)-cytotoxicity. *Int J Biol Sci*. 2013;9(2):149–155. doi: 10.7150/ijbs.5617
36. Tang FL, Liu W, Hu JX, et al. VPS35 deficiency or mutation causes dopaminergic neuronal loss by impairing mitochondrial fusion and function. *Cell Rep*. 2015;12(10):1631–1643. doi: 10.1016/j.celrep.2015.08.001
37. Wang W, Wang X, Fujioka H, et al. Parkinson's disease-associated mutant VPS35 causes mitochondrial dysfunction by recycling DLP1 complexes. *Nat Med*. 2016;22(1):54–63. doi: 10.1038/nm.3983
38. Chou L, Wang W, Hoppel C, et al. Parkinson's disease-associated pathogenic VPS35 mutation causes complex I deficits. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(11):2791–2795. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.07.032
39. Funayama M, Ohe K, Amo T, et al. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):274–282. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70266-2
40. Aras S, Bai M, Lee I, et al. MNRR1 (formerly CHCHD2) is a bi-organellar regulator of mitochondrial metabolism. *Mitochondrion*. 2015;20:43–51. doi: 10.1016/j.mito.2014.10.003
41. Meng H, Yamashita C, Shiba-Fukushima K, et al. Loss of Parkinson's disease-associated protein CHCHD2 affects mitochondrial crista structure and destabilizes cytochrome c. *Nat Commun*. 2017;8:15500. doi: 10.1038/ncomms15500
42. Tio M, Wen R, Lim YL, et al. Varied pathological and therapeutic response effects associated with CHCHD2 mutant and risk variants. *Hum Mutat*. 2017;38(8):978–987. doi: 10.1002/humu.23234
43. Scarffe LA, Stevens DA, Dawson VL, Dawson TM. Parkin and PINK1: much more than mitophagy. *Trends Neurosci*. 2014;37(6):315–324. doi: 10.1016/j.tins.2014.03.004
44. Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, Parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron*. 2015;85(2):257–273. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.007
45. Pickrell AM, Huang CH, Kennedy S, et al. Endogenous Parkin preserves dopaminergic substantia nigral neurons following mitochondrial DNA mutagenic stress. *Neuron*. 2015;87(2):371–381. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.034
46. Shin JH, Ko HS, Kang H, et al. PARIS (ZNF746) repression of PGC-1 $\alpha$  contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease. *Cell*. 2011;144(5):689–702. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.010
47. Stevens DA, Lee Y, Kang HC, et al. Parkin loss leads to PARIS-dependent declines in mitochondrial mass and respiration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(37):11696–11701. doi: 10.1073/pnas.1500624112
48. Lill CM. Genetics of Parkinson's disease. *Mol Cell Probes*. 2016;30(6):386–396. doi: 10.1016/j.mcp.2016.11.001
49. Pryde KR, Smith HL, Chau KY, Schapira AH. PINK1 disables the anti-fission machinery to segregate damaged mitochondria for mitophagy. *J Cell Biol*. 2016;213(2):163–171. doi: 10.1083/jcb.201509003
50. Lee Y, Stevens DA, Kang SU, et al. PINK1 Primes Parkin-mediated ubiquitination of PARIS in dopaminergic neuronal survival. *Cell Rep*. 2017;18(4):918–932. doi: 10.1016/j.celrep.2016.12.090
51. Geisler S, Holmström KM, Skujat D, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nat Cell Biol*. 2010;12(2):119–131. doi: 10.1038/ncb2012
52. Kondapalli C, Kazlauskaitė A, Zhang N, et al. PINK1 is activated by mitochondrial membrane potential depolarization and stimulates Parkin E3 ligase activity by phosphorylating Serine 65. *Open Biol*. 2012;2(5):120080. doi: 10.1098/rsob.120080
53. Kazlauskaitė A, Kondapalli C, Goulay R, et al. Parkin is activated by PINK1-dependent phosphorylation of ubiquitin at Ser65. *Biochem J*. 2014;460(1):127–139. doi: 10.1042/BJ20140334
54. Kane LA, Lazarou M, Fogel AI, et al. PINK1 phosphorylates ubiquitin to activate Parkin E3 ubiquitin ligase activity. *J Cell Biol*. 2014;205(2):143–153. doi: 10.1083/jcb.201402104
55. Lazarou M, Sliter DA, Kane LA, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy. *Nature*. 2015;524(7565):309–314. doi: 10.1038/nature14893
56. Wang X, Winter D, Ashrafi G, et al. PINK1 and Parkin target Miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility. *Cell*. 2011;147(4):893–906. doi: 10.1016/j.cell.2011.10.018
57. Kostic M, Ludtmann MH, Bading H, et al. PKA phosphorylation of NCLX reverses mitochondrial calcium overload and depolarization, promoting survival of PINK1-deficient dopaminergic neurons. *Cell Rep*. 2015;13(2):376–386. doi: 10.1016/j.celrep.2015.08.079
58. Amo T, Saiki S, Sawayama T, et al. Detailed analysis of mitochondrial respiratory chain defects caused by loss of PINK1. *Neurosci Lett*. 2014;580:37–40. doi: 10.1016/j.neulet.2014.07.045
59. Park JS, Blair NF, Sue CM. The role of ATP13A2 in Parkinson's disease: clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Mov Disord*. 2015;30(6):770–779. doi: 10.1002/mds.26243
60. Grünewald A, Arns B, Seibler P, et al. ATP13A2 mutations impair mitochondrial function in fibroblasts from patients with Kufor-Rakeb syndrome. *Neurobiol Aging*. 2012;33(8):1843.e1–7. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.035
61. Ramonet D, Podhajská A, Stafa K, et al. PARK9-associated ATP13A2 localizes to intracellular acidic vesicles and regulates cation homeostasis and neuronal integrity. *Hum Mol Genet*. 2012;21(8):1725–1743. doi: 10.1093/hmg/ddr606
62. Park JS, Koentjoro B, Veivers D, et al. Parkinson's disease-associated human ATP13A2 (PARK9) deficiency causes zinc dyshomeostasis and mitochondrial dysfunction. *Hum Mol Genet*. 2014;23(11):2802–2815. doi: 10.1093/hmg/ddt623
63. Tsunemi T, Krainc D. Zn<sup>2+</sup> dyshomeostasis caused by loss of ATP13A2/PARK9 leads to lysosomal dysfunction and alpha-synuclein accumulation. *Hum Mol Genet*. 2014;23(11):2791–2801. doi: 10.1093/hmg/ddt572

64. Karuppagounder SS, Brahmachari S, Lee Y, et al. The c-Abl inhibitor, nilotinib, protects dopaminergic neurons in a preclinical animal model of Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2014;4:4874. doi: 10.1038/srep04874
65. Dikic I, Bremm A. DUBs counteract parkin for efficient mitophagy. *EMBO J*. 2014;33(21):2442–2443. doi: 10.15252/embj.201490101
66. Hamacher-Brady A., Brady N.R. Mitophagy programs: mechanisms and physiological implications of mitochondrial targeting by autophagy. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(4):775–795. doi: 10.1007/s00018-015-2087-8
67. Koentjoro B, Park JS, Sue CM. Nix restores mitophagy and mitochondrial function to protect against PINK1/Parkin-related Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2017;7:44373. doi: 10.1038/srep44373
68. Hayashi G, Jasoliya M, Sahdeo S, et al. Dimethyl fumarate mediates Nrf2-dependent mitochondrial biogenesis in mice and humans. *Hum Mol Genet*. 2017;26(15):2864–2873. doi: 10.1093/hmg/ddx167
69. Linker RA, Gold R. Dimethyl fumarate for treatment of multiple sclerosis: mechanism of action, effectiveness, and side effects. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(11):394. doi: 10.1007/s11910-013-0394-8
70. Kaidery NA, Banerjee R, Yang L, et al. Targeting Nrf2-mediated gene transcription by extremely potent synthetic triterpenoids attenuate dopaminergic neurotoxicity in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(2):139–157. doi: 10.1089/ars.2011.4491
71. Johri A, Calingasan NY, Hennessey TM, et al. Pharmacologic activation of mitochondrial biogenesis exerts widespread beneficial effects in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet*. 2012;21(5):1124–1137. doi: 10.1093/hmg/ddr541
72. Li X, Wang H, Gao Y, et al. Quercetin induces mitochondrial biogenesis in experimental traumatic brain injury via the PGC-1 $\alpha$  signaling pathway. *Am J Transl Res*. 2016;8(8):3558–3566.

## Информация об авторах

Жукова Наталья Григорьевна – д-р мед. наук, профессор, профессор каф. неврологии и нейрохирургии СибГМУ, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6547-6622>

Колобовникова Юлия Владимировна – д-р мед. наук, доцент, декан медико-биологического факультета, зав. каф. нормальной физиологии, профессор каф. патофизиологии СибГМУ, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

Сайфитдинжуаев Зайнутдинжуа Фазлиддинжуа угли – лаборант-исследователь кафедральной научно-образовательной лаборатории когнитивной нейрофизиологии психосоматических отношений СибГМУ, Томск, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-2184-2708>

**Вклад авторов:** Жукова Н.Г. – редактирование рукописи; Колобовникова Ю.В. – концепция, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Сайфитдинжуаев З.Ф. – концепция, написание текста, редактирование рукописи.

## Information about the authors

Natalia G. Zhukova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of neurology and neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6547-6622>

Julia V. Kolobovnikova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Dean, Faculty of medicine and biology, Head, Department of normal physiology, Professor, Department of pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

Zaynutdinkhuzha F. Sayfitdinkhuzhaev – research assistant, Department of scientific and educational laboratory of cognitive neurophysiology of psychosomatic relationships, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-2184-2708>

**Authors' contributions:** Zhukova N.G. – manuscript editing; Kolobovnikova Yu.V. – concept, approval of the final version of the article for publication; Sayfitdinkhuzhaev Z.F. – concept, writing the text, editing the manuscript.



# Диагностические ликворные биомаркеры при болезни Альцгеймера

К.В. Невзорова, Ю.А. Шпилюкова, А.А. Шабалина, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин

*Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия*

## Аннотация

Болезнь Альцгеймера (БА) – хроническое нейродегенеративное заболевание и самая распространённая причина деменции в пожилом возрасте. Согласно последним международным рекомендациям по клинической диагностике БА, данный диагноз является клинико-биологическим: он требует наличия специфического клинического фенотипа и подтверждения биологической природы заболевания на основании исследования биомаркеров амилоидной и тау-патологии. В России методы лабораторной диагностики БА с исследованием ликворных биомаркеров проводятся лишь в отдельных научно-исследовательских центрах. Расширение доступности лабораторной диагностики БА и более широкое использование ликворных биомаркеров в клинической практике позволит оценить реальную распространённость БА в российской популяции, а также в ближайшем будущем отбирать пациентов для активно разрабатываемой в последние годы таргетной патогенетической терапии заболевания, основанной на применении моноклональных антител против патологических церебральных белков. В данном обзоре обобщена информация об основных биомаркерах БА в цереброспинальной жидкости и их диагностической и прогностической значимости.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; деменция; биомаркеры болезни Альцгеймера; ликворные биомаркеры

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Российский центр неврологии и нейронаук. E-mail: nevzorova.k.v@neurology.ru. Невзорова К.В.

**Для цитирования:** Невзорова К.В., Шпилюкова Ю.А., Шабалина А.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Диагностические ликворные биомаркеры при болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(2):82–91.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1185>

EDN: <https://elibrary.ru/YTDDIC>

Поступила 05.08.2024 / Принята в печать 24.09.2024 / Опубликовано 30.06.2025

## Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer Disease

Kseniya V. Nevzorova, Yuliya A. Shpilyukova, Alla A. Shabalina, Ekaterina Yu. Fedotova, Sergey N. Illarioshkin

*Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia*

## Abstract

Alzheimer disease (AD) is a chronic neurodegenerative disorder and the most common cause of dementia in the elderly. Current international guidelines for the clinical diagnosis of AD consider the diagnosis to be both clinical and biological. It requires a specific clinical phenotype and a confirmed biological origin based on biomarkers of amyloid and tau pathology. In Russia, only a few research centers perform laboratory diagnosis of AD using cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers. Better access to laboratory diagnosis of AD and wider use of CSF biomarkers in clinical practice will help to assess the true prevalence of AD in the Russian population and to select patients for targeted pathogenic therapies based on the use of monoclonal antibodies against abnormal brain proteins, which have been actively developed in recent years. This review summarizes information on the main CSF biomarkers of AD and their diagnostic and prognostic value.

**Keywords:** Alzheimer's disease; dementia; biomarkers for Alzheimer disease; cerebrospinal fluid biomarkers

**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, Russia, 125367. Russian Center of Neurology and Neurosciences. E-mail: nevzorova.k.v@neurology.ru. Kseniya V. Nevzorova.

**For citation:** Nevzorova K.V., Shpilyukova Yu.A., Shabalina A.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N. Diagnostic cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(2):82–91.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1185>

EDN: <https://elibrary.ru/YTDDIC>

Received 05.08.2024 / Accepted 24.09.2024 / Published 30.06.2025

## Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) – хроническое нейродегенеративное заболевание и самая распространённая причина деменции в пожилом возрасте [1]. Центральными нейрпатологическими особенностями БА являются отложение амилоида  $\beta$  ( $A\beta$ ) в головном мозге в виде внеклеточных бляшек и образование внутриклеточных нейрофибрилярных клубков из фосфорилированного тау-белка [2].

В России зарегистрировано около 9 тыс. пациентов с БА [3], однако, по некоторым оценкам, более 90% случаев БА в России остаются не диагностированными [4]. Главным образом это связано с недостаточной информированностью врачей первичного звена о ранних признаках заболевания (когда симптомы расцениваются в рамках естественных возрастных изменений или цереброваскулярной патологии), опасением выставления данного диагноза на более развёрнутых стадиях ввиду возможных социальных последствий либо наличием атипичного клинического фенотипа, который не позволяет без вспомогательных параклинических инструментов определить с типом нейродегенеративного процесса.

До последнего времени диагностика БА основывалась преимущественно на клинических данных – развитии характерного когнитивного дефицита [5]. Однако, согласно последним рекомендациям Международной рабочей группы по клинической диагностике БА (2021 г.), диагноз БА является клиничко-биологическим и требует наличия специфического клинического фенотипа и подтверждения биологической природы заболевания на основании исследования маркеров амилоидной и тау-патологии [6]. Подтверждением амилоидной патологии может являться низкий уровень  $A\beta_{1-42}$  в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) или выявление патологического накопления амилоида в мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Тау-патология, в свою очередь, может быть диагностирована при высоком уровне фосфорилированного тау-белка в ЦСЖ или патологическом накоплении тау-белка, выявляемом при ПЭТ-сканировании мозга с соответствующим лигандом.

