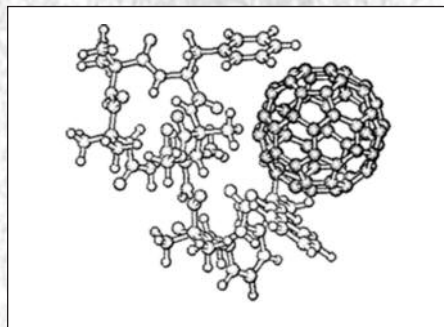
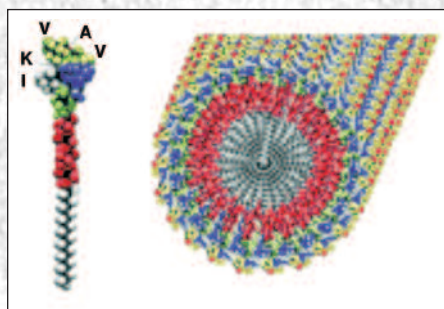


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

2



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Тромболизис при ишемическом инсульте

Гипергомоцистеинемия при болезни Паркинсона

Клинико-эпидемиологическое исследование инсульта в городе Якутске

Экспериментальная неврология

Действие фармакологических препаратов на синаптическую активность гиппокампа

Научный обзор

Кортикальная реорганизация при рассеянном склерозе

Технологии

Перспективы применения нанотехнологий в клинической неврологии

Клинический разбор

Синдром ЦАДАСИЛ с идентифицированной мутацией в гене *Notch3*

История

К 110-летию со дня рождения П.К. Анохина

Кафедра

Основные научные разработки по неврологии в Хабаровском крае (к 75-летию кафедры неврологии и нейрохирургии ДВГМУ)

Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России

Информация о Пленуме Проблемной комиссии "Заболевания центральной нервной системы"

Академия неврологии и инсульта

Реализация программы "Академия неврологии и инсульта" на уровне специализированного городского противоишемического центра



Журнал
издается
ГУ НЦН РАМН
и фармацевтической
компанией
«Никомед»
в рамках
совместной
программы
«Академия
неврологии
и инсульта»



Главный редактор

З.А. Суслина

Заместители главного редактора

С.Н. Иллариошкин

М.А. Пирадов

Ответственные секретари

Т.С. Гулевская

В.М. Пивоварова

Редакционная коллегия

Г.Н. Авакян

Н.Н. Боголепов

Ю.Я. Варакин

И.А. Завалишин

А.С. Кадыков

Л.А. Калашникова

В.Н. Корниенко

В.Г. Скребицкий

М.М. Танашян

Н.Н. Яхно

Редакционный совет

Г.Н. Бельская

А.А. Болдырев

А.И. Григорьев

М.Ф. Исмагилов

Е.И. Гусев

Л.Б. Лихтерман

С.А. Лимборская

К.В. Лядов

В.В. Машин

М.М. Одинак

П.И. Пилипенко

С.В. Прокопенко

В.И. Скворцова

А.А. Скоромец

А.И. Федин

И.Д. Столяров

Л.А. Черникова

Л.Г. Хаспеклов

В.И. Шмырев

В.П. Чехонин

Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 2. №2 2008

Учредители: ГУ НЦН РАМН, ЗАО «РКИ Соверо пресс».

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Шеф-редактор В.Б. Тараторкин, арт-директор О.Н. Валентинов, редакторы: М.И. Лаптева и В.Н. Шмельков, верстка: Е.В. Анферова.
Россия, 107023 г. Москва, Барабанный пер., 8 А. Телефон-факс: 988 64 77, e-mail: mail@soveropress.ru, www.soveropress.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 16 февраля 2007 года. Свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-27224.

Журнал включен решением президиума ВАК РФ в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Рукописи и иллюстрации не возвращаются. За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж: 3 000. Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 29 662.

На 1-й с. обложки: рис. 2 А, 5 из статьи Р.Д. Сейфуллы, З.А. Суслиной, Е.В. Куликова и др. (с. 36, 38).

В номере:

От редактора

4

З.А. Суслина, директор НЦН РАМН, председатель Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России, главный редактор журнала, академик РАМН

Оригинальные статьи

5

Клиническая неврология

Системный медикаментозный тромболизис в острейшем периоде ишемического инсульта

М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, М.А. Лоскутников, Б.А. Кистенев, Р.Н. Коновалов, В.В. Брюхов, М.В. Кротенкова, З.А. Суслина – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Гипергомоцистеинемия при болезни Паркинсона – новый вариант осложнений проводимой терапии или специфический биохимический маркер заболевания?

13

И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, О.С. Сологуб, В.И. Могильная, В.М. Шмелева, А.А. Сахаровская – Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Клинико-эпидемиологическое исследование инсульта в городе Якутске

18

Н.Н. Третьякова, Ю.Я. Варакин, З.М. Кузьмина, Н.Г. Чупрова, М.П. Гоголев – Республиканская больница № 2 и Центр экстренной медицинской помощи, Якутск; Научный центр неврологии РАМН, Москва; Медицинский институт Якутского государственного университета им. М.К. Амосова, Якутск

Экспериментальная неврология

23

Действие фармакологических препаратов на синаптическую активность гиппокампа

В.Г. Скребицкий, Н.А. Капай, В.И. Деревягин, Р.В. Кондратенко – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Научный обзор

28

Кортикальная реорганизация при рассеянном склерозе

И.А. Завалишин, А.В. Переседова, М.В. Кротенкова, О.В. Пугачева, О.В. Трифонова – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Технологии

35

Перспективы применения нанотехнологий в клинической неврологии

Р.Д. Сейфулла, З.А. Суслина, Е.В. Куликова, Е.К. Ким, А.Б. Тимофеев, С.Н. Иллариошкин, Е.А. Рожкова – Научный центр неврологии РАМН, Москва

Клинический разбор	45
---------------------------	----

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): первое описание российской семьи с идентифицированной мутацией в гене *Notch3*

С.Н. Иллариошкин, П.А. Сломинский, М.И. Шадрина, М.В. Партола, Д.В. Кандыба, Н.М. Жулев

– Научный центр неврологии РАМН, Москва; Институт молекулярной генетики РАН, Москва;

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

История	51
----------------	----

К 110-летию со дня рождения П.К. Анохина

И.В. Мухина – Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород

Кафедра	55
----------------	----

Основные научные разработки по неврологии в Хабаровском крае (к 75-летию кафедры неврологии и нейрохирургии Дальневосточного государственного медицинского университета)

А.М. Хелимский – Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России	59
--	----

Информация о Пленуме Проблемной комиссии "Заболевания центральной нервной системы" (20–21 февраля 2008 г.)

Академия неврологии и инсульта	62
---------------------------------------	----

Реализация программы "Академия неврологии и инсульта" на уровне специализированного городского противоинсультного центра

И.И. Кухтевич, В.Г. Лапатухин, И.Г. Золкормяев – Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза

Юбилей	65
---------------	----

Ирина Анатольевна Иванова-Смоленская



От редактора

Уважаемые коллеги и друзья!

Мы рады сообщить, что в жизни нашего журнала произошло знаменательное событие. Решением Президиума ВАК РФ журнал "Анналы клинической и экспериментальной неврологии" включен в перечень периодических изданий, рекомендуемых для публикации работ соискателей ученых степеней кандидата и доктора наук. Напомним, что, согласно действующему "Положению о порядке присуждения ученых степеней", для кандидатских диссертаций необходима как минимум одна такая публикация, а для докторских — не менее семи.

Таким образом, "Анналы клинической и экспериментальной неврологии" официально признаны одним из ведущих отечественных научных журналов. Состоявшееся решение ВАК — это результат кропотливой, напряженной работы редакционной коллегии, сотрудников издательства, наших замечательных авторов из различных регионов России и всех тех, кто прямо или косвенно участвовал в становлении журнала. Это еще и признание того устойчивого интереса, который проявляет к "Анналам клинической и экспериментальной неврологии" растущий круг читателей — неврологов, нейрохирургов, реабилитологов, специалистов в области фундаментальных нейронаук, клинических ординаторов, студентов.

Мы надеемся, что решение о включении журнала в перечень научных изданий ВАКа придаст новый импульс его развитию, сделает его еще более привлекательным для авторов и позволит шире приобщать к сотрудничеству самые разные коллективы и научные школы страны. Мы открыты для такого сотрудничества и всегда готовы на страницах нашего журнала знакомить читательскую аудиторию с новейшими достижениями и разработками российских ученых и клиницистов-неврологов.

*Директор НЦН РАМН,
председатель Научного совета по неврологии РАМН и Минздрава России,
главный редактор журнала,
академик РАМН З.А. СУСЛИНА*

Системный медикаментозный тромболизис в острейшем периоде ишемического инсульта

М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, М.А. Лоскутников, Б.А. Кистенев, Р.Н. Коновалов,

В.В. Брюхов, М.В. Кротенкова, З.А. Суслина

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Стратегическим направлением в лечении острых нарушений мозгового кровообращения, развившихся на фоне тромбозов и эмболий внутримозговых сосудов, является восстановление (реперфузия) нарушенного кровотока в зоне ишемии — тромболизис. Современные методы нейровизуализации (КТ- и МР-ангиография, диффузионно- и перфузионно-взвешенная МРТ, КТ-перфузия) играют ключевую роль в принятии решения о медикаментозном тромболизисе, поскольку они позволяют объективизировать окклюзию артерии, приведшую к развитию острого инсульта, достигнутую в процессе тромболизиса реканализацию, а также динамику состояния кровотока и метаболизма в соответствующих отделах мозга. Приведенные в качестве иллюстрации клинические наблюдения демонстрируют высокую эффективность тромболитической терапии в острейшем периоде ишемического инсульта при условии абсолютного соблюдения показаний и противопоказаний для данного вида лечения. Ведение пациента в течение острого периода инсульта должно быть основано на данных доказательной медицины и опираться на адекватный диагностический алгоритм применения инструментальных методов исследования.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболизис, нейровизуализация.

Разработка проблем интенсивной терапии ишемического инсульта (ИИ), а также способов уменьшения величины инфаркта мозга и улучшения исхода ИИ, стали приоритетным направлением современной ангионеврологии.

Развитие острых ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) в значительном числе случаев связывают с атеротромбозом и тромбоемболией сосудов, питающих мозг [1]. Стратегическим направлением в лечении острых тромбозов и эмболий является восстановление нарушенного кровотока в зоне ишемии, т.е. реперфузия — тромболизис.

В настоящее время неврологи располагают данными многочисленных исследований о возможных положительных и отрицательных результатах тромболизиса, назначаемого в остром периоде ИИ. Несмотря на имевшее место при использовании тромболизиса повышение общей смертности — как ранней, так и в течение всего периода наблюдения (30 дополнительных смертельных исходов на 1000 леченых больных), в целом тромболизис снижает важный с клинической точки зрения суммарный уровень смертности и инвалидности (необходимо лечить 1000 больных для предотвращения 70 случаев смерти или инвалидности) [11, 15]. Повышение ранней смертности обусловлено в основном геморрагической трансформацией инфаркта мозга. Во всех проведенных исследованиях тромболизис повышал частоту развития внутричерепных кровоизлияний с неврологической симптоматикой почти в 4 раза, а частоту смертельных внутричерепных кровоизлияний — почти в 5 раз, что было связано и с увеличением дозы тромболитика, и с одновременным назначением антикоагулянтов [11, 12]. Существует мнение о том, что

выявление с помощью компьютерной томографии (КТ) свежих инфарктов мозга до начала терапии повышает риск развития внутричерепных кровоизлияний и смертельных исходов после проведения тромболизиса [9].

Применение новейших высокоинформативных технологий визуализации мозга значительно улучшило прижизненную диагностику ишемических НМК и патологических изменений в церебральных сосудах. В зависимости от соотношения размеров зоны повреждения мозга по данным диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ) и МРТ-перфузии предложены возможные варианты оптимизации терапевтических вмешательств в первые часы ИИ. Реперфузия является наиболее эффективной в случаях преобладания зоны перфузионных изменений (по данным МРТ-перфузии) над повреждением по данным ДВ-МРТ. В других случаях данный вид вмешательства может быть не только безрезультатным, но и привести к драматическим последствиям. При отсутствии потенциально жизнеспособной ткани мозга в зоне ишемии (очаг повреждения по данным ДВ-МРТ больше или равен зоне перфузионных изменений; зона повреждения определяется только по данным ДВ-МРТ) терапевтические возможности должны быть сосредоточены на нейропротекции, обеспечивающей поддержание метаболизма ткани мозга на уровне, достаточном для защиты ее от структурных повреждений [3, 10].

Временной интервал от начала ИИ, по прошествии которого тромболизис становится неэффективным (или слишком опасным), окончательно не определен. В течение первых 3 часов от начала ИИ рассматривают возможность проведения тромболитической терапии с целью уменьше-

ния степени неврологических нарушений (уровень доказательности А); тромболизис в первые 90 мин еще более эффективен [5, 6]. Хотя тромболитическая терапия является также эффективной в течение 4,5–6 часов от начала инсульта, ее проведение за пределами трехчасового "терапевтического окна" сопряжено с высоким риском геморрагических осложнений и в настоящее время практикуется исключительно в рамках клинических исследований. В среднем тромболитическая терапия позволяет увеличить количество благоприятных исходов ИИ (полное функциональное восстановление — оценка по модифицированной шкале Рэнкина 0–1 балл) с 35 до 55% [11, 13, 15].

В исследовании NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) тканевой активатор плазминогена (в дозе 0,9 мг/кг, максимальная доза — 90 мг) или плацебо назначали больным в течение первых 3 часов от появления неврологической симптоматики (начала ИИ) [11]. Исследование включало 2 этапа: на первом первичной конечной точкой был полный регресс неврологической симптоматики (полное "клиническое выздоровление") или уменьшение неврологических нарушений не менее чем на 4 балла по шкале NIHSS в течение первых 24 часов; на втором этапе первичной конечной точкой являлся полный или выраженный регресс неврологических нарушений спустя 3 месяца после инсульта. Положительные результаты на первом этапе исследования были получены у 31% пациентов, получавших тромболитическую терапию, и у 20% больных группы плацебо. На втором этапе исследования положительные результаты были достигнуты у 50% пациентов, получавших тромболитическую терапию, по сравнению с 38% группы плацебо. Сходные показатели эффективности терапии сохранялись спустя один год после инсульта. Несмотря на то, что частота развития симптомных внутримозговых кровоизлияний была выше у пациентов, получавших лечение рекомбинантным активатором плазминогена rt-PA (6,4% по сравнению с 0,6% в группе плацебо), такие показатели, как смертность через 3 месяца и через один год после инсульта, были сходными и даже несколько более высокими в группе плацебо (в группе rt-PA и плацебо — соответственно 17% и 20% через 3 месяца; 24% и 28% через 1 год). При этом было отмечено достоверное снижение суммарного уровня смертности и инвалидности и недоверное — смертности за весь период наблюдения у пациентов, получавших тромболитическую терапию [11, 14].

В 1996 году Комиссия США по контролю за продовольствием и лекарственными препаратами (FDA) разрешила внутривенное применение rt-PA для лечения острого ИИ только в первые 3 часа после инсульта и только у больных, отвечающих критериям включения в исследование NINDS. Однако тот факт, что в указанном исследовании лечение начиналось в первые 3 часа после инсульта — это лишь одно из возможных объяснений полученных позитивных результатов. Другими причинами могут быть: включение в исследование больных с более "легкими" инсультами; строгий отказ от применения антикоагулянтов в первые 24 часа после начала лечения rt-PA; использование более низких доз препарата, чем в других проведенных исследованиях; тщательный контроль за артериальным давлением (АД) во время инфузии тромболитика [2, 14].

При включении в анализ всех больных, рандомизированных в первые 6 часов после инсульта, также получено некоторое (хотя и статистически недостоверное) снижение показателей смертности и инвалидности от ИИ, полной функцио-

нальной зависимости и тяжести ИИ. Таким образом, временное "окно" после инсульта, в течение которого тромболизис дает положительный результат, потенциально может даже превысить 6 часов. Тем не менее должны произойти значительные изменения в реальной клинической практике, прежде чем срочная госпитализация больного, проведение ему КТ и начало тромболизиса в первые 3 часа после инсульта станут нормой [14]. При проведении исследования NINDS потребовалось около 6 лет, чтобы отобрать 324 больных в 45 центрах (т.е. примерно по 3 больных в каждом центре ежегодно), но даже в нем были представлены далеко не все подтипы инсультов, что отражает трудности проведения ранней тромболитической терапии при существующем уровне возможностей клинической медицины [11].

В 2007 году Американской ассоциацией кардиологов были приняты детальные рекомендации [2] по проведению тромболизиса, основанные на анализе многоцентровых исследований [4–8, 11, 13] (табл. 1). При строгом соблюдении этих условий может быть достигнут четкий клинический эффект.

Следует особо подчеркнуть, что современные методы нейровизуализации (КТ- и МР-ангиография, КТ-перфузия) с минимальным риском для больного позволяют объективизировать как окклюзию артерии, приведшую к развитию острого НМК, так и достигнутую в процессе тромболизиса реканализацию. Наш многолетний опыт подтверждает

таблица 1: Рекомендации Американской ассоциации кардиологов 2007 года по проведению системного (внутривенного) тромболизиса [11]

- Развитие неврологической симптоматики не более чем за 3 часа до начала терапии.
- Обязательное проведение КТ головы для исключения геморрагического инсульта, а также обширного ишемического повреждения (очаг пониженной плотности более 1/3 полушария большого мозга) с признаками выраженного отека мозга, что значительно увеличивает риск геморрагических осложнений и является фактором, лимитирующим применение тромболизиса.
- Клинические критерии, исключающие возможность проведения тромболитической терапии:
 - малая или быстро исчезающая неврологическая симптоматика (сумма баллов по NIHSS < 5)
 - выраженные неврологические нарушения (сумма баллов по NIHSS > 20)
 - судорожный приступ в дебюте заболевания
 - наличие в анамнезе внутримозгового кровоизлияния или геморрагического диатеза (содержание тромбоцитов в крови менее 100 000 в 1 мкл)
 - повышение АД выше 185/110 мм рт. ст.
 - желудочно-кишечное кровотечение менее чем за 21 сутки до тромболизиса
 - гематурия давностью менее чем 21 сутки до тромболизиса
 - инфаркт мозга или черепно-мозговая травма давностью менее 3 месяцев до тромболизиса
 - хирургическое вмешательство или травма (за исключением травмы головы) за 14 дней до тромболизиса
 - инфаркт миокарда давностью менее 3 месяцев до тромболизиса;
 - субарахноидальное кровоизлияние
 - наличие признаков активного кровотечения или травмы (перелома) при осмотре пациента
 - лечение гепарином в период менее 48 часов до тромболизиса с повышением АЧТВ
 - пункция артерии в месте, в котором невозможна компрессия артерии, за 7 суток до тромболизиса.
- Лабораторные критерии, исключающие возможность проведения тромболитической терапии:
 - протромбиновое время более 15 с (если пациент получал гепарин до начала терапии)
 - МНО выше 1,7 (если пациент находится на терапии варфарином)
 - уровень сахара в крови менее 50 или более 400 мг/дл (менее 2,75 или более 22 ммоль/л).