В России лабораторная диагностика БА с исследованием ликворных биомаркеров проводится лишь в отдельных научно-исследовательских центрах, тогда как для большинства российских клиник она остаётся недоступной [7–10]. ПЭТ с лигандами к  $A\beta$  и тау-белку не проводится ни в одной клинике страны. Однако задача верификации диагноза с целью проведения таргетной терапии будет уже в ближайшее время диктовать необходимость резкого повышения доступности лабораторной диагностики

БА и более широкого использования ликворных биомаркеров в клинической практике (как более доступного метода по сравнению с ПЭТ).

**Целью** данного обзора является обобщение информации об основных биомаркерах БА в ЦСЖ и их диагностической и прогностической значимости.

## Основные патогенетические механизмы развития заболевания

В 1906 г. Алоисом Альцгеймером впервые был описан клинический случай развития деменции у молодой пациентки, страдающей прогрессирующим нарушением памяти, речи, расстройствами движений, поведенческими изменениями и галлюцинациями. При патоморфологическом исследовании мозга пациентки обращало на себя внимание наличие макроскопических признаков обширной атрофии вещества головного мозга. Используя новейший для того времени метод импрегнации серебром гистологических срезов мозга, А. Альцгеймер выявил характерные нейрпатологические изменения: внеклеточные амилоидные бляшки и внутриклеточные нейрофибрилярные включения [11]. В 1987 г. был верифицирован ген *APP* (amyloid precursor protein), кодирующий белок-предшественник амилоида, локализованный на 21-й хромосоме [12], а в 1992 г. была официально сформулирована амилоидная гипотеза БА [13].

*APP* является трансмембранным белком и присутствует во многих тканях организма, однако его физиологические функции окончательно не установлены. Предполагается участие данного белка в процессах обучения, запоминания, нейропластичности, включая синаптогенез, что может рассматриваться как важный элемент нейропротекции [14]. Протеолитическое расщепление *APP* может происходить двумя путями: неамилоидогенным, приводящим к образованию растворимого  $\alpha$ -амилоида, и амилоидогенным, в результате которого формируются нерастворимые и склонные к агрегации фрагменты  $A\beta$  [15]. Согласно амилоидной теории, важнейшую роль в развитии БА отводят изменению характера расщепления белка *APP* с избыточной продукцией  $A\beta$ -пептидов.  $A\beta$  образуются в результате последовательного расщепления *APP* специфическими ферментами:  $\beta$ -секретазой и  $\gamma$ -секретазой (идентифицируемой как пресенилиновый комплекс) [16]. Под действием  $\gamma$ -секретазы образуются амилоидные пептиды длиной 36–43 аминокислот [17]; в большем количестве образуется пептид длиной 40 аминокислот ( $A\beta_{1-40}$ ), в меньшем – длиной 42 аминокислоты ( $A\beta_{1-42}$ ) [18]. Несмотря на то что у пациентов с БА могут выявляться

различные изоформы А $\beta$ , уровни А $\beta_{1-42}$  и А $\beta_{1-40}$  и их соотношение считаются наиболее надёжными биомаркерами заболевания [19].

Ранее основной причиной БА считалась гиперпродукция А $\beta$  [20, 21], однако в последние годы основная роль отводится дефекту механизмов клиренса А $\beta$  [22, 23]. S.S. Yoon и соавт. выделяют четыре основных механизма клиренса А $\beta$ , разделяя их на неферментативные и ферментативные пути [24]. Неферментативный путь включает в себя три механизма:

- 1) дренаж интерстициальной жидкости в кровь через периваскулярные артериальные пространства Вирхова–Робина [22];
- 2) поглощение микроглиальным или астроцитным фагоцитозом [25];
- 3) транспорт через стенки кровеносных сосудов, опосредованный рядом рецепторов клиренса (белок 1, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности; рецептор липопротеинов очень низкой плотности; Р-гликопротеин) [26].

Ферментативный путь обусловлен расщеплением А $\beta$  с помощью протеаз, включая неприлизин [27], фермент, разлагающий инсулин [28], матриксную металлопротеиназу-9 [29], глутамат-карбоксипептидазу II [30]. Нарушение баланса между продукцией и клиренсом А $\beta$ -пептидов способствует запуску каскада патологических реакций, являющихся основной причиной развития БА [15].

Внутриклеточное накопление растворимых амилоидогенных А $\beta$ -олигомеров оказывает нейротоксическое действие ещё до формирования внеклеточных бляшек, приводя к возникновению синаптической дисфункции, постсинаптической гипервозбудимости, нарушению гомеостаза и увеличению продукции активных форм кислорода в митохондриях нейронов [31, 32]. Внеклеточно формирующиеся агрегаты нерастворимых фибрилл, содержащих А $\beta$ -пептиды (амилоидные бляшки), также оказывают нейротоксическое действие: одновременно возникает дисфункция астроцитов и микроглии, выполняющих роль иммунных клеток головного мозга; развивается гиперпродукция воспалительных цитокинов; ухудшается фагоцитоз А $\beta$ . Это приводит к активации клеточных сигнальных путей, связанных с апоптозом и гибелью нейронов [33].

Тау-белок ассоциирован с микротрубочками, экспрессируется в основном в нейронах и кодируется геном *MAPT* (microtubule-associated protein tau), локализованным на 17-й хромосоме. Исследования на основе нейровизуализации показывают, что время возникновения и локализация тау-патологии соответствуют как началу, так и типу когнитивного дефицита [34, 35]. Основными функциями этого белка являются стимуляция полимеризации тубулинов, стабилизация микротрубочек и транспорт внутриклеточных органелл [36]. Агрегация тау-белка – это многоступенчатый процесс, который, вероятно, начинается с гиперфосфорилирования тау-белка и его отрыва от микротрубочек. В процессе агрегации тау-белок перемещается в соматодендритные области нейронов, где происходит его дальнейшее фосфорилирование и

структурные изменения. Неправильно уложенные белки начинают агрегировать, образуя свободно распространяющиеся патогенные олигомеры, что ведёт к дальнейшему развитию болезни, поражению здоровых клеток и гибели нейронов [37].

Описано несколько механизмов, приводящих к гиперфосфорилированию тау-белка с изменением его конформации и образованием нейрофибрилярных клубков:

- 1) активация А $\beta$ -белками специфических ферментов, катализирующих гиперфосфорилирование;
- 2) нейровоспаление, спровоцированное отложением А $\beta$  и способствующее активации провоспалительных цитокинов;
- 3) снижение способности к деградации гиперфосфорилированного тау-белка;
- 4) дефект аксонального транспорта [38].

Олигомеры А $\beta$  сначала индуцируют фосфорилирование тау-белка в специфических эпитопах, а затем вызывают коллапс цитоскелета и дегенерацию нейронов [39].

## Ликворные биомаркеры БА

Люмбальная пункция – это рутинная медицинская процедура, используемая в диагностических и терапевтических целях. ЦСЖ находится в прямом контакте с внеклеточным пространством головного и спинного мозга, в связи с чем её биохимические изменения могут отражать особенности патологии при нейродегенеративных заболеваниях. ЦСЖ является основной биологической жидкостью, используемой для диагностики БА [40]. А $\beta_{1-42}$  и А $\beta_{1-40}$ , общий тау (total tau, t-tau) и гиперфосфорилированный тау (phosphorylated tau, p-tau) являются самыми известными ликворными биомаркерами, ассоциированными с заболеванием [41].

### А $\beta_{1-42}$

Белок А $\beta_{1-42}$  в ЦСЖ признан ключевым биомаркером БА. Снижение концентрации А $\beta_{1-42}$ , обнаруженное в большом количестве международных исследований, продемонстрировало высокую точность диагностики деменции и умеренных когнитивных нарушений альцгеймеровского типа. Данный биомаркер обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике БА на всех её стадиях [42–45]. Доказано, что сниженный уровень А $\beta_{1-42}$  в ЦСЖ является самым ранним патологическим изменением при БА, опережая ПЭТ-визуализацию с лигандом к А $\beta$  [46]. Концентрация А $\beta_{1-42}$  снижается задолго до появления клинических симптомов [47], что делает этот биомаркер особенно подходящим для ранней диагностики [48].

Механизмы, приводящие к снижению концентрации А $\beta_{1-42}$  в ЦСЖ пациентов с БА, до сих пор неясны. Некоторые авторы указывают на то, что это может быть результатом избыточного отложения А $\beta_{1-42}$  в амилоидных бляшках – агрегированное состояние препятствует транспортировке А $\beta_{1-42}$  из интерстициальной жидкости в ЦСЖ [49]. Другие гипотезы включают снижение скорости продукции А $\beta_{1-42}$  [23], его повышенную деградацию за счёт протеолитического распада [50] или поглощения микроглией [51],

а также повышенный клиренс  $A\beta_{1-42}$  в кровь [52], однако они считаются менее вероятными [53].

Одним из ограничений изолированного исследования  $A\beta_{1-42}$  в ЦСЖ является частое выявление сниженного уровня данного биомаркера при других нейродегенеративных заболеваниях: церебральной микроангиопатии [54], деменции с тельцами Леви [55], болезни Крейтцфельда–Якоба [56], лобно-височной деменции (ЛВД) [57]. Хотя уровни  $A\beta_{1-42}$  чаще всего значительно ниже при БА по сравнению с указанными заболеваниями, такое перекрытие тем не менее ограничивает дифференциально-диагностическое разделение патологий.

### $A\beta_{1-40}$

В то время как  $A\beta_{1-42}$  составляет около 10% общей популяции пептидов  $A\beta$ , белок  $A\beta_{1-40}$  является преобладающей формой в головном мозге, ЦСЖ и плазме крови [58]. Общая концентрация  $A\beta$  слабо варьирует между различными заболеваниями, концентрация  $A\beta_{1-40}$  различается несущественно между пациентами с БА, здоровыми людьми и пациентами с деменцией другой этиологии [59]. Таким образом, можно считать, что концентрация  $A\beta_{1-40}$  в ЦСЖ наиболее точно отражает общую нагрузку  $A\beta$  в мозге, однако ценность его изолированного исследования остаётся спорной. Поэтому подсчёт концентрации  $A\beta_{1-40}$  используется в основном с целью исследования соотношения  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ .

### Соотношение $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$

Введение соотношений белков  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  было предложено в конце 1990-х гг. для улучшения дифференциальной диагностики БА [60]. Это соотношение является важным и учитывает конститутивные межиндивидуальные различия в общей нагрузке белка  $A\beta$  в ликворе между индивидуумами с высоким и низким уровнем продуцирования амилоида [61]. В исследованиях обнаруживалась высокая корреляция между более низким показателем соотношения  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  и более высокими концентрациями общего и фосфорилированного тау-белка [62]. Пациенты с более низким соотношением  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  имеют более быстрое когнитивное и функциональное ухудшение и демонстрируют более быстрое снижение эпизодической памяти [63]. Эти данные показывают преимущество использования соотношения  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  по отношению к изолированному исследованию  $A\beta_{1-42}$  в ЦСЖ в прогностической оценке пациентов с когнитивными нарушениями.

### Общий тау-белок

Результаты первого исследования, в котором был успешно проведён анализ общего t-tau в ЦСЖ, опубликованы в 1995 г. и показали, что концентрация t-tau была значительно выше у пациентов с БА по сравнению с пациентами с другими нейродегенеративными расстройствами и контрольной группой [64]. Полученные результаты с тех пор были воспроизведены в сотнях других исследований [65]. Однако в дальнейшем было показано, что выявление повышенных уровней t-tau в ЦСЖ характерно также для некоторых остро развивающихся состояний (инсульт [66],

черепно-мозговая травма [67], энцефалопатия Вернике [68]), а также для быстро прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний (болезнь Крейтцфельда–Якоба [69]). На основании полученных данных уровень t-tau предлагается использовать в качестве маркера активности нейродегенеративного процесса или тяжести острого повреждения нейронов головного мозга [70]. У пациентов с БА более высокие уровни t-tau могут предсказывать более быстрое клиническое прогрессирование заболевания [71].

### Фосфорилированный тау-белок

Тау-белок подвергается множественным посттрансляционным модификациям, таким как гликозилирование [72], гликирование (неферментативное гликозилирование) [73], фосфорилирование и др. Фосфорилирование является основной модификацией, а его степень регулирует биологическую активность белка тау [74]. В норме фосфорилированию подвергаются более 30 разных сайтов белка в положении серина, треонина или пролина [75]. Данные модификации могут контролировать нормальные биологические функции тау, такие как регуляция стабильности микротрубочек, а также приводить к развитию патологических процессов, связанных со способностью белка к самосборке в нейрональные нити, обнаруживаемые при нейродегенеративных заболеваниях [76].

Фосфорилированный по треонину в положении 181 тау-белок (p-tau181) в ЦСЖ является наиболее детально изученной формой p-tau как биомаркера БА, используемой в современной диагностике заболевания [77]. Данный биомаркер (в сочетании с  $A\beta_{1-42}$ ) позволяет точно отличить пациентов с БА от здоровых индивидуумов, а также предсказать когнитивное снижение на доклинических и продромальных стадиях заболевания [78]. Уровни p-tau181 достоверно выше при БА по сравнению с другими тау-патиями, включая ЛВД, прогрессирующей надъядерный паралич и кортикобазальную дегенерацию; следовательно, этот показатель может помочь в дифференциальной диагностике деменции при данных состояниях [57, 79, 80].

В последние годы большое внимание уделяется изучению уровней тау, фосфорилированного по положениям 217 (p-tau217) и 231 (p-tau231). Например, показано, что повышенный уровень p-tau217 в ЦСЖ является наиболее специфичным для выявления как доклинических, так и продвинутых форм БА [81]. Концентрации p-tau217 в ЦСЖ у пациентов с продромальной стадией и деменцией при БА были в несколько раз выше, чем концентрации p-tau181 у тех же пациентов [82]. Превосходство p-tau217 над p-tau181 также продемонстрировано в работах, показывающих более сильные корреляции p-tau217 с показателями амилоидной нагрузки по данным ПЭТ [83].

Для p-tau231 показана наибольшая чувствительность к самым ранним проявлениям амилоидной патологии в медиальной орбитофронтальной коре, предклинье и задней поясной коре до достижения «порога» патологического накопления лигандов к амилоиду по данным ПЭТ [84]. Считается, что данный биомаркер первым достигает диагностически значимых аномальных значений в дебюте заболевания [85] и может быть ключевым для идентификации недавно

описанной «предамилоидной фазы» БА [86], которая имеет место ещё до выявления патологического накопления Аβ по данным ПЭТ. Предполагается, что повышение уровня p-tau231 в ЦСЖ возникает во время фазы «задержки агрегации» белка Аβ в головном мозге, о чём свидетельствуют более сильные корреляции уровня p-tau231 в ЦСЖ и амилоидной нагрузки по данным ПЭТ у лиц без клинически выявленных когнитивных нарушений [84].