решающее значение методов компьютерной нейро- и ангиовизуализации в ведении пациентов, подвергающихся медикаментозному тромболизису в острейшем периоде ИИ. В качестве иллюстрации приводим несколько недавних и наиболее показательных собственных наблюдений.

Клинические описания

Пациент Б., 54 лет, заболел остро, 14.11.2007 г. в 10.30, когда внезапно возникла слабость в левой руке и ноге, появилась асимметрия лица. Службой скорой медицинской помощи с подозрением на острое НМК доставлен в Научный центр неврологии РАМН в этот же день в 11.59 (спустя **1 час 29 минут** после развития неврологической симптоматики).

При поступлении (осмотр в приемном покое): состояние тяжелое. Температура тела 36,7°С. Пульс 72 удара в 1 минуту, ритм правильный; АД 140/80 мм рт. ст. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Тазовые функции не контролирует.

Неврологический статус. Больной оглушен; менингеальных симптомов нет. Насильственный поворот головы и глаз вправо. Глазные щели и зрачки равные, фотореакции живые. Создается впечатление о левосторонней гомонимной гемианопсии. Грубый парез нижней мимической мускулатуры слева. Парез мягкого неба слева, дисфагия при глотании твердой пищи. Девиация языка влево; дизартрия. Левосторонний гемипарез со значительным снижением силы в руке и в меньшей степени — в ноге. Легкое повышение мышечного тонуса по спастическому типу в левых конечностях. Периостальные и глубокие сухожильные рефлексы оживлены, S>D; рефлекс Бабинского слева. Левосторонняя гемигипалгезия. Игнорирование левой половины пространства. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS — 13 баллов. Оценка по модифицированной шкале Рэнкина — 4 балла.

Первым этапом инструментального обследования пациента явилось проведение МРТ головного мозга в режимах ДВ-МРТ и T2-взвешенных изображений (T2-ВИ) (рис. 1). При МРТ в режиме T2-ВИ изменений МР-сигнала выявлено не было. В режиме ДВ-МРТ в правом полушарии большого мозга определялся очаг измененного МР-сигнала. Полученные данные характерны для первых часов ишемического инсульта.

На следующем этапе обследования пациенту была произведена КТ головного мозга (рис. 2) и КТ-перфузия (рис. 3).

По данным КТ признаков внутримозгового кровоизлияния и инфаркта мозга выявлено не было, однако определялись косвенные признаки ишемии мозга: сглаженность борозд, а также снижение дифференцировки серого и белого вещества в теменной и затылочной долях правого полушария большого мозга. При КТ-перфузии (рис. 3) в правом полушарии большого мозга как в белом, так и в сером веществе височной, затылочной и теменной долей с распространением на базальные ядра определялась область отсутствия перфузии (на рисунке выполнена красным цветом), окруженная зоной гипоперфузии (на рисунке выполнена зеленым цветом).

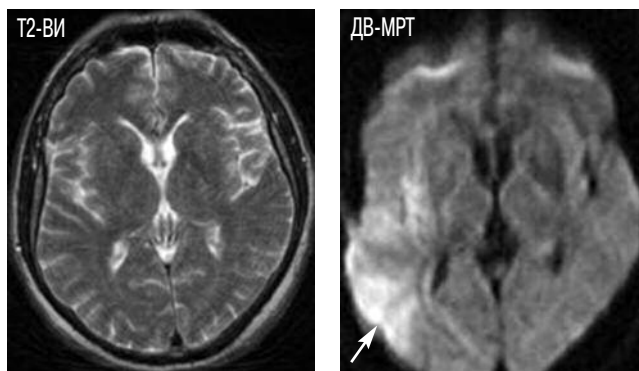


рис. 1: МРТ головного мозга пациента Б. (спустя 1 час 42 мин от момента развития неврологической симптоматики). Область острой ишемии вещества мозга (стрелка) визуализируется с помощью режима МРТ-диффузии (ДВ-МРТ)

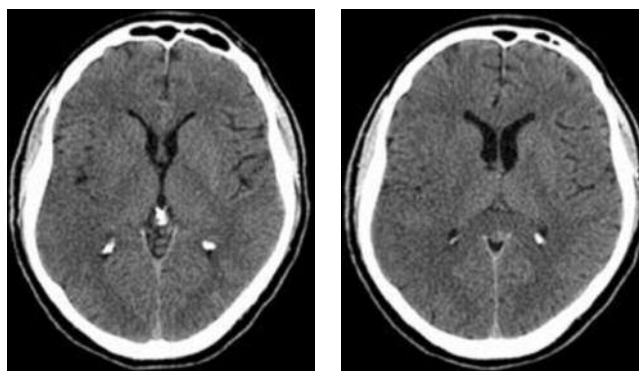


рис. 2: КТ головного мозга пациента Б. (спустя 2 часа 06 мин от момента развития неврологической симптоматики)

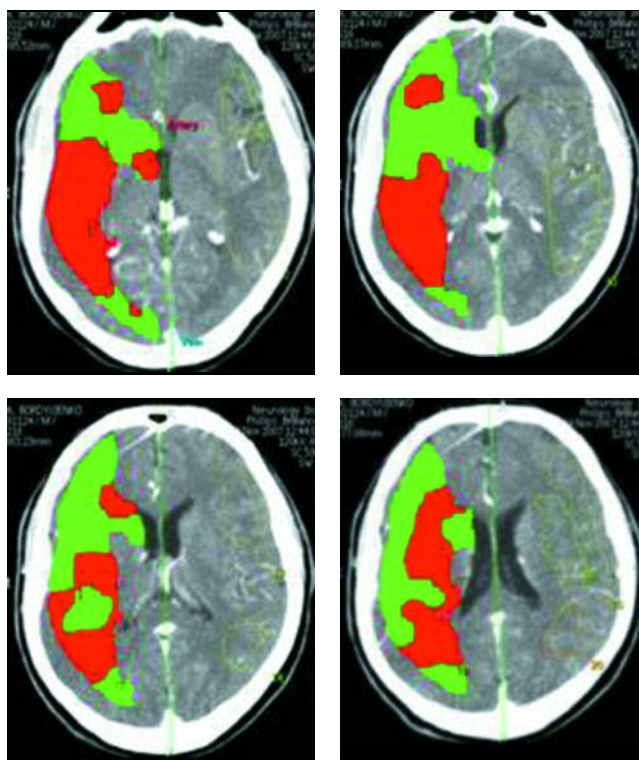


рис. 3: КТ-перфузия головного мозга пациента Б. (спустя 2 часа 14 мин от момента появления неврологической симптоматики)

Учитывая клиническую картину заболевания, анамнестические сведения (острое развитие очаговой неврологической симптоматики при отсутствии указаний на инфекцию, черепно-мозговую травму), данные нейровизуализации (верифицированный очаг ишемического повреждения в правом полушарии большого мозга при ДВ-МРТ, отсутствие признаков инфаркта по данным КТ и МРТ головного мозга в режиме T2-ВИ, область отсутствия перфузии с окружающей ее зоной гипоперфузии в зоне кровоснабжения правой средней мозговой артерии по данным КТ-перфузии), сроки инсульта (2 часа 35 минут от момента развития неврологической симптоматики), а также отсутствие противопоказаний для проведения тромболитической терапии, пациенту в условиях блока интенсивной терапии отделения острых нарушений мозгового кровообращения Научного центра неврологии РАМН 14.11.07 г. в 13.05 проведен **системный тромболизис** с использованием rt-PA (актилизе) из расчета 0,9 мг/кг веса тела. 10% препарата введено внутривенно струйно в течение 1 мин, оставшиеся 90% дозы — в течение 60 мин внутривенно капельно.