### Маркеры нейродегенерации и активации микроглии

Несмотря на то что отличительной патологической особенностью БА является образование в мозге белковых агрегатов Аβ и тау, описаны также характерные нейровоспалительные реакции, происходящие в поражённых областях головного мозга, которые приводят к нейрональной дисфункции, гибели нейронов и утрате синапсов [87]. Дальнейшее исследование разнообразных патогенетических механизмов БА необходимо для определения альтернативных путей терапевтического воздействия.

Накопленные в последние несколько лет данные свидетельствуют о связи синаптической потери при БА с нейрогрином (Ng) – нейрон-специфичным постсинаптическим белком, который обильно экспрессируется в головном мозге, особенно в дендритах нейронов гиппокампа и коры [88]. Он связывается с кальмодулином при низких концентрациях ионов кальция и, посредством модуляции Ca<sup>2+</sup>/кальмодулин-зависимых путей, регулирует синаптическую пластичность нейронов, а также участвует в долгосрочной потенциации, важной для процессов обучения и памяти [89]. Для пациентов с БА характерно повышение концентрации Ng в ликворе, которое постепенно нарастает по мере снижения когнитивных функций и отрицательно коррелирует с показателями по Краткой шкале оценки психического статуса, вероятно, отражая синаптическое повреждение в связи с агрегацией Аβ с накоплением бляшек [90, 91]. Некоторые авторы сообщают о значительном повышении уровня Ng в ЦСЖ при БА по сравнению с деменцией с тельцами Леви, ЛВД и боковым амиотрофическим склерозом [92], тогда как другие исследователи заявляют лишь о высокой корреляции его концентрации с уровнями t-tau и p-tau181 в ЦСЖ [93]. В связи с вышесказанным ценность исследования уровня Ng в ЦСЖ остаётся спорной.

Лёгкие цепи нейрофиламентов (neurofilament-light chain, NfL) являются каркасными белками цитоскелета нейронов и играют важную роль в разветвлении и росте аксонов и дендритов. При повреждении аксонов уровни NfL в ЦСЖ повышаются, что позволяет считать их биомаркером аксонального повреждения и нейродегенерации [94]. В последние годы значительно возросло использование данного биомаркера для оценки прогрессирования различных неврологических заболеваний, включая БА [95]. Повышенные уровни NfL в ЦСЖ также выявляются у когнитивно здоровых людей с атрофией гиппокампа по данным нейровизуализации [96] и на доклинических стадиях БА [97, 98]. В продольных исследованиях у пациентов с БА показано, что увеличение концентрации NfL в ЦСЖ связано с большим темпом нарастания атрофии головного мозга и когнитивного снижения; следовательно, более высокие уровни NfL

на ранних клинических стадиях БА могут, по-видимому, предсказывать более быструю конверсию в деменцию [99]. Однако специфичность данного биомаркера при БА низкая, так как наиболее высокие его уровни выявляются при других нейрогенеративных заболеваниях, таких как боковой амиотрофический склероз, ЛВД, кортикобазальная дегенерация и прогрессирующий надъядерный паралич [100].

Патологический процесс при БА также сопровождается реактивным астроглиозом, характеризующимся морфологическим, молекулярным и функциональным ремоделированием астроцитов [101]. Глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein, GFAP) – это белок, принадлежащий к группе промежуточных филаментов III типа, который экспрессируется в ЦНС преимущественно астроцитами [102]. На животных моделях показана высокая экспрессия GFAP в астроцитах гиппокампа, мозолистого тела и ножек мозга [103]. Его экспрессия значительно повышается при нейродегенеративных заболеваниях, включая БА, что отражает процессы нейровоспаления и активации астроцитов [104]. При БА повышение уровня GFAP в ЦСЖ является потенциальным индикатором прогрессирующих когнитивных нарушений: показано увеличение его концентрации по мере нарастания степени когнитивного дефицита [105]. Однако данные изменения не являются специфичными для БА, так как повышение уровня GFAP описано также при нарастании когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона, ЛВД, рассеянным склерозом и другими неврологическими заболеваниями [106].

Данные биомаркеры изучаются в научных целях, однако в реальной клинической практике они пока не используются ввиду недостаточной их специфичности для диагностики БА.

### Применение ликворных биомаркеров БА в неврологической клинике

Как было отмечено выше, согласно рекомендациям по диагностике БА Международной рабочей группы (2021 г.), диагноз БА требует наличия как специфического клинического фенотипа, так и подтверждения биологической природы заболевания на основании исследования биомаркеров [6]. В данных рекомендациях фенотипы, ассоциированные с БА, разделены на две группы: распространённые и редкие. Основные клинические фенотипы БА включают классический амнестический (гиппокампальный) вариант заболевания, заднюю корковую атрофию и логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии. К редким фенотипам отнесены лобный (поведенческий/дисрегуляторный) вариант, кортикобазальный синдром, семантический иagramматический виды первично-прогрессирующих афазий. На основании комбинации клинического фенотипа и результатов исследования основных биомаркеров (в ЦСЖ или по данным ПЭТ) предложено установление степени вероятности БА как первичного диагноза. Диагноз БА ранжирован на «установленный», «вероятный» и «возможный», в дополнение к которым выделяют категории «маловероятный» и «исключённый». Для спорных случаев предложены рекомендации по дообследованию пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Клинические рекомендации Международной рабочей группы от 2021 г. для установления диагноза БА

Профиль биомаркеров	Вероятность БА в качестве первичного диагноза	Дальнейшее обследование
<b>Распространённые при БА клинические фенотипы</b> (амнестический, задняя корковая атрофия, логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии)		
Амилоид — положительный, тау — положительный	Крайне вероятная — установленная	Не требуется
Амилоид — положительный, тау — неизвестен	Вероятная	Рассмотреть возможность исследования уровня тау-белка (ПЭТ, ЦСЖ)
Амилоид — положительный, тау — отрицательный	Вероятная	Рассмотреть возможность дополнительных исследований тау-белка (ПЭТ, ЦСЖ)
Тау — положительный, амилоид — неизвестен	Возможная	Рассмотреть возможность исследования уровня амилоида (ПЭТ, ЦСЖ)
Тау — положительный, амилоид — отрицательный	Возможная	Рассмотреть возможность дополнительных исследований амилоида (ПЭТ, ЦСЖ)
Амилоид — отрицательный, тау — неизвестен	Маловероятная	Дальнейший поиск причины болезни; рассмотреть исследование тау-белка (ПЭТ, ЦСЖ)*
Амилоид — неизвестен, тау — отрицательный	Маловероятная	Дальнейший поиск причины и рассмотреть исследование амилоида (ПЭТ, ЦСЖ)*
Амилоид — отрицательный, тау — отрицательный	Крайне маловероятная (исключена)	Дальнейший поиск причины* <sup>▽</sup>
Амилоид — неизвестен, тау — неизвестен	Не подлежит оценке	Рассмотреть вопрос исследования амилоида и тау (ПЭТ, ЦСЖ)
<b>Редкие при БА клинические фенотипы</b> (лобный вариант, кортикобазальный синдром, семантический и аграмматический варианты первичной прогрессирующей афазии)		
Амилоид — положительный, тау — положительный	Вероятная	Не требуется. Необходимо тщательное наблюдение: несоответствие клинического фенотипа и паттерна нейродегенерации должно инициировать дальнейшее обследование*
Амилоид — положительный, тау — неизвестен	Возможная	Рассмотреть возможность исследования уровня тау-белка (ПЭТ, ЦСЖ)
Амилоид — положительный, тау — отрицательный	Возможная	Рассмотреть возможность дополнительных исследований тау-белка (ПЭТ, ЦСЖ)
Тау — положительный, амилоид — неизвестен	Маловероятная	Дальнейший поиск причины; рассмотреть исследование амилоида (ПЭТ, ЦСЖ)
Тау — положительный, амилоид — отрицательный	Маловероятная	Дальнейший поиск причины*
Амилоид — отрицательный, тау — неизвестен	Крайне маловероятная (исключена)	Дальнейший поиск причины* <sup>▽</sup>
Амилоид — отрицательный, тау — отрицательный	Крайне маловероятная (исключена)	Дальнейший поиск причины* <sup>▽</sup>
Амилоид — неизвестен, тау — отрицательный	Крайне маловероятная (исключена)	Дальнейший поиск причины* <sup>▽</sup>
Амилоид — неизвестен, тау — неизвестен	Не подлежит оценке	Дальнейший поиск причины; рассмотреть вопрос исследования амилоида и тау (ПЭТ, ЦСЖ)*

*Примечание.* \*Полное исследование причины зависит от конкретного клинического фенотипа и может подразумевать, например, ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой, визуализацию транспортера дофамина при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, исследование програнулина в сыворотке крови, молекулярно-генетическое тестирование, видеонистагмографию или электронейромиографию. <sup>▽</sup>Рассмотреть вопрос о новом исследовании биомаркеров заболевания только в том случае, если есть обоснованные сомнения в достоверности результатов оценки биомаркеров.

## Заключение

Ключевыми ликворными биомаркерами, включёнными в международные рекомендации для диагностики БА в клинических условиях (так называемый золотой стандарт), признаны  $A\beta_{1-42}$ , соотношение  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  и p-tau181. Исследование уровня t-tau в ЦСЖ может быть использовано для оценки активности нейродегенеративного процесса и прогнозирования клинического ухудшения. Новые биомаркеры тау-патологии (включая исследование уровня p-tau217 и p-tau231 в ЦСЖ) также могут быть использованы в диагностике БА, поскольку сочетают в себе высокую чувствительность и специфичность даже на

досимптомных стадиях заболевания. Целесообразность клинического применения маркеров нейродегенерации и активации астроглии (Ng, NfL, GFAP) требует дальнейшего обсуждения, поэтому в настоящее время их использование рационально лишь в исследовательских целях.

Расширение доступности ликворных биомаркеров в клинической практике в России позволит оценить реальную распространённость БА в российской популяции, а также отбирать пациентов для таргетной патогенетической терапии заболевания, активно разрабатываемой в последние годы.

## Список источников | References

- Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1161. doi: 10.12688/f1000research.14506.1
- Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*. 2009;118(1):5–36. doi: 10.1007/s00401-009-0532-1
- Васенина Е.Е., Левин О.С., Сонин А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(6-2):87–95. Vasenina EE, Levin OS, Sonin AG. Modern trends in epidemiology of dementia and management of patients with cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(6-2):87–95. doi: 10.17116/jnevro20171176287-95
- Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):52–60. Koberskaya NN. Alzheimer's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):52–60. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60
- Преображенская И.С. Современные подходы к диагностике и лечению болезни Альцгеймера. *Медицинский совет*. 2017;(10):26–31. Preobrazhenskaya IS. Modern approaches to diagnostics and therapy of Alzheimer disease. *Medical Council*. 2017;(10):26–31. doi: 10.21518/2079-701X-2017-10-26-31
- Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021;20(6):484–496. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1
- Таппахов А.А., Николаева Т.Я., Попова Т.Е., Шнайдер Н.А. Трудности диагностики атипичных вариантов болезни Альцгеймера. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(5):16–23. Tappakhov AA, Nikolaeva TYa, Popova TE, Shnyder NA. Difficulties in diagnosing atypical variants of Alzheimer's disease. *Russian neurological journal*. 2021;26(5):16–23. doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-5-16-23
- Шпилюкова Ю.А., Шабалина А.А., Ахмадуллина Д.Р., Федотова Е.Ю. Опыт использования лабораторных биомаркеров в диагностике нейродегенеративных деменций. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2022;(2):227–230. Shpilyukova YuA, Shabalina AA, Akhmadullina DR, Fedotova EYu. The experience of using laboratory biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative dementia. *Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2022;(2):227–230. doi: 10.24412/2226-079X-2022-12474
- Nezgorova K, Shpilyukova Y, Shabalina A, et al. Biomarkers of Alzheimer's disease pathology in atypical non-amnesic clinical phenotypes. *Alzheimer's Dement*. 2023;19(S15):e076010. doi: 10.1002/alz.076010
- Гришина Д.А., Хаялиева Н.А., Гринюк В.В., Тюрина А.Ю. Диагностика болезни Альцгеймера с использованием биологических маркеров при синдроме задней корковой атрофии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):47–55. Grishina DA, Khayaliyeva NA, Grinyuk VV, Tyurina AYU. Diagnosis of Alzheimer's disease by using biological markers in posterior cortical atrophy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):47–53. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-47-53
- Alzheimer A. Über eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin*. 1907;64:146–148.
- Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*. 1987;325(6106):733–736. doi: 10.1038/325733a0
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184–185. doi: 10.1126/science.1566067
- Nalivaeva NN, Turner AJ. The amyloid precursor protein: a biochemical enigma in brain development, function and disease. *FEBS Lett*. 2013;587(13):2046–2054. doi: 10.1016/j.febslet.2013.05.010
- Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. и др. Амилоидная гипотеза болезни Альцгеймера: прошлое и настоящее, надежды и разочарования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):4–10. Litvinenko IV, Emelin AYU, Lobzin VYu, et al. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: past and present, hopes and disappointments. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):4–10. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-4-10
- Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol*. 2018;136(6):821–853. doi: 10.1007/s00401-018-1932-x
- Стефанова Н.А., Колосова Н.Г. Эволюция представлений о патогенезе болезни Альцгеймера. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2016;(1):6–13. Stefanova NA, Kolosova NG. Evolution of understanding of Alzheimer's disease pathogenesis. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2016;(1):6–13.
- Кухарский М.С., Овчинников Р.К., Бачурин С.О. Молекулярные аспекты патогенеза и современные подходы к фармакологической коррекции болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(6):103–114. Kukharskii MS, Ovchinnikov RK, Bachurin SO. Molecular aspects of the pathogenesis and current approaches to pharmacological correction of Alzheimer's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(6):103–114. doi: 10.17116/jnevro20151156103-114
- Lee JC, Kim SJ, Hong S, Kim Y. Diagnosis of Alzheimer's disease utilizing amyloid and tau as fluid biomarkers. *Exp Mol Med*. 2019;51(5):1–10. doi: 10.1038/s12276-019-0250-2
- Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984;122(3):1131–1135. doi: 10.1016/0006-291x(84)91209-9
- Scheuner D, Eckman C, Jensen M, et al. Secreted amyloid  $\beta$ -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased *in vivo* by the Presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med*. 1996;2(8):864–870. doi: 10.1038/nm0896-864
- Weller RO, Massey A, Kuo YM, Roher AE. Cerebral amyloid angiopathy: accumulation of A-beta in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;903:110–117. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06356.x
- Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*. 2010;330(6012):1774. doi: 10.1126/science.1197623

24. Yoon SS, Jo SA. Mechanisms of amyloid- $\beta$  peptide clearance: potential therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Biomol Ther (Seoul)*. 2012;20(3):245–255. doi: 10.4062/biomolther.2012.20.3.245
25. Wyss-Coray T, Loike JD, Brionne TC, et al. Adult mouse astrocytes degrade amyloid-beta in vitro and in situ. *Nat Med*. 2003;9(4):453–457. doi: 10.1038/nm838
26. Shibata M, Yamada S, Kumar SR, et al. Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J Clin Invest*. 2000;106(12):1489–1499. doi: 10.1172/JCI10498
27. Shirotani K, Tsubuki S, Iwata N, et al. Nephrylysin degrades both amyloid peptides 1-40 and 1-42 most rapidly and efficiently among thiorphan- and phosphoramidon-sensitive endopeptidases. *J Biol Chem*. 2001;276(24):21895–21901. doi: 10.1074/jbc.M008511200
28. Chesneau V, Vekrellis K, Rosner MR, Selkoe DJ. Purified recombinant insulin-degrading enzyme degrades amyloid beta-protein but does not promote its oligomerization. *Biochem J*. 2000;351(Pt 2):509–516.
29. Yin KJ, Cirrito JR, Yan P, et al. Matrix metalloproteinases expressed by astrocytes mediate extracellular amyloid-beta peptide catabolism. *J Neurosci*. 2006;26(43):10939–10948. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2085-06.2006
30. Kim MJ, Chae SS, Koh YH, et al. Glutamate carboxypeptidase II: an amyloid peptide-degrading enzyme with physiological function in the brain. *FASEB J*. 2010;24(11):4491–4502. doi: 10.1096/fj.09-148825
31. Hensley K, Hall N, Subramaniam R, et al. Brain regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation. *J Neurochem*. 1995;65(5):2146–2156. doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.65052146.x
32. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, Mufson EJ. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2006;27(10):1372–1384. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.012
33. Григорьева В.Н., Машкович К.А. Ликворологические биомаркеры болезни Альцгеймера (обзор). *Медицинский альманах*. 2021;2(67):22–32. Grigoreva VN, Mashkovich KA. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease (review). *Medicinskij al'manah*. 2021;2(67):22–32.
34. Schöll M, Lockhart SN, Schonhaut DR, et al. PET imaging of Tau deposition in the aging human brain. *Neuron*. 2016;89(5):971–982. doi: 10.1016/j.neuron.2016.01.028
35. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*. 2016;139(Pt 5):1551–1567. doi: 10.1093/brain/aww027
36. Zhang CC, Xing A, Tan MS, et al. The role of MAPT in neurodegenerative diseases: genetics, mechanisms and therapy. *Mol Neurobiol*. 2016;53(7):4893–4904. doi: 10.1007/s12035-015-9415-8
37. Абдуллаева Н., Алиева Г. Взаимосвязь тау-белка с патологией болезни Альцгеймера. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2021;63:1–9–12. Abdullayeva N, Aliyeva G. The relationship of tau-protein with the pathology of Alzheimer's disease. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2021;63:1–9–12. doi: 10.24412/3453-9875-2021-63-1-9-12
38. Alonso A, Zaidi T, Novak M, et al. Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(12):6923–6928. doi: 10.1073/pnas.121119298
39. Jin M, Shepardson N, Yang T, et al. Soluble amyloid beta-protein dimers isolated from Alzheimer cortex directly induce Tau hyperphosphorylation and neuritic degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(14):5819–5824. doi: 10.1073/pnas.1017033108
40. Counts SE, Ikonomic MD, Mercado N, et al. Biomarkers for the early detection and progression of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2017;14(1):35–53. doi: 10.1007/s13311-016-0481-z
41. Van Harten AC, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Detection of Alzheimer's disease amyloid beta 1-42, p-tau, and t-tau assays. *Alzheimers Dement*. 2022;18(4):635–644. doi: 10.1002/alz.12406
42. Frederiksen KS, Nielsen TR, Appollonio I, et al. Biomarker counseling, disclosure of diagnosis and follow-up in patients with mild cognitive impairment: a European Alzheimer's disease consortium survey. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;36(2):324–333. doi: 10.1002/gps.5427
43. Vlassenko AG, McCue L, Jasielec MS, et al. Imaging and cerebrospinal fluid biomarkers in early preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2016;80(3):379–387. doi: 10.1002/ana.24719
44. Stomrud E, Minthon L, Zetterberg H, et al. Longitudinal cerebrospinal fluid biomarker measurements in preclinical sporadic Alzheimer's disease: a prospective 9-year study. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1(4):403–411. doi: 10.1016/j.dadm.2015.09.002
45. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol*. 2009;65(4):403–413. doi: 10.1002/ana.21610
46. Palmqvist S, Mattsson N, Hansson O. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid- $\beta$  accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain*. 2016;139(Pt 4):1226–1236. doi: 10.1093/brain/aww015
47. Skoog I, Davidsson P, Aevarsson O, et al. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 is reduced before the onset of sporadic dementia: a population-based study in 85-year-olds. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;15(3):169–176. doi: 10.1159/000068478
48. Kuhlmann J, Andreasson U, Pannee J, et al. CSF A $\beta_{1-42}$  – an excellent but complicated Alzheimer's biomarker – a route to standardisation. *Clin Chim Acta*. 2017;467:27–33. doi: 10.1016/j.cca.2016.05.014
49. Gravina SA, Ho L, Eckman CB, et al. Amyloid beta protein (A beta) in Alzheimer's disease brain. Biochemical and immunocytochemical analysis with antibodies specific for forms ending at A beta 40 or A beta 42(43). *J Biol Chem*. 1995;270(13):7013–7016. doi: 10.1074/jbc.270.13.7013
50. Leissring MA, Farris W, Chang AY, et al. Enhanced proteolysis of beta-amyloid in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology, and premature death. *Neuron*. 2003;40(6):1087–1093. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00787-6
51. Wegiel J, Wang KC, Imaki H, et al. The role of microglial cells and astrocytes in fibrillar plaque evolution in transgenic APP(SW) mice. *Neurobiol Aging*. 2001;22(1):49–61. doi: 10.1016/s0197-4580(00)00181-0
52. Wilhelmus MM, Otte-Höller I, van Triel JJ, et al. Lipoprotein receptor-related protein-1 mediates amyloid-beta-mediated cell death of cerebrovascular cells. *Am J Pathol*. 2007;171(6):1989–1999. doi: 10.2353/ajpath.2007.070050
53. Spies PE, Verbeek MM, Van Groen T, Claassen J. Reviewing reasons for the decreased CSF Abeta42 concentration in Alzheimer disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17(6):2024–2034. doi: 10.2741/4035
54. Bjerke M, Andreasson U, Rolstad S, et al. Subcortical vascular dementia biomarker pattern in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(4):348–356. doi: 10.1159/000252773
55. Slaets S, Le Bastard N, Theuns J, et al. Amyloid pathology influences a $\beta$ 1-42 cerebrospinal fluid levels in dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis*. 2013;35(1):137–146. doi: 10.3233/JAD-122176
56. Dorey A, Tholance Y, Vighetto A, et al. Association of cerebrospinal fluid prion protein levels and the distinction between Alzheimer disease and Creutzfeldt-Jakob disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(3):267–275. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4068
57. Koopman K, Le Bastard N, Martin JJ, et al. Improved discrimination of autopsy-confirmed Alzheimer's disease (AD) from non-AD dementias using CSF P-tau (181P). *Neurochem Int*. 2009;55(4):214–218. doi: 10.1016/j.neuint.2009.02.017
58. Sehlin D, Englund H, Simu B, et al. Large aggregates are the major soluble A $\beta$  species in AD brain fractionated with density gradient ultracentrifugation. *PLoS One*. 2012;7(2):e32014. doi: 10.1371/journal.pone.0032014
59. Dorey A, Perret-Liaudet A, Tholance Y, et al. Cerebrospinal fluid A $\beta$ 40 improves the interpretation of A $\beta$ 42 concentration for diagnosing Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2015;6:247. doi: 10.3389/fneur.2015.00247
60. Kanai M, Matsubara E, Isoe K, et al. Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta1-40, and A beta1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann Neurol*. 1998;44(1):17–26. doi: 10.1002/ana.410440108
61. Dumurgier J, Schraen S, Gabelle A, et al. Cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7(1):30. doi: 10.1186/s13195-015-0114-5
62. Delaby C, Estellés T, Zhu N, et al. The A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40 ratio in CSF is more strongly associated to tau markers and clinical progression than A $\beta$ 1-42 alone. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):20. doi: 10.1186/s13195-022-00967-z
63. Baldeiras I, Santana I, Leitão MJ, et al. Addition of the A $\beta$ 42/40 ratio to the cerebrospinal fluid biomarker profile increases the predictive value for underlying Alzheimer's disease dementia in mild cognitive impairment. *Alz Res Therapy*. 2018;10(1):33. doi: 10.1186/s13195-018-0362-2
64. Arai H, Terajima M, Miura M, et al. Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1995;38(4):649–652. doi: 10.1002/ana.410380414

65. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016;15(7):673–684. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00070-3
66. Hesse C, Rosengren L, Andreassen N, et al. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett*. 2001;297(3):187–190. doi: 10.1016/S0304-3940(00)01697-9
67. Zetterberg H, Hietala MA, Jonsson M, et al. Neurochemical aftermath of amateur boxing. *Arch Neurol*. 2006;63(9):1277–1280. doi: 10.1001/archneur.63.9.1277
68. Matsushita S, Miyakawa T, Maesato H, et al. Elevated cerebrospinal fluid tau protein levels in Wernicke's encephalopathy. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(6):1091–1095. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00671.x
69. Skillbäck T, Rosén C, Asztely F, et al. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt–Jakob disease: results from the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):476–483. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6455
70. Blennow K, Wallin A, Agren H, et al. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? *Mol Chem Neuropathol*. 1995;26(3):231–245. doi: 10.1007/BF02815140
71. Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, et al. CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease. *Neurology*. 2010;74(19):1531–1537. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dd4dd8
72. Wang JZ, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Glycosylation of microtubule-associated protein tau: an abnormal posttranslational modification in Alzheimer's disease. *Nat Med*. 1996;2(8):871–875. doi: 10.1038/nm0896-871
73. Liu F, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, et al. O-GlcNAcylation regulates phosphorylation of tau: a mechanism involved in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(29):10804–10809. doi: 10.1073/pnas.0400348101
74. Chung SH. Aberrant phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *BMB Rep*. 2009;42(8):467–474. doi: 10.5483/bmbrep.2009.42.8.467
75. Billingsley ML, Kincaid RL. Regulated phosphorylation and dephosphorylation of tau protein: effects on microtubule interaction, intracellular trafficking and neurodegeneration. *Biochem J*. 1997;323(Pt 3):577–591. doi: 10.1042/bj3230577
76. Pircoveanu DFV, Pirici I, Tudorică V, et al. Tau protein in neurodegenerative diseases – a review. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(4):1141–1150.
77. Holper S, Watson R, Yassi N. Tau as a biomarker of neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7307. doi: 10.3390/ijms23137307
78. Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(10):957–965. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70194-7
79. Schoonenboom NS, Reesink FE, Verwey NA, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology*. 2012;78(1):47–54. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823ed0f0
80. Lleó A, Irwin DJ, Illán-Gala I, et al. A 2-Step cerebrospinal algorithm for the selection of frontotemporal lobar degeneration subtypes. *JAMA Neurol*. 2018;75(6):738–745. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0118
81. Barthélemy NR, Bateman RJ, Hirtz C, et al. Cerebrospinal fluid phospho-tau T217 outperforms T181 as a biomarker for the differential diagnosis of Alzheimer's disease and PET amyloid-positive patient identification. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):26. doi: 10.1186/s13195-020-00596-4
82. Leuzy A, Janelidze S, Mattsson-Carlgren N, et al. Comparing the clinical utility and diagnostic performance of CSF P-Tau181, P-Tau217, and P-Tau231 assays. *Neurology*. 2021;97(17):e1681–e1694. doi: 10.1212/WNL.00000000000012727
83. Janelidze S, Stomrud E, Smith R, et al. Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease. *Nat Commun*. 2020;11(1):1683. doi: 10.1038/s41467-020-15436-0
84. Ashton NJ, Benedet AL, Pascoal TA, et al. Cerebrospinal fluid p-tau231 as an early indicator of emerging pathology in Alzheimer's disease. *EBioMedicine*. 2022;76:103836. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103836
85. Ercan-Herbst E, Ehrig J, Schöndorf DC, et al. A post-translational modification signature defines changes in soluble tau correlating with oligomerization in early stage Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathol Commun*. 2019;7(1):192. doi: 10.1186/s40478-019-0823-2
86. Uhlmann RE, Rother C, Rasmussen J, et al. Acute targeting of pre-amyloid seeds in transgenic mice reduces Alzheimer-like pathology later in life. *Nat Neurosci*. 2020;23(12):1580–1588. doi: 10.1038/s41593-020-00737-w
87. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:575–590. doi: 10.1016/j.trci.2018.06.014
88. Pak JH, Huang FL, Li J, et al. Involvement of neurogranin in the modulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, synaptic plasticity, and spatial learning: a study with knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(21):11232–11237. doi: 10.1073/pnas.210184697
89. Huang KP, Huang FL, Jäger T, et al. Neurogranin/RC3 enhances long-term potentiation and learning by promoting calcium-mediated signaling. *J Neurosci*. 2004;24(47):10660–10669. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2213-04.2004
90. Liu W, Lin H, He X, et al. Neurogranin as a cognitive biomarker in cerebrospinal fluid and blood exosomes for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):125. doi: 10.1038/s41398-020-0801-2
91. Portelius E, Zetterberg H, Skillbäck T, et al. Cerebrospinal fluid neurogranin: relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Brain*. 2015;138(Pt 11):3373–3385. doi: 10.1093/brain/aww267
92. Portelius E, Olsson B, Höglund K, et al. Cerebrospinal fluid neurogranin concentration in neurodegeneration: relation to clinical phenotypes and neuropathology. *Acta Neuropathol*. 2018;136(3):363–376. doi: 10.1007/s00401-018-1851-x
93. Willemsen EAJ, Sieben A, Somers C, et al. Neurogranin as biomarker in CSF is non-specific to Alzheimer's disease dementia. *Neurobiol Aging*. 2021;108:99–109. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.08.002
94. Yuan A, Rao MV, Veeranna RP, Nixon RA. Neurofilaments and neurofilament protein in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(4):a018309. doi: 10.1101/cshperspect.a018309
95. Meecker KL, Butt OH, Gordon BA, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain is a marker of aging and white matter damage. *Neurobiol Dis*. 2022;166:105662. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105662
96. Idland AV, Sala-Llonch R, Borza T, et al. CSF neurofilament light levels predict hippocampal atrophy in cognitively healthy older adults. *Neurobiol Aging*. 2017;49:138–144. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.012
97. Dhiman K, Gupta VB, Villemagne VL, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light concentration predicts brain atrophy and cognition in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2020;12(1):e12005. doi: 10.1002/dad2.12005
98. Dhiman K, Villemagne VL, Fowler C, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light predicts risk of dementia onset in cognitively healthy individuals and rate of cognitive decline in mild cognitive impairment: a prospective longitudinal study. *Biomedicine*. 2022;10(5):1045. doi: 10.3390/biomedicine10051045
99. Lim B, Grøntvedt GR, Bathala P, et al. CSF neurofilament light may predict progression from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia. *Neurobiol Aging*. 2021;107:78–85. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.013
100. Delaby C, Alcolea D, Carmona-Iragui M, et al. Differential levels of neurofilament light protein in cerebrospinal fluid in patients with a wide range of neurodegenerative disorders. *Sci Rep*. 2020;10(1):9161. doi: 10.1038/s41598-020-66090-x
101. Benedet AL, Milà-Alomà M, Vrillon A, et al. Differences between plasma and cerebrospinal fluid glial fibrillary acidic protein levels across the Alzheimer disease continuum. *JAMA Neurol*. 2021;78(12):1471–1483. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3671
102. Li D, Liu X, Liu T, et al. Neurochemical regulation of the expression and function of glial fibrillary acidic protein in astrocytes. *Glia*. 2020;68(5):878–897. doi: 10.1002/glia.23734
103. Zhang Z, Ma Z, Zou W, et al. The appropriate marker for astrocytes: comparing the distribution and expression of three astrocytic markers in different mouse cerebral regions. *Biomed Res Int*. 2019;2019:9605265. doi: 10.1155/2019/9605265
104. Van Hulle C, Jonaitis EM, Betthausen TJ, et al. An examination of a novel multipanel of CSF biomarkers in the Alzheimer's disease clinical and pathological continuum. *Alzheimers Dement*. 2021;17(3):431–445. doi: 10.1002/alz.12204
105. Fukuyama R, Izumoto T, Fushiki S. The cerebrospinal fluid level of glial fibrillary acidic protein is increased in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease patients and correlates with severity of dementia. *Eur Neurol*. 2001;46(1):35–38. doi: 10.1159/000050753
106. Heimfarth L, Passos FRS, Monteiro BS, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker: a valuable prognostic for neurological disease – a systematic review. *Int Immunopharmacol*. 2022;107:108624. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108624