Во время введения rt-PA пациенту было проведено дуплексное сканирование магистральных артерий головы (ДС МАГ) и транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС). При ДС МАГ в устье правой внутренней сонной артерии по задней стенке определялась гетерогенная атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет сосуда на 25%. Структурных изменений в левой внутренней сонной артерии выявлено не было. При ТКДС определялся очень низкий кровоток в правой средней мозговой артерии

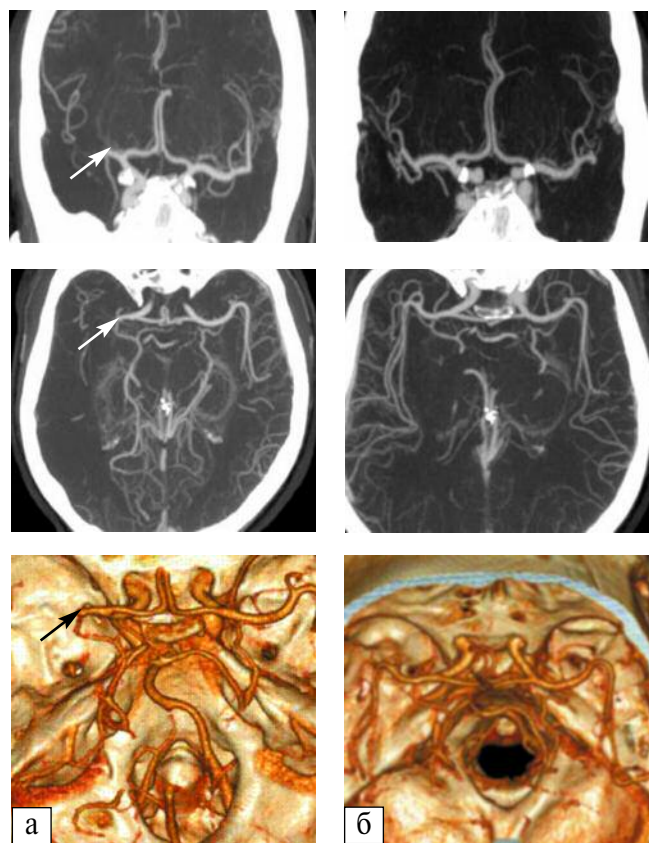


рис. 4: КТ-ангиография интракраниальных артерий головного мозга пациента Б. (а — спустя 4 часа 26 минут от момента появления неврологической симптоматики; б — на 21-е сутки заболевания). Стрелками указано место окклюзии правой СМА

(СМА), начиная с участка М1. В правой передней мозговой артерии кровоток был компенсаторно усилен. В левой СМА изменений кровотока не выявлено.

Сразу после завершения процедуры введения тромболитика при КТ-ангиографии интракраниальных артерий (рис. 4 а) отмечено отсутствие кровотока по правой СМА, начиная с участка М2. Кровоток в правой позвоночной артерии на участке V4 был снижен. Диагностирована гипоплазия правой задней мозговой артерии на участке Р1. Таким образом, КТ-ангиография подтвердила окклюзию правой СМА.

Спустя 24 часа после введения rt-PA пациенту была проведена КТ головного мозга (рис. 5). КТ-признаков внутримозгового кровоизлияния не выявлено. В правом полушарии большого мозга в проекции теменной и затылочной долей визуализировался очаг пониженной плотности с неровными нечеткими контурами (острый инфаркт мозга).

На вторые сутки от начала заболевания отмечена положительная динамика в состоянии больного: повысился уровень бодрствования, регрессировал насильственный поворот головы и глаз вправо, увеличился объем движений в левых руке и ноге. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS — 8 баллов. Клиническое улучшение отражало начало реканализации правой СМА (рис. 6). Частичная реканализация правой СМА на участке М2 была также подтверждена данными повторного ТКДС, при котором стал определяться ультразвуковой сигнал на данном уровне.

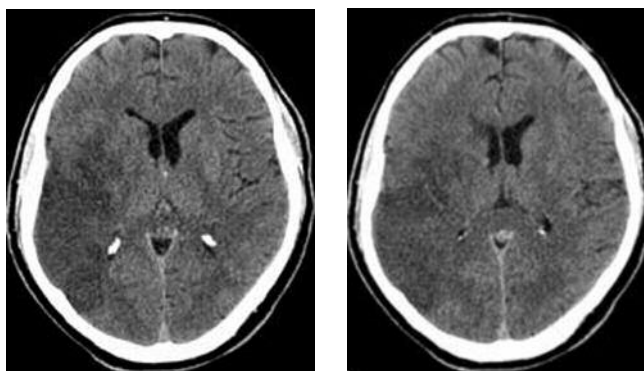


рис. 5: КТ головного мозга пациента Б. (спустя 24 часа после тромболизиса)

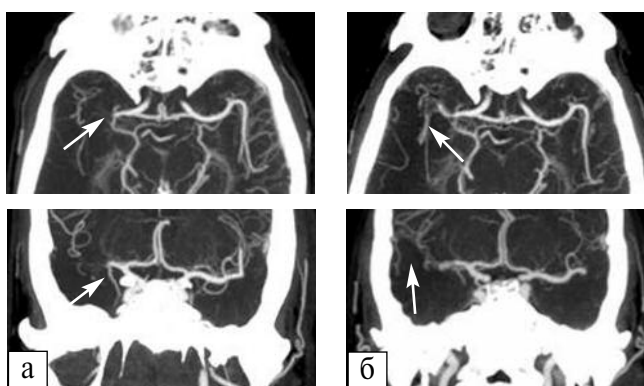


рис. 6: КТ-ангиография пациента Б. в первые и вторые сутки заболевания. а — 1 час 39 мин после тромболизиса. б — 25 часов 47 мин после тромболизиса. Стрелками указано восстановление кровотока по правой СМА

Проведенное инструментально-лабораторное обследование позволило уточнить патогенетический подтип развития острого ишемического НМК у данного пациента и отнести его к атеротромботическому ИИ. Спустя 24 часа после проведения тромболизиса пациенту начата стандартная терапия, включающая в себя назначение аспирина из расчета 1 мг/кг массы тела, аторвастатина 20 мг в сутки, реополиглюкина внутривенно капельно, мексидола и пирацетама. С первых суток заболевания пациенту также проводилась ранняя реабилитация.

К концу острого периода инсульта (21-е сутки заболевания) состояние больного улучшилось: двигательные нарушения в левой руке и ноге уменьшились до легкой степени пареза, полностью регрессировали глазодвигательные и чувствительные нарушения. Пациент ходит в пределах помещения, полностью себя обслуживает. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS – 4 балла. Оценка по модифицированной шкале Рэнкина – 1 балл.

При проведении МРТ (рис. 7) головного мозга на 21-е сутки заболевания были получены признаки сформировавшегося инфаркта в теменной и затылочной долях правого полушария большого мозга. Также определялись (в режимах T2*-ВИ и T1-ВИ) МР-признаки незначительного геморрагического пропитывания области инфаркта, что может рассматриваться как результат состоявшейся канализации окклюзированного сосуда, кровоснабжающего указанные области мозга, и не является осложнением реперфузионной терапии.

По данным КТ-перфузии (рис. 8) выявлялись "островки" гипоперфузии в правом полушарии большого мозга (на рисунке выполнены зеленым цветом). При этом зоны отсутствия перфузии (на рисунке выполнены красным цветом) оказались минимальными.

При ТКДС выявлено полное восстановление кровотока по правой СМА, что нашло подтверждение при проведении КТ-ангиографии (рис. 4 б), продемонстрировавшей полную реканализацию правой СМА.

Пациент Ж., 60 лет. Из анамнеза известно, что в течение нескольких лет периодически отмечались "перебои" в работе сердца. При ЭКГ было зарегистрировано нарушение ритма сердца. Лекарственная терапия не проводилась, поскольку пациент считал себя здоровым. Заболел остро, 16.02.2008 г., около 18.40, когда внезапно возникли слабость и онемение в левых руке и ноге. Службой скорой медицинской помощи в тот же день в 21.00 (спустя 2 часа 20 минут после развития неврологической симптоматики) с подозрением на острое НМК был доставлен в Научный центр неврологии РАМН.

При поступлении (осмотр в приемном отделении): состояние тяжелое. Температура тела 36,7°С. Конституция гиперстеническая. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Пульс 108 ударов в минуту, ритм неправильный; АД 160/90 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, аритмичные, частота сердечных сокращений 140 ударов в 1 мин (дефицит пульса 32 удара в мин). Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Тазовых нарушений нет.

Неврологический статус. Пациент в сознании, менингеальных симптомов нет. Насильственный поворот головы и

глаз вправо. Глазные щели D>S. Зрачки равные, фотореакции живые. Создается впечатление о левосторонней гомонимной гемианопсии. Резко снижена болевая чувствительность на левой половине лица. Умеренный парез нижней мимической мускулатуры слева. Парез мягкого неба слева. Дисфагия при глотании твердой пищи; дизартрия; девиа-

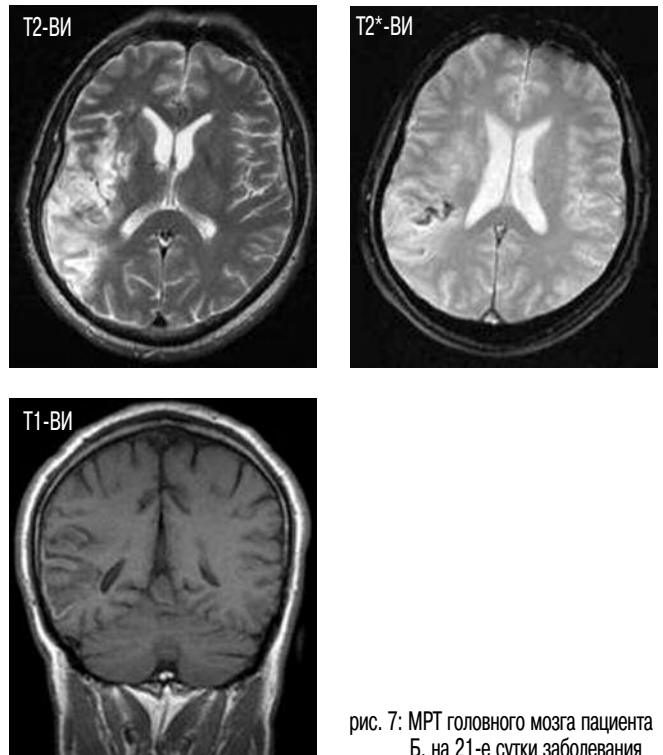


рис. 7: МРТ головного мозга пациента Б. на 21-е сутки заболевания

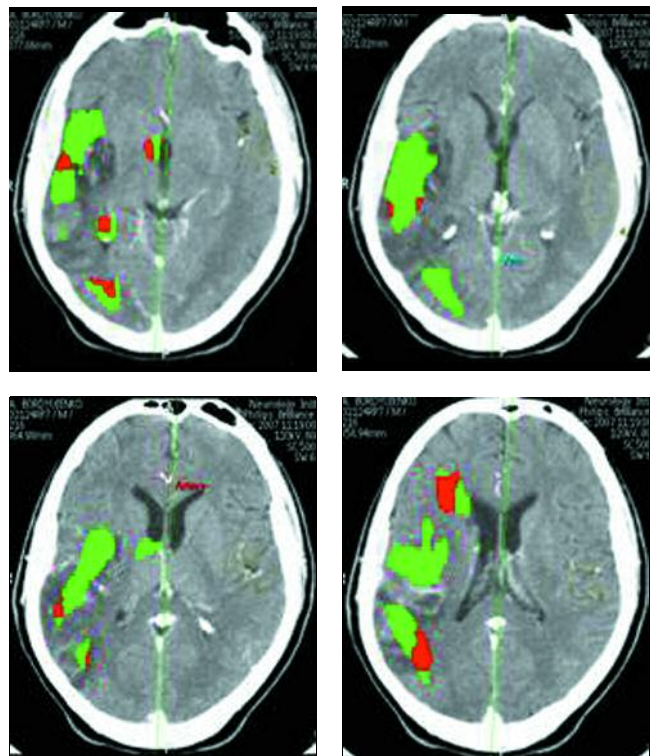


рис. 8: КТ-перфузия головного мозга пациента Б. на 21-е сутки заболевания

ция языка влево. Левосторонняя гемиплегия с низким мышечным тонусом. Сухожильные рефлексy D<S, низкие. Рефлекс Бабинского слева. Координаторные пробы не оценивались из-за тяжести состояния. Левосторонняя гемиянестезия. Создается впечатление об игнорировании пациентом левой половины пространства. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS – 18 баллов. Оценка по модифицированной шкале Рэнкина – 4 балла.

При проведении МРТ головного мозга в правом полушарии большого мозга в височной и теменной долях выявляется очаг слабо повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме ДВ-МРТ и низких значений интенсивности на карте измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) без признаков объемного воздействия (рис. 9). Полученные МР-данные характерны для острейшего периода ишемического инсульта.

При КТ головного мозга (рис. 10) признаков внутримозгового кровоизлияния и инфаркта выявлено не было. При проведении КТ-ангиографии (рис. 11 а) определялось отсутствие кровотока в правой СМА дистальнее сегмента М1, что свидетельствовало об окклюзии артерии в этом сегменте.

При ЭКГ была зарегистрирована фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков 140 ударов в мин.

Учитывая острое развитие очаговой неврологической симптоматики, отсутствие указаний в анамнезе на инфекцию и черепно-мозговую травму, данные нейровизуализации (верифицированный очаг ишемического повреждения в правом полушарии головного мозга по данным ДВ-МРТ при отсутствии признаков инфаркта и внутримозгового кровоизлияния по данным КТ головного мозга), сроки инсульта (спустя 2 часа 51 мин от момента развития неврологической симптоматики), а также отсутствие противопоказаний к проведению тромболитической терапии, 16.02.2008 г. в 21.31 пациенту проведен **системный тромболизис** препаратом rt-PA (актилизе) из расчета 0,9 мг/кг. 10% дозы препарата введено внутривенно струйно, оставшиеся 90% – внутривенно капельно в течение 1 часа.

После введения тромболитика пациенту была выполнена КТ-ангиография интракраниальных артерий (рис. 11 б), выявившая полное восстановление кровотока по правой СМА.

В течение последующих суток пациент находился в блоке интенсивной терапии. Пациенту проводилось внутривенное капельное введение дигоксина.

Спустя 24 часа после проведенного внутривенного введения rt-PA пациенту была сделана КТ головного мозга (рис. 12). Как видно на томограммах, в правом полушарии большого мозга в теменной и височной долях выявляется очаг с неровными нечеткими контурами гетерогенной плотности с признаками объемного воздействия (срединные структуры смещены справа налево, поджаты правый боковой и третий желудочки, слабо визуализируется подпаутинное пространство). Таким образом, полученные КТ-данные могут соответствовать острому инфаркту с геморрагической трансформацией в правом полушарии большого мозга.

На вторые сутки заболевания отмечена положительная динамика в состоянии пациента: регрессировал насильственный поворот головы и глаз вправо, появились движе-

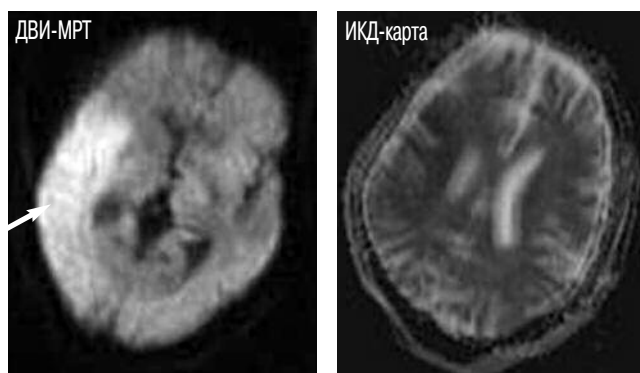


рис. 9: МРТ головного мозга пациента Ж. спустя 2 часа 32 мин от момента развития неврологической симптоматики. Стрелкой указан очаг острой ишемии

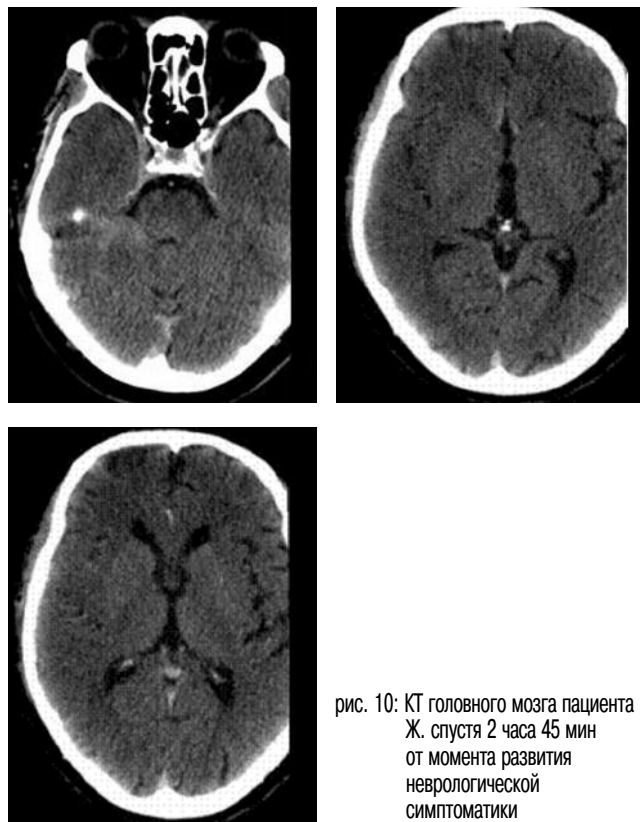


рис. 10: КТ головного мозга пациента Ж. спустя 2 часа 45 мин от момента развития неврологической симптоматики

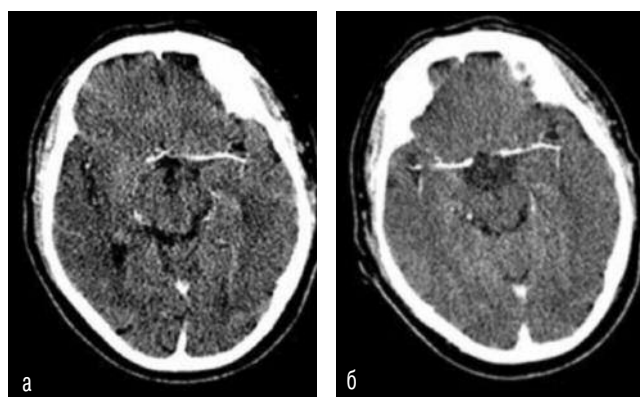


рис. 11: КТ-ангиография интракраниальных артерий большого мозга пациента Ж. а – спустя 2 часа 50 мин после развития неврологической симптоматики; б – спустя 3 часа 56 мин от развития неврологической симптоматики