## Информация об авторах

*Невзорова Ксения Васильевна* — аспирант, врач-невролог 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией Института клинической и профилактической неврологии Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-9148-0203>

*Шпилюкова Юлия Александровна* — канд. мед. наук, н. с. 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией Института клинической и профилактической неврологии Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>

*Шабалина Алла Анатольевна* — д-р мед. наук, в. н. с., руководитель отдела лабораторной диагностики Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7393-0979>

*Федотова Екатерина Юрьевна* — д-р мед. наук, в. н. с., руководитель 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией Института клинической и профилактической неврологии Российского центра неврологии и нейронаук, 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 Российского центра неврологии и нейронаук, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

**Вклад авторов:** *Невзорова К.В.* — создание концепции исследования, сбор и обработка материала, написание текста; *Шпилюкова Ю.А.* — создание концепции исследования, редактирование; *Шабалина А.А.* — курирование данных, редактирование; *Федотова Е.Ю.* — создание концепции исследования, доработка и редактирование рукописи; *Иллариошкин С.Н.* — курирование данных, доработка и редактирование рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

*Kseniya V. Nevzorova* — postgraduate student, neurologist, 5<sup>th</sup> Neurological department with a molecular genetic laboratory, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-9148-0203>

*Yuliya A. Shpilyukova* — Cand. Sci. (Med.), researcher, 5<sup>th</sup> Neurological department with a molecular genetic laboratory, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>

*Alla A. Shabalina* — Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Laboratory diagnostics department, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7393-0979>

*Ekaterina Yu. Fedotova* — Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Head, 5<sup>th</sup> Neurological department with a molecular genetic laboratory, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

*Sergey N. Illarioshkin* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Full member of the RAS, Deputy director, Director, Brain Institute, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

**Author contribution:** *Nevzorova K.V.* — creation of a research concept, collection and processing of material, writing a text of article; *Shpilyukova Yu.A.* — creation of a research concept, editing; *Shabalina A.A.* — data curation, editing; *Fedotova E.Yu.* — creation of a research concept, revision and editing of the manuscript; *Illarioshkin S.N.* — data curation, revision and editing of the manuscript. All authors read and approved the final version before publication.



# Ишемический инсульт вследствие диссекции средней мозговой артерии с развитием двойного просвета. Трудности диагностики

Л.А. Калашникова, А.С. Филатов, М.В. Древал

Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия

## Аннотация

Описан пациент, который в возрасте 12 лет перенёс ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии (СМА). Его клинические проявления (острое развитие левостороннего гемипареза и головной боли во время плавания) и наличие признаков слабости соединительной ткани (гиперфлексия суставов, повышенная растяжимость кожи) предполагали диссекцию правой СМА как причину инсульта. Однако МРТ/МРА (1,5 Т) не подтвердили клиническое предположение: кровоток по правой СМА был сохранён, интрамуральная гематома не обнаружена. Отмечен только неровный контур СМА. При высокоразрешающей МРТ (3 Т) через 7 лет обнаружен двойной просвет в правой СМА – характерный признак диссекции, что подтвердило первичное клиническое предположение. Представленное наблюдение показало, что при клиническом подозрении на диссекцию СМА как причину ишемического инсульта необходимо проведение высокоразрешающей МРТ для верификации нейровизуализационных признаков диссекции.

**Ключевые слова:** диссекция; средняя мозговая артерия; двойной просвет; ишемический инсульт; дети; молодой возраст

**Этическое утверждение.** Работа выполнена при добровольном информированном письменном согласии пациента.

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Российский центр неврологии и нейронаук. E-mail: kalashnikovancn@yandex.ru. Калашникова Л.А.

**Для цитирования:** Калашникова Л.А., Филатов А.С., Древал М.В. Ишемический инсульт вследствие диссекции средней мозговой артерии с развитием двойного просвета. Трудности диагностики. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(2):92–96.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1125>

EDN: <https://elibrary.ru/YVJJBQ>

Поступила 24.04.2024 / Принята в печать 13.05.2024 / Опубликовано 30.06.2025

## Ischemic Stroke in MCA Dissection with the Formation of the Double Lumen: Diagnostic Challenges

Ludmila A. Kalashnikova, Alexey S. Filatov, Marina V. Dreval

Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

## Abstract

We describe a patient who experienced a right middle cerebral artery (MCA) stroke at the age of 12. Its clinical manifestations (acute onset of left-sided hemiparesis and headache during swimming) and signs of connective tissue weakness (joint hyperflexibility, increased skin elasticity) suggested right MCA dissection as the stroke cause. However, 1.5T MRI/MRA did not confirm the clinical suspicion: blood flow in the right MCA was preserved, and no intramural hematoma was detected. Only an irregular MCA contour was noted. High-resolution 3T MRI performed seven years later revealed a double lumen in the right MCA – a characteristic dissection sign – confirming the initial clinical hypothesis. This case demonstrates that when MCA dissection is clinically suspected as the cause of ischemic stroke, high-resolution MRI is necessary to verify neuroimaging signs of dissection.

**Keywords:** dissection; middle cerebral artery; double lumen; ischemic stroke; children; young stroke

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patient.

**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, Russia, 125367. Russian Center of Neurology and Neurosciences. E-mail: kalashnikovancn@yandex.ru. Lyudmila A. Kalashnikova.

**For citation:** Kalashnikova L.A., Filatov A.S., Dreval M.V. Ischemic stroke in MCA dissection with double lumen formation diagnostic challenges. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(2):92–96.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1125>

EDN: <https://elibrary.ru/YVJJBQ>

Received 24.04.2024 / Accepted 13.05.2024 / Published 30.06.2025

## Введение

Спонтанная диссекция интракраниальных артерий (ИКД) является нечастой, мало изученной и плохо диагностируемой причиной ишемического инсульта (ИИ) [1–3]. По сравнению с диссекцией экстракраниальных артерий, она встречается реже. На долю ИКД приходится 12,5–15,8% случаев диссекций артерий, кровоснабжающих головной мозг [4], тогда как среди всех случаев ИИ, обусловленных диссекцией, частота ИКД составляет 33,5–48,8% [3]. Среди изолированной диссекции передней, средней (СМА), задней мозговых и базилярной артерий чаще всего страдает СМА. Возраст больных с ИКД меньше, чем при поражении артерий шеи, причём она является одной из причин ИИ у детей, для которых не характерна диссекция экстракраниальных артерий [1, 5, 6].

Факторами риска развития диссекции служат ушибы головы, физические нагрузки, натуживание, инфекция, перенесённая в течение месяца перед ИИ, приём контрацептивов женщинами [1]. В анамнезе больных с ИКД нередко встречается мигрень [3]. Причиной развития диссекции служит слабость сосудистой стенки, обусловленная её дисплазией. Согласно данным патоморфологического исследования, диспластические изменения обнаруживаются не только в интракраниальных, но и экстракраниальных артериях [7, 8]. Более того, у больных с диссекцией они носят распространённый характер, выявляясь в первую очередь в мышечно-костно-суставной системе [9].

Для ИИ при ИКД СМА характерно острое развитие в сочетании с головной болью на стороне поражённой артерии. Головная боль появляется одновременно с очаговой неврологической симптоматикой, реже она предшествует ей на несколько часов или дней. Снижение уровня бодрствования отмечается нечасто и происходит при быстро развивающейся диссекции, вызывающей окклюзию СМА и развитие большого инфаркта головного мозга. ИИ за несколько дней могут предшествовать преходящие нарушения мозгового кровообращения – первый признак развивающейся ИКД [1].

Механизмы развития ИИ при ИКД включают гемодинамические нарушения в условиях сужения/окклюзии просвета артерии интрамуральной гематомой (ИМГ), артерио-артериальную эмболию из места разрыва интимы и «блокаду» устьев пенетрирующих артерий, отходящих

от М1 сегмента СМА. ИИ располагаются в бассейне перфорантных ветвей СМА (заднее бедро внутренней капсулы, головка и тело хвостатого ядра, бледный шар; 45%), реже – в коре и подлежащем белом веществе полушарий головного мозга [1, 2].

Рентгенологическая диагностика диссекции СМА затруднена ввиду её небольшого размера и неспецифичности многих рентгенологических признаков. При магнитно-резонансной ангиографии (МРА) обнаруживается стено-окклюзирующий процесс, иногда в сочетании с аневризматическим расширением СМА. Его характерной чертой, позволяющей отличить стеноз/окклюзию СМА вследствие ИКД от атеросклеротической бляшки или воспаления, является постепенное на протяжении 1,5–2,0 мес восстановление проходимости артерии.

Патогномичным признаком ИКД при МРТ-исследовании сосудистой стенки является ИМГ. Её обнаружению, учитывая небольшой диаметр артерии, помогает применение специальных МРТ-режимов (T1fs) с тонкими срезами на высокопольных МР-томографах (3 Т) [1–3, 6, 10, 11]. Большой разрешающей способностью обладает МР-томограф с напряжённостью магнитного поля 7 Т, который позволяет обнаружить ИМГ не только в сегменте М1, но и в сегменте М2 [12]. ИМГ начинает визуализироваться через 48–72 ч после развития заболевания. Дополнительное значение имеет расширение наружного диаметра артерии вследствие наличия в её стенке ИМГ. Редким нейровизуализационным признаком диссекции СМА является двойной просвет, выявление которого также требует проведения МРТ с высоким разрешением, что доступно не во всех медицинских учреждениях и тем самым создаёт диагностические трудности. В литературе нам встретилось только одно подобное описание, верифицированное с помощью МРА и субтракционной ангиографии [13].

Малая освещённость в литературе ИКД и неизбежно возникающие при этом трудности диагностики и дифференциального диагноза определили актуальность данной публикации.

## Описание клинического случая

Пациент С., 19 лет, находился в 3-м неврологическом отделении Российского центра неврологии и нейронаук (РЦНН) с 23.08.2023 по 01.09.2023. Диагноз: последствия

нарушения мозгового кровообращения в бассейне правой СМА от 19.01.2017 вследствие её диссекции с развитием двойного просвета. Лёгкий парез левой руки. Мигреноподобные головные боли. Артериальная гипертония.

Жалобы при поступлении на небольшую неловкость в левой руке, пульсирующие головные боли, чаще всего в затылке, усиливающиеся при движении и сопровождающиеся фобией, головокружение.

Анамнез заболевания: с 8 лет (2012 г.) страдает головной болью, которая сопровождается фонофобией и усиливается при движении. В возрасте 10 лет (2015 г.) проведена МРТ головного мозга, выявлено выраженное расширение желудочковой системы мозга. 19.01.2017 днём во время плавания в бассейне неожиданно возникла сильная кратковременная головная боль, ослабели левые конечности, не смог сам выйти из воды. Был в сознании, но несколько заторможен, неправильно называл номер телефона родителей, события острого периода помнит плохо. Госпитализирован в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу.

При МРТ головного мозга выявлены зона ишемии в бассейне правой СМА, гидроцефалия (рис. 1). При МРА от 27.01.2017, которая была изучена в отделении лучевой диагностики РЦНН, отмечены неровность контуров сегмента М1 правой СМА (рис. 2, А), гипоплазия сегмента А1 правой передней мозговой артерии. ИМГ в правой СМА и признаков патологического контрастирования сосудистой стенки не найдено. Выявленные изменения расценены как артериопатия. Эхокардиография – без патологии. В общем и биохимическом анализах крови, коагулограмме патологии не обнаружено. Антитела к фосфолипидам – отрицательные. Анализы на антинуклеарный фактор, адНК, С-реактивный белок – норма. Проводилось лечение гепарином с последующим назначением Тромбо-АСС 50 мг, нейротрофическими препаратами. Состояние улучшилось, к моменту выписки оставалась лишь небольшая слабость в левой руке. Диагноз при выписке – острое ишемическое

нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой СМА. Артериопатия.

После нарушения мозгового кровообращения стало повышаться артериальное давление, в последнее время иногда до 180 мм рт. ст. В настоящее время принимает амлодипин и фозиноприл. Через 6 мес после ИИ возобновилась головная боль, которая стала локализоваться в затылочной области, а не лобно-височной, как ранее, изменился её характер с давящей на пульсирующую, боль стала сопровождаться нечёткостью зрения, сужением полей зрения, головокружением.

В возрасте 15 лет (2019 г.) был обследован в нейрохирургическом отделении Морозовской детской городской клинической больницы. Проводилась люмбальная пункция: белок – 0,416, цитоз – 0. В 2022 г. (18 лет) проведена контрольная МРА (1,5 Т), выявлено снижение сигнала от кровотока по правой СМА. При просмотре данных МРТ в РЦНН обнаружен двойной просвет. Расширение желудочков головного мозга. 23.06.2023 в РЦНН проведена МРА с высоким разрешением (3 Т), которая выявила двойной просвет СМА – признак перенесённой ИКД (рис. 2, В, С). При осмотре общее состояние удовлетворительное. Отмечаются гипермобильность суставов (рис. 3) и повышенная растяжимость кожи. В неврологическом статусе – замедлен темп движений в левой кисти. Чувствительных и координаторных нарушений нет. Учится в институте.

## Обсуждение

В настоящей работе представлен пациент, который в возрасте 12 лет перенёс ИИ, обусловленный ИКД правой СМА, диагноз которой был верифицирован только спустя 7 лет после проведения высокоразрешающей МРТ. Именно это позволило выявить двойной просвет в правой СМА, патогномоничный нейровизуализационный признак ИКД. Недостаточная изученность и сложность диагностики ИКД отмечается и в литературе [2, 3]. Чаще всего ИКД приводит

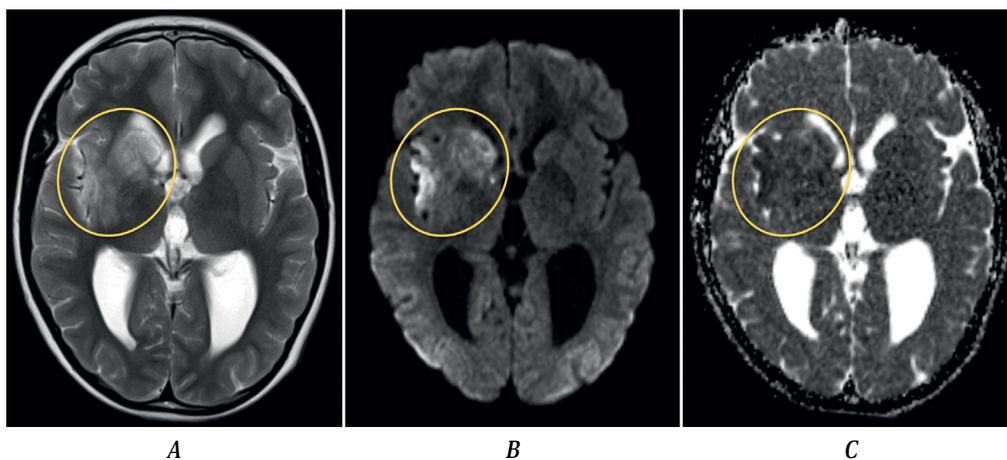


Рис. 1. МРТ пациента С. от 27.01.2017, аксиальная плоскость.

А – режим Т2; В – режим DWI (b-1000); С – ИКД-карта. В головке хвостатого ядра, скорлупе, переднем бедре внутренней капсулы, сером и белом веществе островковой доли правого полушария большого мозга определяются зоны неоднородно повышенного МР-сигнала в режимах Т2 и DWI (b-1000), неоднородно пониженного на ИКД-карте («острый» инфаркт).

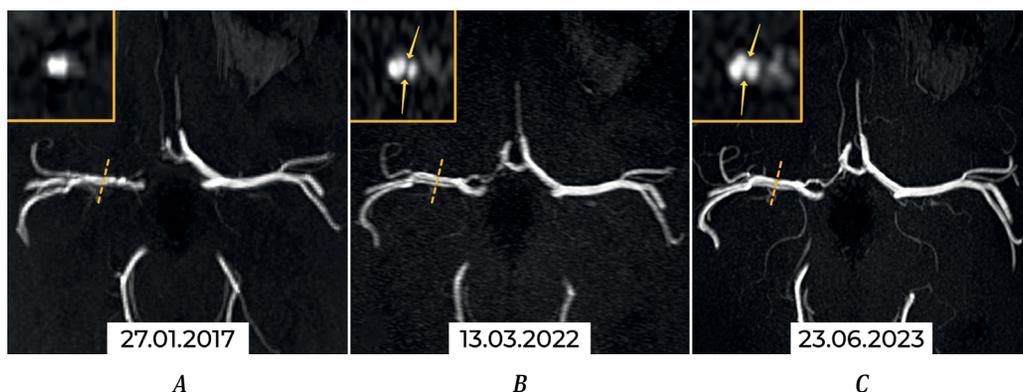


Рис. 2. МРА пациента С., МР-реконструкция, аксиальная плоскость.

А – неровность контуров сегмента М1 правой СМА. МР-сигнал от сегмента А1 правой передней мозговой артерии прослеживается фрагментарно (гипоплазия?); В, С – восстановление нормальной конфигурации контура правой СМА, визуализируется двойной просвет сегмента М1 (стрелки).



Рис. 3. Гипермобильность лучезапястного сустава.

к развитию гематомы в стенке артерии, которая сужает или окклюдует просвет артерии, что и является причиной ИИ. В этих случаях окклюзия СМА нередко ошибочно расценивается как следствие тромбоза. Правильной диагностике помогает МРТ головного мозга в режиме T1 с подавлением сигнала от жировой ткани (T1fs) с использованием «тонких срезов», учитывая небольшой диаметр СМА. ИМГ в данном режиме обнаруживается начиная с 5–7-го дня ИИ и на протяжении 1,5–2,0 мес. В эти сроки ИМГ постепенно уменьшается с восстановлением проходимости по артерии, в части случаев окклюзия сохраняется.

У пациента С., несмотря на клинические проявления, характерные для диссекции СМА, ИМГ при МРТ в режиме T1fs не была обнаружена. Причиной послужило то, что вследствие ИКД не сформировалась ИМГ, так как кровь, проникнув в артериальную стенку через разрыв интимы, проделала в ней новый просвет и соединилась несколько дистальнее с основным просветом после вторичного прорыва интимы. Оба просвета были функционально значимы, в связи с чем гематомы в сосудистой стенке не было. Исследование в остром периоде ИИ проводилось на МРТ с напряжённостью магнитного поля 1,5 Т, что не позволило выявить двойной просвет. В такой ситуации уточнению причины ИИ и определению показаний к проведению высокоразрешающей МРТ помогает комплексная оценка клинико-

инструментальных данных. Развитие ИИ во время плавания, сопряжённого с поворотами головы и физическим напряжением, появление головной боли одновременно с возникновением очаговой неврологической симптоматики патогномично для ИКД [1]. Кроме того, у больного имелись признаки дисплазии соединительной ткани (гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи), которые обнаруживаются у многих больных с диссекцией артерий, кровоснабжающих головной мозг [9]. Именно дисплазия соединительной ткани, согласно морфологическим данным, лежит в основе слабости сосудистой стенки, приводящей к диссекции [7, 8]. Эти особенности позволили клинически предположить диссекцию, которая в остром периоде не была подтверждена нейровизуализацией, что впоследствии явилось основанием для проведения высокоразрешающей МРТ, которая обнаружила двойной просвет в СМА.

Дифференциальный диагноз диссекции СМА как причины ИИ проводился с кардиогенной эмболией, учитывая острое развитие ИИ. Отсутствие кардиальной патологии по данным эхокардиографии, а также глубокое, а не поверхностное расположение инфаркта головного мозга, характерное для кардиоэмболии, исключали эту причину ИИ. Тромбофилия – одна из причин ИИ в детском и молодом возрасте – была исключена в связи с отсутствием системных венозных или артериальных тромбозов и лабораторных маркеров тромбофилии.

Лечение ИИ, обусловленного ИКД, в остром периоде включает назначение антитромботических средств. Их цель – предотвращение тромботических осложнений в месте разрыва интимы. Сравнительная оценка антиагрегантов и антикоагулянтов при ИКД не проводилась. Поскольку из-за тонкости артериальной стенки СМА может развиваться аневризма, применение больших доз антикоагулянтов не безопасно. При развитии обширного инфаркта головного мозга вследствие ИКД применение антикоагулянтов противопоказано из-за опасности увеличения ИМГ. Предпочтительным в этих случаях является назначение антиагрегантов [14, 15].

В заключение ещё раз следует отметить, что диагноз диссекции СМА основывается на комплексной оценке

клинических и лабораторно-инструментальных данных. Негативные МРТ-данные по обнаружению ИМГ при типичных клинических проявлениях ИКД являются пока-

занием для проведения МРТ с высоким разрешением для исключения двойного просвета — ещё одного патогномического нейровизуализационного признака ИКД.

## Список источников | References

1. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Диссекция артерий головного мозга. Ишемический инсульт и другие клинические проявления. М.; 2013.  
Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A. Dissection of cerebral arteries. Ischemic stroke and other clinical manifestations. Moscow; 2013. (In Russ.)
2. Debette S, Compter A, Labeyrie M-A., et al., Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of intracranial artery dissection. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):640–654. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00009-5
3. Montalvan V, Ulrich A, Wahlster S, Galindo D. Arterial dissection as a cause of intracranial stenosis: a narrative review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;190:105653. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105653
4. Chen H, Hong H, Xing S, et al. Intracranial versus extracranial artery dissection cases presenting with ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015;24(4):852–859. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.008
5. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Ишемический инсульт у детей при спонтанной диссекции (расслоении) интракраниальных артерий. *Вопросы современной педиатрии.* 2009;8(1):142–146.  
Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Konovalov R.N., Krotchenkova M.V. Ischemic stroke in children with spontaneous dissection of intracranial arteries. *Current Pediatrics.* 2009;8(1):142–146.
6. Калашникова Л.А., Древал М.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В. Диссекция средней и передней мозговых артерий как причина ишемического инсульта у мальчика 7 лет. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2016;116(4-2):89–94.  
Kalashnikova L.A., Dreval M.V., Dobrynina L.A., Krotchenkova M.V. Middle and anterior cerebral arteries dissection as a cause of ischemic stroke in a 7-year-old boy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;116(4-2):89–94. doi: 10.17116/jnevro20161163289-94
7. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте, обусловленный стенозирующим расслоением (диссекцией) интракраниального отдела внутренней сонной артерии и ее ветвей (клинико-морфологическое наблюдение). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017;3(1):18–24.  
Kalashnikova L.A., Gulevskaia T.S., Anufriev P.L., et al. Ischemic stroke in young age due to dissection of intracranial carotid artery and its branches (clinical and morphological study). *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017;3(1):18–24. doi: 10.17816/psaic383
8. Калашникова Л.А., Чайковская Р.П., Гулевская Т.С. и др. Разрыв интимы при дисплазии стенки средней мозговой артерии, осложнившийся тромбозом и развитием тяжелого ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2018;118(3-2):9–14.  
Kalashnikova L.A., Chaikovskaia R.P., Gulevskaia T.S., et al. Intimal rupture of the displastic middle cerebral artery wall complicated by thrombosis and fatal ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(3-2):9–14. doi: 10.17116/jnevro2018118329-14
9. Губанова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. и др. Маркеры дисплазии соединительной ткани при диссекции магистральных артерий головы и провоцирующие факторы диссекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017;11(4):19–28.  
Gubanova M.V., Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., et al. Markers of connective tissue dysplasia in cervical artery dissection and its predisposing factors. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017;11(4):19–28. doi: 10.18454/ACEN.2017.4.2
10. Choi YJ, Jung SC, Lee DH. Vessel wall imaging of the intracranial and cervical carotid arteries. *J Stroke.* 2015;17(3):238–255. doi: 10.5853/jos.2015.17.3.238
11. Liu YC, Chung CP, Yip PK, Wang V. Spontaneous middle cerebral arterial dissection presented with limb shaking. *Acta Neurol Taiwan.* 2009;18(1):26–29.
12. Xie X, Zhang Z, Kong Q, et al. M2 middle cerebral artery dissection on 7T MRI. *Stroke Vasc Neurol.* 2022;7(6):550. doi: 10.1136/svn-2022-001557
13. Simsek E, Yilmaz S, Oran I, et al. A rare cause of ischemic stroke in childhood: spontaneous long segment intracranial dissection. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(11):2871–2875. doi: 10.1007/s00381-020-04530-9
14. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery [published correction appears in *Vasc Med.* 2011;16(4):317]. *Vasc Med.* 2011;16(1):35–77. doi: 10.1177/1358863X11399328
15. Engelter ST, Traenka C, Von Hessling A, Lyrer PA. Diagnosis and treatment of cervical artery dissection. *Neurol Clin.* 2015;33(2):421–441. doi: 10.1016/j.ncl.2014.12.002

## Информация об авторах

Калашникова Людмила Андреевна — д-р мед. наук, профессор, г. н. с. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1142-0548>

Филатов Алексей Сергеевич — канд. мед. наук, м. н. с. отдела лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5706-6997>

Древал Марина Владимировна — канд. мед. наук, н. с. отдела лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-7554-9052>

**Вклад авторов.** Калашникова Л.А. — создание концепции исследования, анализ данных, подготовка черновика рукописи; Филатов А.С., Древал М.В. — проведение исследования.

## Information about the authors

Ludmila A. Kalashnikova — Dr. Sci. (Med.), professor, principal researcher, 3<sup>rd</sup> Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1142-0548>

Alexey S. Filatov — Cand. Sci. (Med.), junior researcher, Radiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5706-6997>

Marina V. Dreval — Cand. Sci. (Med.), researcher, Radiology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7554-9052>

**Author contribution.** Kalashnikova L.A. — creating a research concept, analyzing data, preparing a draft manuscript; Filatov A.S., Dreval M.V. — conducting a study.



# Отмена противосудорожных препаратов после хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии

И.Г. Арешкина, Ю.В. Можейко, А.А. Усольцева, Н.П. Утяшев, В.Д. Полещук, Д.В. Дмитренко

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

## Аннотация

Количество пациентов с успешным исходом после хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии стремительно увеличивается. На этом фоне возрастает актуальность вопроса о целесообразности послеоперационной отмены противосудорожных препаратов (ПЭП). Единые рекомендации относительно оптимальных сроков и скорости отмены лекарственной терапии отсутствуют. В статье проанализированы сроки, скорость и особенности отмены ПЭП после хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии на примере двух клинических случаев. Решение об отмене фармакотерапии складывается из множества факторов, в том числе с учётом настроения пациента. В случае благоприятного исхода после хирургического лечения эпилепсии отмена ПЭП после 1 года ремиссии считается безопасной и не влияет на долгосрочный исход приступов у взрослых пациентов после передневисочной лобэктомии, полностью свободных от приступов и их предчувствий, не имеющих эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме. Менее благоприятный прогноз при отмене ПЭП имеют пациенты с несколькими эпилептогенными зонами, эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме, с сохраняющимися приступами или аурами.