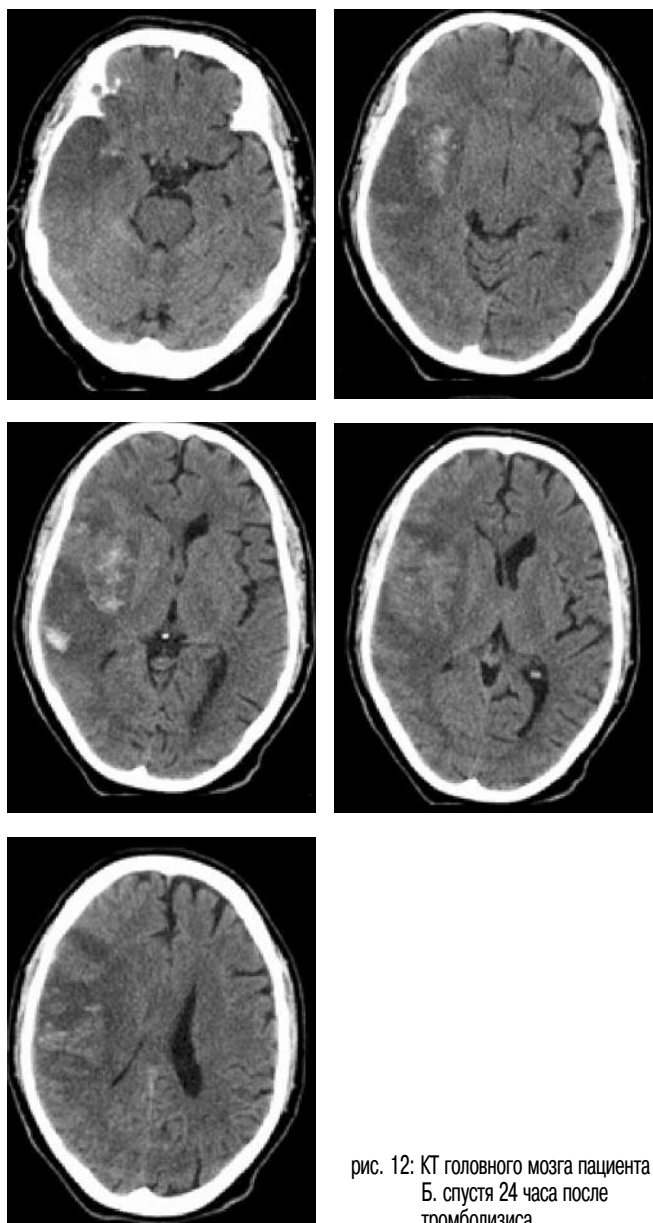


рис. 12: КТ головного мозга пациента Б. спустя 24 часа после тромболизиса

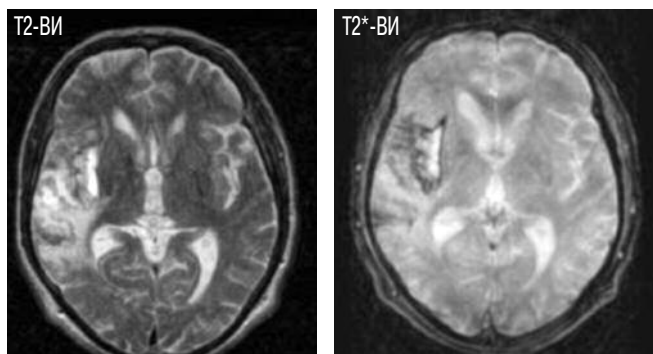


рис. 13: МРТ головного мозга пациента Ж. на 21-е сутки заболевания

ния в тазобедренном и коленном суставах левой ноги, в локтевом суставе левой руки, уменьшилось расстройство болевой чувствительности в левой половине тела. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS — 14 баллов.

Проведенное инструментально-лабораторное обследование позволило уточнить патогенетический подтип развития острого ишемического НМК у данного пациента и отнести его к кардиоэмболическому ИИ. Спустя 24 часа после проведения тромболизиса пациенту начата стандартная терапия, включающая в себя назначение прямых антикоагулянтов (фрагмин) в профилактической дозировке, с последующим переходом на непрямые антикоагулянты (варфарин) с поддержанием показателя МНО на уровне 2,0–3,0, а также дополнительным назначением дигоксина 0,25 мг в сутки, волювена внутривенно капельно. С первых суток заболевания пациенту одновременно проводилась ранняя реабилитация.

К концу острого периода инсульта (21-е сутки заболевания) состояние больного улучшилось: двигательные нарушения в левой руке снижались до умеренных, в ноге — до легкой степени пареза, полностью регрессировали глазодвигательные нарушения, снижались расстройства чувствительности. Пациент ходит в пределах помещения с палочкой, в постоянной посторонней помощи не нуждается. Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS — 7 баллов. Оценка по модифицированной шкале Рэнкина — 2 балла.

При проведении МРТ головного мозга (рис. 13) на 21-е сутки заболевания были получены признаки сформировавшегося инфаркта в височной, теменной и затылочной долях правого полушария большого мозга. Также (в режиме T2*-ВИ) определялись МР-признаки геморрагического пропитывания области инфаркта, что отражает состоявшуюся канализацию окклюзированного сосуда.

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют высокую эффективность тромболитической терапии в остром периоде ишемического инсульта при условии абсолютного соблюдения показаний и противопоказаний для данного вида лечения. В первую очередь — это проведение тромболизиса в течение так называемого "окна терапевтических возможностей", а также использование адекватного диагностического алгоритма применения инструментальных методов исследования: МРТ в режиме ДВИ для визуализации острого ишемического повреждения мозга, КТ для исключения внутримозгового кровоизлияния, КТ-перфузия для подтверждения зоны гипоперфузии, КТ/МРТ-ангиография для верификации окклюзии приводящей артерии. Важен также тщательный мониторинг неврологического статуса и витальных функций (прежде всего уровня АД) в первые сутки инсульта и, наконец, основанное на данных доказательной медицины ведение пациента в течение острого периода.

Только детальное, скрупулезное соблюдение всех перечисленных условий является залогом успешного применения данного метода лечения, который сегодня продолжает оставаться в центре серьезных дискуссий [4, 6, 9, 14, 15].

Тромболитики последнего поколения (rt-PA) обладают меньшим системным тромболитическим и антикоагулянт-

ным эффектом [15], действуют преимущественно на свежий тромб и не инактивируют факторы свертывания крови V и VII, что существенно снижает риск генерализованной гипокоагуляции и геморрагии. Обычно, как это осуществлялось и в представленных в данной статье случаях, rt-PA назначается внутривенно в суммарной дозе 0,9 мг/кг веса тела (максимальная доза 90 мг): 10% препарата вводится внутривенно струйно в течение 1 мин, а оставшаяся доза — в течение последующих 60 мин внутривенно капельно. Профилактика ретромбоза достигается назначением спустя 24 часа после тромболитического антиагрегантов, а также при кардиоэмболических ИИ — прямых антикоагулянтов (с дальнейшим переходом на не прямые) [15]. Указанные требования ограничивают использование тромболитиков пределами учреждений, обладающих необходимым медицинским оборудованием и опытом их применения, и выдвигают проблему неотложной госпитализации больно-

го в специализированные ангионеврологические центры, обладающими возможностями ранней диагностики инсульта.

Таким образом, использование современных исследовательских и диагностических технологий (новейших высокоинформативных режимов нейровизуализации, неинвазивных методов оценки интра- и экстракраниальных сосудов мозга, новых подходов к оценке функционального резерва мозга) позволяет определить максимальную продолжительность периода возможного использования современного и высокоэффективного метода восстановления церебральной перфузии — тромболитической реперфузии. Очевидно, что дальнейшее развитие тромболитического ангионеврологии будет определяться возможностями реализации и внедрения данных высокотехнологичных инструментальных подходов в практическое здравоохранение.

Список литературы

1. Суслина З.А., Танашиян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М.: Мед. книга, 2005.
2. Adams H., del Zoppo G., Alberts M. et al. Guidelines for the management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1655–1711.
3. Barber P.A., Darby D.G., Desmond P.M. et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998; 51: 418–426.
4. Clark W.M. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 2019–2026.
5. Fagan S.C., Morgenstern L.B., Petitta A. et al. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. NINDS rt-PA Stroke Study Group. *Neurology* 1998; 50: 883–890.
6. Hacke W., Donnan G., Fieschi C. et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768–774.
7. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017–1025.
8. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352 (9136): 1245–1251.
9. Otsuka Y., Fukuyama H. CT criteria for thrombolysis in acute ischemic stroke. *Nippon Rinsho* 2006; 64 (Suppl. 7): 336–340.
10. Schellinger P.D., Jansen O., Fiebach J.B. Monitoring intravenous recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis for acute ischemic stroke with diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2000; 31: 1318–1328.
11. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1581–1587.
12. Tomalla G., Sobesky J., Kohrmann M. et al. Two tales: hemorrhagic transformation but not parenchymal hemorrhage after thrombolysis is related to severity and duration of ischemia: MRI study of acute stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator within 6 hours. *Stroke* 2007; 38: 313–318.
13. Wahlgren N., Ahmad N., Davalos A. et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SIST-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 275–282.
14. Wardlaw C., Wardlaw J. Therapeutic thrombolysis for acute ischaemic stroke. *BMJ* 2003; 326: 233–234.
15. Wardlaw J.M., Zoppo G., Yamaguchi T. et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD 000213.

Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke

M.A. Domashenko, M.Yu. Maksimova, B.A. Kistenev, M.A. Loskutnikov,

R.N. Kononov, V.V. Bryukhov, M.V. Krotchenkova, Z.A. Suslina

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: ischemic stroke, thrombolysis, neuroimaging.

Strategic trend in the treatment of acute stroke resulted from thrombolysis or embolization of intracerebral arteries is reperfusion of the blood flow in the ischemic area — thrombolysis. The modern methods of neuroimaging (CT and MR angiography, diffusion- and perfusion-weighted MRI, CT perfusion) play an important role in the thrombolysis decision-making, as they allow to visualize the occlusion of the artery causing acute stroke, recanalization of the artery due to thrombolytic therapy,

as well as the dynamics of the blood flow and metabolism in the respective brain regions. The presented clinical examples demonstrate the high efficacy of the thrombolytic treatment in acute ischemic stroke under the condition of absolute compliance with the inclusion and exclusion criteria to this therapy. The treatment of patients with acute stroke should be guided by the principles of evidence-based medicine and rely on adequate diagnostic algorithm of neuroimaging methods.

Гипергомоцистеинемия при болезни Паркинсона — новый вариант осложнений проводимой терапии или специфический биохимический маркер заболевания?

И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, О.С. Сологуб, В.И. Могильная, В.М. Шмелева, А.А. Сахаровская

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Гомоцистеин является аминокислотой с эксайтотоксическим эффектом в отношении нервной системы, и ее повышенный уровень представляет собой фактор риска развития сосудистых заболеваний мозга и деменции. С целью уточнения патогенетической роли гипергомоцистеинемии при болезни Паркинсона (БП) нами были обследованы 102 пациента и 50 человек контрольной группы, у которых проводился анализ двигательной и когнитивной сфер во взаимосвязи с уровнем общего гомоцистеина в плазме крови. Среди обследованных пациентов деменция была выявлена у 58 человек. Среднее значение гомоцистеинемии в этой группе достоверно отличалось от такового у пациентов с БП, не осложненной деменцией ($23,5 \pm 6,7$ мкмоль/л и $12,9 \pm 2,8$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$). Многофакторный регрессионный анализ показал сильную положительную связь между уровнем гомоцистеина и продолжительностью заболевания ($r = 0,63$, $p < 0,001$), а также длительностью приема препаратов леводопы ($r = 0,71$, $p < 0,001$). Выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между гипергомоцистеинемией и показателями нейропсихологического тестирования — по шкалам MMSE ($r = -0,64$, $p < 0,001$), FAB ($r = -0,59$, $p < 0,001$) и тесту рисования часов ($r = -0,35$, $p < 0,001$). Вместе с тем не получено корреляционной связи между суточной дозой леводопы и содержанием гомоцистеина в плазме крови. Проведенное исследование показало, что гипергомоцистеинемия может вносить вклад в формирование когнитивных нарушений при БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, деменция, гомоцистеин.

В 1817 году Джеймс Паркинсон описал заболевание, которому в дальнейшем присвоили его имя. При этом он указывал, что чувства и интеллект у пациентов не страдают. Сложно себе представить, что Дж. Паркинсон был настолько неблагодарным и невнимательным клиницистом, чтобы не увидеть эти симптомы болезни. По-видимому, для такого заключения имелись другие причины. Во-первых, продолжительность жизни пациентов и, соответственно, болезни была не столь большой, как в настоящее время. Во-вторых, ряд лекарственных препаратов (холинолитики), которые стали широко применяться для лечения заболевания значительно позже, как оказалось, негативно влияют на когнитивные функции [1]. Имеются данные и о негативном влиянии на Н-холинорецепторы некоторых агонистов дофаминовых рецепторов [14]. В-третьих, патоморфологические и нейровизуализационные исследования показали закономерное вовлечение в нейродегенеративный процесс кортико-лимбических структур мозга на поздних стадиях заболевания.

В настоящее время трудно переоценить значение внедрения леводопы в терапию болезни Паркинсона (БП) для снижения инвалидности пациентов. Без лечения леводопой 60% больных через 10 лет становятся инвалидами, тогда как на фоне терапии процент таких больных составляет около 20%. Через 11–15 лет это соотношение становится 80% к 40% в пользу принимающих препараты леводопы.

Вместе с тем на фоне длительной леводопатерапии обозначился целый ряд проблем, которые по своему влиянию на качество жизни пациента и его повседневную активность могут порой выходить на первое место по сравнению даже с двигательными нарушениями. Они включают депрессию, когнитивные и психотические расстройства, нарушения сна и др. [1, 4, 5].

Механизмы формирования когнитивных расстройств и деменции при БП остаются не до конца ясными. Полагают, что комбинация патологии обмена альфа-синуклеина в пресинаптических терминалах, формирование в кортико-лимбических отделах мозга телец Леви и альцгеймеровские изменения могут лежать в основе нейродегенеративного процесса, приводящего к деменции [3, 6, 12]. Тесные взаимоотношения сосудистых и нейродегенеративных изменений мозга достаточно убедительно были продемонстрированы в последних патоморфологических и нейровизуализационных исследованиях при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Влияние сопутствующей сосудистой патологии при болезни Паркинсона также может иметь значение для прогрессирования нейродегенеративного процесса [6, 9, 16]. Поиск механизмов, объединяющих нейродегенеративный и сосудистый процессы, поможет открыть новые пути в терапии этих заболеваний.

В связи с вышесказанным особый интерес в последние годы вызывает аминокислота гомоцистеин, которая явля-

ется продуктом деметилирования метионина. Гомоцистеин обладает эксайтотоксичностью, и его повышенный уровень представляет фактор риска развития сосудистых заболеваний и деменции [2]. Избыточность гомоцистеина вызывает тоническую стимуляцию NMDA-глутаматных рецепторов головного мозга и приводит к запуску глутамат-кальциевого каскада: оксидативному стрессу, митохондриальной дисфункции, эксайтотоксичности и дефициту нейротрофических факторов [4]. Установлено, что повышенный уровень гомоцистеина положительно коррелирует со степенью кортикальной церебральной атрофии, выраженностью атрофических изменений в гиппокампе [8] и количеством гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга [9, 18]. Исследования продемонстрировали снижение показателей нейропсихологических шкал, оценивающих уровень когнитивных функций у пожилых людей без деменции, по мере увеличения уровня гомоцистеина в плазме крови [17].

Гипергомоцистеинемия нередко обнаруживается и у пациентов с БП [15, 16]. При этом есть данные, что терапия препаратами леводопы приводит к дальнейшему повышению уровня гомоцистеина за счет метилирования леводопы и дофамина через фермент катехол-О-метилтрансферазу (КОМТ), который катализирует процесс превращения S-аденозилметионина в S-аденозилгомоцистеин [16]. В экспериментальных исследованиях установлено токсическое влияние гомоцистеина не только на нейроны, но и на эндотелий сосудов головного мозга, что существенно повышает риск развития церебральных перфузионных расстройств [17].

Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют четкие представления о патогенетическом значении гипергомоцистеинемии для прогрессирования двигательных и когнитивных нарушений при БП. Ряд данных о влиянии повышенного уровня гомоцистеина на когнитивные и эмоциональные расстройства носят противоречивый характер, связанный с методологическими ошибками в проведенных исследованиях (отсутствие учета стадии заболевания, длительности приема препаратов леводопы, их дозы, степени выраженности когнитивных нарушений, а также отсутствие комплексного подхода к оценке состояния когнитивных функций у обследованных больных) [15, 16]. Весьма немаловажным является изучение влияния на уровень гомоцистеина целого ряда этнических, генетических факторов, особенностей питания и т.д. В России такие исследования до сих пор не проводились.

Характеристика больных и методов исследования

В исследование вошли 102 человека, соответствующие диагнозу БП по стандартным критериям Британского банка мозга. Не включались пациенты с острой или хронической почечной и печеночной недостаточностью. Контрольная группа состояла из 50 человек, не имевших признаков нейродегенеративного заболевания, выраженного сосудистого поражения мозга, психических расстройств и эндокринной патологии, достоверно не отличавшихся по полу и возрасту от включенных в основную группу пациентов.

Состояние больных оценивалось по следующим шкалам:

– двигательные нарушения – по шкале Хен–Яра и унифицированной рейтинговой шкале оценки БП (UPDRS);

– когнитивные нарушения – по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), батарее лобной дисфункции (FAB), тесту рисования часов. Синдромальная диагностика деменции проводилась в соответствии с критериями МКБ-10.

Уровень общего гомоцистеина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Согласно нашим данным, полученным в контрольной группе, нормальными показателями уровня гомоцистеина были следующие значения: в возрасте 30–59 лет у мужчин – 6,3–11,2 ммоль/л, у женщин – 4,5–7,9 ммоль/л; в возрасте старше 60 лет у мужчин и у женщин – 5,8–13,5 ммоль/л. Более полная информация об обследованных пациентах представлена в табл. 1.