**Ключевые слова:** эпилептические приступы; структурная эпилепсия; фармакорезистентность; фармакотерапия эпилепсии; отмена противосудорожных препаратов; хирургия эпилепсии

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

**Источник финансирования.** Работа проведена в рамках государственного задания «Идентификация предикторов фармакорезистентного течения и исходов хирургического лечения эпилепсии» № 1023022100003-4.

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

**Адрес для корреспонденции:** 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: strotskaya1992@mail.ru. Арешкина И.Г.

**Для цитирования:** Арешкина И.Г., Можейко Ю.В., Усольцева А.А., Утяшев Н.П., Полещук В.Д., Дмитренко Д.В. Отмена противосудорожных препаратов после хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2025;19(2):97–102.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1262>

EDN: <https://elibrary.ru/LRYCWE>

Поступила 13.01.2025 / Принята в печать 18.03.2025 / Опубликовано 30.06.2025

## Withdrawal of Antiepileptic Drugs Following Surgical Treatment of Drug-Resistant Epilepsy

Irina G. Areshkina, Yuri V. Mozheiko, Anna A. Usoltseva, Nikita P. Utyashev, Violetta D. Poleshchuk, Diana V. Dmitrenko

Professor V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

## Abstract

The number of patients with successful outcomes following surgical treatment of drug-resistant epilepsy has been rapidly increasing. This trend has heightened the relevance of addressing the appropriateness of postoperative withdrawal of antiepileptic drugs (AED). There are no unified guidelines regarding the optimal timing and rates for discontinuing pharmacological therapy. This article reviews the timing, rate, and specifics of AED withdrawal following surgical treatment of drug-resistant epilepsy using two exemplary clinical cases. The decision to discontinue pharmacotherapy depends on multiple factors, including patient preferences. In cases of favorable outcomes following epilepsy surgery, AED withdrawal one year into remission is considered safe and does not affect long-term seizure outcomes in adult

patients who have undergone anterior temporal lobectomy, remain completely seizure- and aura-free, and show no epileptiform activity on electroencephalography. Patients with multiple epileptogenic zones, epileptiform EEG activity, or persistent seizures/auras have less favorable prognoses regarding AED withdrawal.

**Keywords:** epileptic seizures; structural epilepsy; drug resistance; epilepsy pharmacotherapy; antiepileptic drug withdrawal; epilepsy surgery

**Ethics approval.** All patients provided their voluntary informed consent to participate in the study.

**Source of funding.** This study was performed as part of the state assignment “Identification of Predictors of Pharmacoresistant Course and Outcomes of Surgical Epilepsy Treatment,” No. 1023022100003-4.

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

**For correspondence:** 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russia, 660022. Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: strotskaya1992@mail.ru. Irina G. Areshkina.

**For citation:** Areshkina I.G., Mozheiko Yu.V., Usoltseva A.A., Utyashev N.P., Poleshchuk V.D., Dmitrenko D.V. Withdrawal of antiepileptic drugs following surgical treatment of drug-resistant epilepsy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(2):97–102.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1262>

EDN: <https://elibrary.ru/LRYCWE>

Received 13.01.2025 / Accepted 18.03.2025 / Published 30.06.2025

## Введение

Хирургическое лечение эпилепсии позволяет многим пациентам полностью избавиться от эпилептических приступов [1]. Ремиссия эпилептических приступов является целью хирургического вмешательства при фармакорезистентной эпилепсии. Однако пациенты считают себя здоровыми чаще всего только после полной отмены противоэпилептических препаратов (ПЭП) [2].

Данных об использовании ПЭП после успешной хирургии эпилепсии недостаточно. Клинические рекомендации по ведению пациентов, отмене фармакотерапии после хирургического лечения эпилепсии отсутствуют. Проблема лекарственного лечения после оперативного вмешательства важна как для самих пациентов, так и для неврологов в связи со снижением у пациентов качества жизни, когнитивных способностей и/или регистрацией нежелательных реакций [3]. Поэтому важно понимать мотивацию пациента и возможные опасения, связанные с отменой ПЭП [4]. Практика отмены ПЭП варьирует в различных центрах и странах. Врачи резко расходятся во мнениях относительно тактики ведения и сроков отмены медикаментозной терапии после оперативного лечения [5].

Некоторые исследования показали, что ПЭП можно успешно отменить у 30–50% пациентов после передне-височной лобэктомии [6, 7]. Однако не определены точное время начала и долгосрочный результат у пациентов, прошедших отмену фармакотерапии. Недостаточно изучена вероятность развития рецидива приступов в случае ранней отмены ПЭП по сравнению с пациентами, которым отмена терапии производилась в более поздние сроки после операции или не проводилась [8].

Представляем клинические наблюдения пациентов, достигших свободы от эпилептических приступов после оперативного лечения и отменивших ПЭП.

## Описание клинического случая 1

Пациентка С., 40 лет. Дебют заболевания в возрасте 14 лет с фокальных моторных приступов с ороалиментарными автоматизмами, приступами с автоматизированной деятельностью. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлен склероз правого гиппокампа. По данным видеомониторинга электроэнцефалографии (ЭЭГ) зарегистрирована интериктальная региональная эпилептиформная активность в височной области справа. В анамнезе в возрасте 3 лет зарегистрирован эпизод фебрильных судорог.

В течение нескольких лет непрерывно проводился подбор ПЭП как в монотерапии, так и в различных комбинациях, эпилептические приступы сохранялись. На фоне приёма ПЭП у пациентки в анамнезе зарегистрированы нежелательные реакции: диффузная аллопеция, тромбоцитопения, нарушение менструального цикла, синдром Ландольта. Несмотря на проводимую коррекцию медикаментозной терапии, частота эпилептических приступов постепенно увеличивалась. В 2013 г. с учётом фармакорезистентного течения заболевания была проведена консультация нейрохирурга с целью решения вопроса о возможном хирургическом лечении. В 2014 г. проведена височная лобэктомия справа. Послеоперационный период протекал без осложнений. По данным гистологического исследования удалённой ткани морфологическая картина соответствует склерозу гиппокампа.

На момент операции пациентка получала политерапию ПЭП: вальпроевая кислота, окскарбазепин, лакосамид в среднетерапевтических дозах. Через 2,5 мес после операции отмечен однократный фокальный моторный приступ. По данным ЭЭГ регистрировалось периодическое замедление корковой ритмики в правой лобно-височной области, зоне послеоперационных изменений. Через 1,5 года после операции в I триместре беременности пациентка самостоятельно отменила один ПЭП (лакосамид) в связи

со сложностью лекарственного обеспечения, что совпало с развитием однократного ночного билатерального тонико-клонического приступа. В дальнейшем эпилептические приступы не повторялись. Через 2,5 года после хирургического лечения эпилепсии принято решение о постепенной последовательной отмене ПЭП. В настоящее время клиническая и электроэнцефалографическая ремиссия эпилептических приступов у пациентки составляет 10 лет.

## Описание клинического случая 2

Пациент К., 35 лет. Дебют заболевания в возрасте 16 лет с фокальных немоторных (когнитивных, сенсорных) и моторных приступов с ороалиментарными, кистевыми автоматизмами с сохранным и нарушенным сознанием, периодической трансформацией в билатеральный тонический приступ. На протяжении нескольких лет проводился подбор наиболее эффективной комбинации ПЭП. На этом фоне регистрировались эпилептические приступы разной частоты. По данным нейровизуализации выявлено энцефалоцеле в области базальной поверхности левой височной доли. По данным ЭЭГ зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в левой височной области.

В 2017 г. пациенту проведены микрохирургическое удаление эпилептогенного очага левой височной доли головного мозга, резекция полюса височной доли слева под нейрофизиологическим контролем. На момент операции пациент принимал дуотерапию из двух препаратов: вальпроевая кислота, окскарбазепин в адекватных суточных дозах. В 1-е сутки после оперативного лечения зарегистрированы 2 приступа с нарушением осознанности. В последующие полгода пациент отмечал одиночные короткие эпизоды по типу *deja vu*. В дальнейшем эпилептические приступы отсутствовали, на ЭЭГ регистрировалось региональное замедление корковой ритмики в левой височной доле – зоне удаления энцефалоцеле, эпилептиформная активность не регистрировалась. В связи с этим через 2,5 года после операции было рекомендовано постепенное снижение дозы вальпроевой кислоты и окскарбазепина. В настоящее время клиническая и электроэнцефалографическая ремиссия эпилептических приступов составляет более 7 лет.

## Обсуждение

В 2017 г. Международной противоэпилептической лигой введено понятие «разрешение эпилепсии» [9]. Эпилепсия считается разрешившейся у достигших определённого возраста пациентов с возраст-зависимыми эпилептическими синдромами либо при отсутствии эпилептических приступов в течение 10 лет у пациентов, в том числе не использовавших ПЭП за последние 5 лет. Отдельные рекомендации по разрешению от эпилепсии у пациентов после хирургического лечения эпилепсии отсутствуют, хотя считается, что оперативное лечение является единственным вариантом излечения от заболевания [2]. Также нет чёткого определения «ремиссии эпилепсии», что создаёт сложности как для пациентов, так и для практикующих неврологов<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Айвазян С.О., Аджигитов Р.Г., Алферова В.В. и др. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации, 2022. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/741\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/741_1) (дата обращения: 14.02.2025).

По мнению М.Т. Foged и соавт., полное излечение после резекционной хирургии эпилепсии определяется отсутствием не только приступов, но и приёма ПЭП [10]. Значительное снижение как количества, так и суточной поддерживающей дозы ПЭП после каждого года лечения может быть косвенным показателем эффективности хирургического лечения эпилепсии [11].

Единых рекомендаций, которые могли бы помочь в принятии решения о сроках прекращения приёма ПЭП и о тактике ведения у пациентов после успешной хирургии эпилепсии, не существует. Различные нейрохирургические центры используют переменные подходы к отмене ПЭП после оперативного лечения [8]. Чаще всего фармакотерапия продолжается не менее 2 лет после хирургического лечения эпилепсии в связи с возможным развитием рецидива эпилептических приступов и риска отсутствия ремиссии даже после возобновления приёма ПЭП [12].

Так, М.Т. Foged и соавт. показали, что 62% пациентов после успешного хирургического лечения эпилепсии с ремиссией приступов в течение 3 лет ещё продолжали приём ПЭП. Из них 20% пациентов принимали ПЭП в той же дозе, а 50% пациентов не хотели корректировать лечение по собственному желанию. Через 7 лет после операции 18% пациентов продолжали приём ПЭП, несмотря на ремиссию приступов [10].

Подходы к определению скорости отмены ПЭП требуют индивидуального решения. В частности, нет информации о том, возможно ли и когда необходимо прекратить приём ПЭП, каковы портрет пациента с отменой лекарственной терапии и риск рецидива в случае отмены [10, 13].

Согласно результатам исследования С. Rathore и соавт., многие центры отменяют ПЭП в раннем послеоперационном периоде после хирургического лечения эпилепсии, в то время как другие продлевают фармакотерапию на неопределённый срок [8].

По данным некоторых авторов, пациенты с ранним постепенным снижением доз ПЭП с большой вероятностью достигали полной ремиссии эпилептических приступов, как и пациенты, продолжающие приём ПЭП [2, 14, 15]. С другой стороны, в более раннем исследовании D. Ladino и соавт. показано, что у 1 из 5 прооперированных пациентов развивается рецидив приступов после отмены фармакотерапии [6].

По результатам некоторых исследований, средний срок начала отмены ПЭП составил 1,0–3,6 года после операции; рецидивы возникли лишь у 15% пациентов, прекративших приём ПЭП [14, 16].

Ремиссия эпилептических приступов в течение 1 года после передневисочной лобэктомии обычно считается стандартным минимальным периодом перед попыткой отмены ПЭП, поскольку более 80% рецидивов происходят в течение 1-го года. Наличие 1 эпилептического приступа в течение 1-го года после операции увеличивает вероятность возникновения повторных эпилептических приступов в 6 раз [7, 17]. По данным С. Rathore и соавт.,

ранняя и полная отмена ПЭП начиная с 1 года после передневисочной лобэктомии связана с более высоким риском раннего рецидива приступов по сравнению с пациентами, которые продолжали принимать ПЭП. Однако отсрочка отмены до 3 лет после операции не обеспечивает защиты от возможного рецидива приступов, а вероятность рецидива приступов и долгосрочный прогноз после ранней и отсроченной отмены схожи. Таким образом, ранняя отмена ПЭП, начиная с 1 года после передневисочной лобэктомии, безопасна и не влияет на долгосрочный исход приступов у взрослых пациентов [8].

Однако многие врачи воздерживаются от отмены ПЭП в связи с одним или несколькими факторами: развитие эпилептических приступов в раннем послеоперационном периоде, наличие эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме, возраст дебюта и характер приступов, страх развития рецидива.

В первом представленном нами клиническом случае у пациентки через 2,5 мес после оперативного лечения фармакорезистентной эпилепсии зарегистрирован однократный фокальный моторный приступ, а через 1,5 года после операции на фоне беременности и самостоятельной отмены одного из ПЭП – однократный ночной билатеральной тонико-клонический приступ. В дальнейшем эпилептические приступы не регистрировались, исход по Engel – Ic класс. Через 2,5 года после операции была рекомендована постепенная отмена второго ПЭП.

Во втором случае в 1-е сутки после оперативного лечения у пациента зарегистрированы 2 приступа с флюктуацией уровня сознания, в последующие полгода пациент отмечал одиночные короткие эпизоды предчувствия приступа, исход по Engel – Ib класс. Это послужило причиной более длительного продолжения приёма ПЭП с началом постепенной отмены терапии только спустя 2,5 года после операции.

По данным ряда авторов, наличие генерализованных тонико-клонических приступов до операции и в послеоперационном периоде повлияло на решение не прекращать приём терапии примерно в половине случаев. Возобновление приступов после выписки из хирургического отделения и постоянные предчувствия приступов, послеоперационные эпилептиформные изменения ЭЭГ, как правило, были решающими факторами против прекращения приёма ПЭП [18, 19].

В представленных случаях у обоих пациентов регистрировалось региональное замедление в области резекции эпилептогенной зоны. Схожие изменения могут регистрироваться у пациентов со структурным повреждением тканей головного мозга. Кроме того, у оперированных пациентов может регистрироваться брешь-ритм – артефакт, связанный с костным дефектом черепа [20]. Этот вид артефакта с наложением на медленные волны может имитировать эпилептиформную активность и в случае ошибочной трактовки повлиять на решение врача по дальнейшей тактике ведения пациента [21].

В опросе А.Т. Verg и соавт. у 9 из 10 респондентов наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ было важным

критерием против отмены ПЭП [18]. Четверть респондентов посчитали его единственным или преобладающим фактором. Напротив, очаговое замедление и неспецифические результаты не оказали никакого влияния примерно у 80% опрошенных участников.

По данным нейровизуализации в первом описанном нами клиническом случае выявлен склероз правого гиппокампа, во втором – энцефалоцеле в области базальной поверхности левой височной доли, подтверждённые гистологически. Оба этих случая объединяет чётко определённая очаговая патология, совпадающая с эпилептогенной зоной и зоной резекции, что, вероятно, повлияло на хороший исход оперативного лечения и возможность полной отмены препаратов, несмотря на то что в послеоперационном периоде в обоих случаях были зарегистрированы эпилептические приступы.

В работе А.Т. Verg и соавт. односторонний мезиальный гиппокампальный склероз по данным МРТ был в пользу отмены ПЭП почти для 75% респондентов, а мультифокальные или двусторонние результаты МРТ были решающим фактором против отмены терапии [18]. Ответы врачей относительно других патологий головного мозга значительно различались, за исключением того, что почти 90% респондентов указали, что злокачественные опухоли были противопоказанием для отмены ПЭП.

По данным ряда авторов, сохранение ремиссии эпилептических приступов после отмены ПЭП можно ожидать у хорошо отобранных пациентов. Чаще всего это пациенты с мезиальным темпоральным склерозом и фебрильными приступами в анамнезе [7, 22]. Отметим, что в первом описанном нами клиническом случае у пациентки в возрасте 3 лет однократно были зарегистрированы фебрильные судороги.

Отсутствие фебрильных приступов в анамнезе связано с более высоким риском срыва ремиссии после хирургии эпилепсии при отмене ПЭП. J. Janszky и соавт. сообщают, что фебрильные приступы в анамнезе и относительно поздний возраст дебюта эпилепсии являются полезными диагностическими признаками для врачей [23]. У этих пациентов наблюдается лучший исход после височной лобэктомии по сравнению с пациентами со склерозом гиппокампа, но без фебрильных судорог в анамнезе.

Женщины детородного возраста часто беспокоятся о потенциальной тератогенности ПЭП. Это может быть мотивацией попытаться сократить приём препаратов, в идеале задолго до фактического планирования беременности [24]. В случае с нашей пациенткой самостоятельное прекращение приёма 1 из 3 ПЭП совпало с наступлением беременности, на фоне чего развился однократный приступ через 1,5 года после операции. Так, 19–50% беременных женщин с эпилепсией не соблюдают назначенную терапию ПЭП. Учащение приступов во время гестации зарегистрировано в 90% этих случаев по сравнению с 9,8% у женщин, соблюдавших назначенное лечение [25, 26].

Кроме того, показана взаимосвязь между частотой эпилептических приступов во время беременности и уровня-

ми половых стероидных гормонов [27]. Частота приступов увеличивалась при более высоком уровне эстрогена и низком уровне прогестерона, что обусловлено проэпилептогенными эффектами эстрадиола. Подобный эффект наблюдался в первом клиническом случае.

Другие причины прекращения приёма ПЭП могут включать стоимость лечения и желание пациента почувствовать себя «вылеченным» и избежать неудобств и стигматизации от ежедневного приёма препаратов [4]. До 88% пациентов испытывают побочные эффекты от ПЭП. К ним относятся головокружение, заторможенность, когнитивные и нейропсихиатрические симптомы, которые могут негативно влиять на качество жизни [28, 29].

Понятие ранних и поздних рецидивов приступов после хирургического лечения эпилепсии также не регламентировано в клинических рекомендациях. А.М. McIntosh и соавт. определили поздний рецидив приступа как первый послеоперационный приступ более чем через 2 года после операции [30]. Так, в случае поздних рецидивов приступов на фоне отмены ПЭП 71% опрошенных сообщают, что обычно возобновляют приём последнего ПЭП, который принимал пациент, 13% пациентов начинают приём другого ПЭП, а 16% не возобновляют лекарственную терапию. Если приступы повторяются, большинство пациентов восстанавливают контроль над ними при возобновлении лечения. Однако до 20% не достигают немедленной ремиссии [14]. По данным некоторых авторов, пациенты, у которых случился рецидив приступов в связи со снижением приёма ПЭП, с большей вероятностью восстановят контроль над эпилептическими приступами, чем те, у кого случился рецидив по другим причинам [31].

Согласно К.И. Park и соавт., рецидив приступов после отмены ПЭП можно легко контролировать у большинства пациентов, тем не менее существует риск, что отмена

терапии может в будущем спровоцировать развитие лекарственно-устойчивой эпилепсии [32]. У некоторых пациентов свобода от приступов, достигнутая в первые несколько лет после операции, может не сохраняться. В ряде исследований сообщалось о более поздних рецидивах приступов. В настоящее время поздние рецидивы недостаточно изучены из-за малочисленности больших когорт с длительным периодом наблюдения [33, 34].

Среди факторов риска рецидива приступов на фоне отмены ПЭП после хирургии эпилепсии отмечают также возраст на момент операции старше 30 лет, длительный анамнез заболевания, остаточные глиозные изменения на послеоперационной МРТ, фокальную кортикальную дисплазию как этиологию эпилепсии, наличие неврологического дефицита [19].

## Заключение

Решение о продолжении или прекращении лечения ПЭП требует индивидуальной оценки рисков и пользы для пациента. Одной из главных проблем является рецидив эпилептических приступов после прекращения лечения. Важно вовлекать пациентов в обсуждение того, стоит ли этот риск пользы от прекращения лечения, или нет. Необходимо изучить опасения пациента и мотивацию отмены ПЭП. Решение должно быть индивидуальным, с учётом клинических, электроэнцефалографических данных.

Таким образом, для принятия решения об отмене ПЭП необходимо учитывать множество факторов. Нужны дальнейшие масштабные исследования для определения стратегии ведения пациентов после успешного хирургического лечения эпилепсии с выявлением наилучшего периода для начала отмены ПЭП. Кроме того, важным критерием является поиск ранних предикторов исходов хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии.

## Список источников | References

- Engel JJ, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44(6):741–751. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.48202.x
- Jha R, Chua MMJ, Liu DD, et al. Characterization of anti-seizure medication reduction and discontinuation rates following epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. 2024;158:109944. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109944
- Арешкина И.Г., Сапронова М.Р., Шнайдер Н.А. и др. Исходы хирургического лечения эпилепсии. *Доктор.Ру*. 2020;19(4):29–34. Arshkina IG, Saproнова MR, Shnaider NA, et al. Iskhody khirurgicheskogo lecheniya epilepsii. *Doktor.Ru*. 2020;19(4):29–34. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-29-34
- Laue-Gizzi H. Discontinuation of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Aust Prescr*. 2021;44(2):53–56. doi: 10.18773/austprescr.2021.005
- Bartolini L, Majidi S, Koubeissi MZ. Uncertainties from a worldwide survey on antiepileptic drug withdrawal after seizure remission. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(2):108–115. doi: 10.1212/CJP.0000000000000441
- Ladino LD, Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Management of antiepileptic drugs following epilepsy surgery: a meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2014;108(4):765–774. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2014.01.024
- Rathore C, Jeyaraj MK, Dash GK, et al. Outcome after seizure recurrence on antiepileptic drug withdrawal following temporal lobectomy. *Neurology*. 2018;91(3):e208–e216. doi: 10.1212/WNL.00000000000005820
- Rathore C, Radhakrishnan K, Jeyaraj MK, et al. Early versus late antiepileptic drug withdrawal following temporal lobectomy. *Seizure*. 2020;75:23–27. doi: 10.1016/j.seizure.2019.12.008
- Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В. и др. Классификация эпилепсии Международной Противосудорожной Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9(1):6–25. Avakyan GN, Blinov DV, Lebedeva AV, et al. ILAE Classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2017;9(1):6–25. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025
- Foged MT, Stefánsdóttir A, Brændgaard M, et al. Why are antiepileptic drugs continued after successful epilepsy surgery in adults? *Epilepsy Behav*. 2019;100(pt A):106452. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106452
- de Matos MMF, Batista LA, Thomé U, et al. Reduction in anti-seizure medications use in pediatric patients with pharmacoresistant epilepsy submitted to surgical treatment. *Childs Nerv Syst*. 2023;39(5):1193–1200. doi: 10.1007/s00381-022-05812-0
- Hemb M, Velasco TR, Parnes MS, et al. Improved outcomes in pediatric epilepsy surgery: the UCLA experience, 1986–2008. *Neurology*. 2010;74(22):1768–1775. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e0f17a
- Rubboli G, Sabers A, Uldall P, Malmgren K. Management of antiepileptic treatment after epilepsy surgery – practices and problems. *Curr Pharm Des*. 2017;23(37):5749–5759. doi: 10.2174/1381612823666170823111712

14. Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, et al. Reduction of AEDs in post-surgical patients who attain remission. *Epilepsia*. 2006;47(1):64–71. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00371.x
15. Kaye LC, Poolos ZA, Miller JW, Poolos NP. Clinical factors associated with late seizure remission after failed epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. 2023;138:109055. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.109055
16. Swisher CB, Sinha SR. Survey of current practices among US epileptologists of antiepileptic drug withdrawal after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. 2013;26(2):203–206. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.11.053
17. Zhang L, Jiang XY, Zhou D, et al. Postoperative seizure outcome and timing interval to start antiepileptic drug withdrawal: a retrospective observational study of non-neoplastic drug resistant epilepsy. *Sci Rep*. 2018;8(1):13782. doi: 10.1038/s41598-018-31092-3
18. Berg AT, Langfitt JT, Spencer SS, Vickrey BG. Stopping antiepileptic drugs after epilepsy surgery: a survey of U.S. epilepsy center neurologists. *Epilepsy Behav*. 2007;10(2):219–222. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.12.001
19. Lossius MI, Alfstad KÅ, Aaberg KM, Nakken KO. Discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients – when and how? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2017;137(6):451–454. doi: 10.4045/tidsskr.16.0957
20. Татум У.О., Хусейн А.М., Банбадис С.Р., Каплан П.В. Клиническая интерпретация электроэнцефалографии. М.; 2020. Татум УО, Husejn AM, Banbadis SR, Kaplan PV. Clinical interpretation of electroencephalography. Moscow; 2020. (In Russ.)
21. Миронов М.Б., Бурд С.Г., Кукина Н.В. и др. Брешь-ритм. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021;13(2):140–146. Mironov MB, Burd SG, Kukina NV, et al. Breach-rhythm. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021;13(2):140–146. doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.055
22. Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke I, et al. Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):748–757. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30220-9
23. Janszky J, Schulz R, Ebner A. Clinical features and surgical outcome of medial temporal lobe epilepsy with a history of complex febrile convulsions. *Epilepsy Res*. 2003;55(1-2):1–8. doi: 10.1016/S0920-1211(03)00087-1
24. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019;21(6):497–517. doi: 10.1684/epd.2019.1105
25. Shahla M, Hijran B, Sharif M. The course of epilepsy and seizure control in pregnant women. *Acta Neurol Belg*. 2018;118(3):459–464. doi: 10.1007/s13760-018-0974-0
26. Якунина А.В., Дмитренко Д.В., Власов П.Н. и др. Российский регистр беременности и эпилепсии: итоги и перспективы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова*. 2024;2(2):44–50. Yakunina AV, Dmitrenko DV, Vlasov PN, et al. Russian Registry of Pregnancy and Epilepsy: results and prospects. *Epilepsy and paroxysmal condition under the guidance of VA Karlov*. 2024;2(2):44–50. doi: 10.34707/EpiKar.2024.2.2.005
27. Eadie MJ. Pregnancy and the control of epileptic seizures: a review. *Neurol Ther*. 2021;10(2):455–468. doi: 10.1007/s40120-021-00252-5
28. Ozanne A, Graneheim UH, Ekstedt G, Malmgren K. Patients' expectations and experiences of epilepsy surgery – a population-based long-term qualitative study. *Epilepsia*. 2016;57(4):605–611. doi: 10.1111/epi.13333
29. Brückner K. Cognitive and psychological side effects of antiepileptic drugs. In: *Epilepsy*. London; 2020. doi: 10.5772/intechopen.94308
30. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, et al. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain*. 2004; 127(Pt 9):2018–2030. doi: 10.1093/brain/awh221
31. Zhang C, Kwan P. The concept of drug-resistant epileptogenic zone. *Front Neurol*. 2019;10:558. doi: 10.3389/fneur.2019.00558
32. Park KI, Lee SK, Chu K, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs after neocortical epilepsy surgery. *Ann Neurol*. 2010;67(2):230–238. doi: 10.1002/ana.21884
33. Petrik S, San Antonio-Arce V, Steinhoff BJ, et al. Epilepsy surgery: late seizure recurrence after initial complete seizure freedom. *Epilepsia*. 2021;62(5):1092–1104. doi: 10.1111/epi.16893
34. Coleman H, McIntosh A, Wilson SJ. Identifying the trajectory of social milestones 15–20 years after epilepsy surgery: realistic timelines for postsurgical expectations. *Epilepsia Open*. 2019;4(3):369–381. doi: 10.1002/epi4.12341

## Информация об авторах

*Арешкина Ирина Геннадьевна* – ассистент каф. медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, врач-невролог Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3957-981X>

*Можейко Юрий Васильевич* – студент лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0009-0009-2501-5253>  
*Усольцева Анна Александровна* – ассистент каф. медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, врач-невролог Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9678-6719>

*Утяшев Никита Павлович* – соискатель каф. медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0770-2983>

*Полещук Виолетта Дмитриевна* – студентка лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0009-0009-0023-2614>

*Дмитренко Диана Викторовна* – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

**Вклад авторов:** *Арешкина И.Г., Можейко Ю.В., Усольцева А.А., Утяшев Н.П., Полещук В.Д.* – сбор и анализ материалов, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; *Дмитренко Д.В.* – научное руководство исследованием, редактирование текста рукописи.

## Information about the authors

*Irina G. Areshkina* – assistant, Department of medical genetics and clinical neurophysiology, Institute of Postgraduate Education; neurologist, University Clinic, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3957-981X>

*Yuri V. Mozheiko* – student, Medical faculty, Institute of Postgraduate Education, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0009-0009-2501-5253>

*Anna A. Usoltseva* – assistant, Department of medical genetics and clinical neurophysiology, Institute of Postgraduate Education; neurologist, University Clinic, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9678-6719>

*Nikita P. Utyashev* – applicant, Department of medical genetics and clinical neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0770-2983>

*Violetta D. Poleshchuk* – student, Medical faculty, Institute of Postgraduate Education, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0009-0009-0023-2614>

*Diana V. Dmitrenko* – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of medical genetics and clinical neurophysiology, Institute of Postgraduate Education; Head, Neurological center for epileptology and neurogenetics, University Clinic, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

**Author contribution:** *Areshkina I.G., Mozheiko Y.V., Usoltseva A.A., Utyashev N.P., Poleshchuk V.D.* – collection and analysis of materials, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article; *Dmitrenko D.V.* – scientific management of the research, editing the text of the manuscript.