таблица 1: Клинико-демографические и биохимические показатели обследованных лиц

	БП без деменции (n=44)	БП с деменцией (n=58)	Контрольная группа (n=50)
Возраст (годы)	65,3±10,8 (47–79)	71,4±4,9 (60–79)	–
Длительность болезни (годы)	2,5±1,3	7,8±3,7	–
Стадия по Хен–Яру	2,4±0,5	2,9±0,8	–
Количество больных, получающих леводопу	27 (61,3%)	58 (100%)	–
Доза леводопы (мг/сут)	257,2±267,1	644,7±267,9	–
Двигательные нарушения по шкале UPDRS, часть III (баллы)	26,8±5,7	41,9±8,3*	–
Психические нарушения: – по шкале MMSE (баллы) – по шкале FAB (баллы) – по тесту рисования часов (баллы)	29,1±0,9 16,8±1,3 9,1±1,6	23,4±3,5* 11,8±3,1* 5,9±2,5*	29,2±0,8 16,9±1,2 9,2±1,3
Уровень гомоцистеина (мкмоль/л)	12,9±3,3	23,5±12,7*	10,2±3,1

* p < 0,05.

Для исключения сосудистых, опухолевых и других поражений головного мозга больным выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) на установке Magnetom Vision фирмы Siemens с напряженностью магнитного поля 1,5 Т в режимах T1 и T2.

Статистический анализ полученных данных проводился в программе Statistica (версия 6,0) с использованием непараметрических критериев (критерий Манна–Уитни, критерий согласия χ^2). С целью изучения влияния различных факторов на исследуемую величину (между рядом клинических, нейропсихологических, лабораторных и демографических показателей пациентов) применяли методы множественного регрессионного и дисперсионного анализа.

таблица 2: Клинические показатели обследованных больных при разном уровне гомоцистеина в плазме крови

	Уровень гомоцистеина <13,5 мкмоль/л (n=30)	Уровень гомоцистеина 13,5–20,0 мкмоль/л (n=48)	Уровень гомоцистеина >20,0 мкмоль/л (n=24)
Возраст (годы)	63,4±10,7 (47–76)	72,6±3,6 (67–79)	71,8±5,7 (62–79)
Длительность болезни (годы)	3,0±2,6	5,9±3,4	9,4±4,1*
Стадия по Хен–Яру	2,2±0,6	2,6±0,6	3,2±0,9*
Количество больных, получающих леводопу	18	48	24
Доза леводопы (мг/сут)	330,0±324,9	562,5±243,	775,0±247,6
Двигательные нарушения по шкале UPDRS, часть III (баллы)	21,3±4,5	36,8±3,7	58,4±6,3*
Шкала MMSE (баллы)	27,6±3,8	27,2±2,0	22,5±3,9*
Шкала FAB (баллы)	15,3±3,6	14,6±2,2	11,4±3,3*
Тест рисования часов (баллы)	7,9±3,1	7,5±1,8	6,1±2,6*
Число больных с деменцией	6	28*	24*

* p < 0,05 (достоверность различий по сравнению с группой больных с нормальным уровнем гомоцистеина).

Результаты

Взаимосвязь уровня гомоцистеина и ряда ключевых клинических показателей в обследованной группе больных представлена в табл. 2.

Повышенный уровень гомоцистеина выявлен у 69 пациентов с БП, в т. ч. среди больных без деменции — у 15 человек и при наличии деменции — у 54. Средние значения гомоцистеинемии у пациентов, получавших препараты леводопы, и у тех, кто ее не получал, достоверно различались (соответственно $19,1 \pm 11,5$ мкмоль/л и $11,8 \pm 3,7$ мкмоль/л, $p=0,00001$). Ни у одного пациента, не принимавшего леводопу, на ранних стадиях болезни не было выявлено гипергомоцистеинемии: уровень гомоцистеина в этих случаях варьировал от 6,4 мкмоль/л до 10,1 мкмоль/л. Полученные данные указывают на большую вероятность приобретенного характера данного дисметаболического расстройства, чем на его причинную роль в развитии самой БП.

В нашем исследовании среди больных на поздних стадиях заболевания не было тех, кто бы не принимал препараты леводопы. Определить в этой группе уровень гомоцистеина как функцию "естественного течения" болезни, т. е. при отмене леводопы, не представлялось возможным в силу высокого риска развития акинетического криза или тяжелой декомпенсации состояния. Отметим, что у некоторых больных, принимавших препараты леводопы, уровень гомоцистеина был в пределах возрастной нормы. Не получено также корреляционной связи между суточной дозой леводопы и содержанием гомоцистеина в плазме крови, что по-видимому, отражает нелинейный и недозозависимый эффект препаратов на поздних стадиях болезни.

Среди обследованных пациентов деменция была выявлена у 58 человек. Средний показатель гомоцистеинемии в этой группе достоверно отличался от полученного уровня гомоцистеина у больных БП без деменции (соответственно $23,5 \pm 6,7$ мкмоль/л и $12,9 \pm 2,8$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Самый высокий уровень гомоцистеина ($55,9$ мкмоль/л) был выявлен у пациента с длительностью болезни около 16 лет; суточная доза леводопы у него составляла 500 мг. У пациента отмечались частые зрительные галлюцинации, умеренно выраженная деменция (сумма баллов по шкалам: MMSE — 17 баллов, FAB — 7 баллов, тест рисования часов — 3 балла). Следует заметить, что у него наблюдалось отчетливое улучшение когнитивных функций и регресс психотических симптомов на фоне дополнительного назначения к проводимой терапии ингибитора холинэстеразы и витаминов группы В.

Нами проанализирована взаимосвязь между продолжительностью болезни, длительностью приема препаратов леводопы и уровнем гомоцистеина. Обращает на себя внимание, что у пациентов со стажем болезни более 10 лет гипергомоцистеинемия встречалась в 100% случаев (рис. 1). Установлено также, что уровень гомоцистеина в плазме крови прямо пропорционален стадии заболевания по шкале Хен–Яра (рис. 2).

Многофакторный регрессионный анализ показал сильную положительную связь между продолжительностью заболевания, длительностью приема препаратов леводопы и

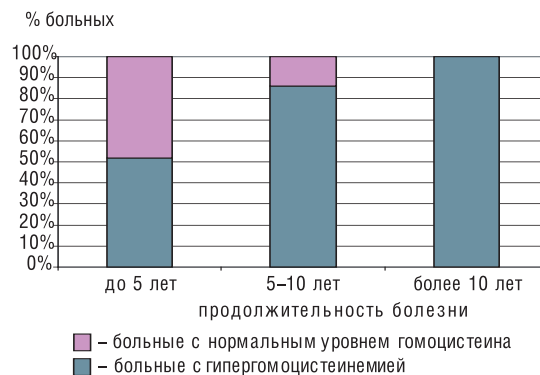
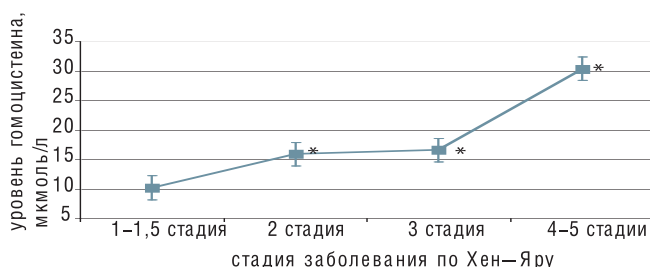


рис. 1: Соотношение больных с различным уровнем гомоцистеина в плазме крови в зависимости от продолжительности болезни

рис. 2: Уровень гомоцистеина на разных стадиях болезни Паркинсона
*p<0,001 (по сравнению с ранней стадией болезни)

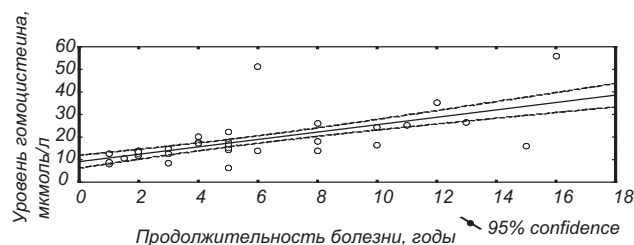


рис. 3: Корреляционная связь между продолжительностью заболевания и уровнем гомоцистеина в плазме крови

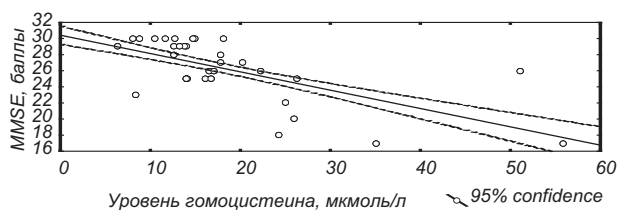


рис. 4: Корреляционная связь между уровнем гомоцистеина в плазме крови и показателями нейропсихологического тестирования по шкале MMSE

уровнем гомоцистеинемии ($r=0,63$, $p<0,001$) (рис. 3). Одновременно с этим выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между гипергомоцистеинемией и показателями нейропсихологического тестирования: по шкале MMSE — $r=-0,64$, $p<0,001$ (рис. 4), по шкале FAB — $r=-0,59$, $p<0,001$, по тесту рисования часов — $r=-0,35$, $p<0,001$.

Обсуждение

Полученные нами результаты ставят вопрос о своевременной коррекции гипергомоцистеинемии у пациентов на развернутых стадиях БП с целью замедления прогрессирования болезни. Вместе с тем в литературе высказывается мнение, что терапия фолиевой кислотой, витаминами B6 и B12, снижая уровень гомоцистеина, не может обеспечить значимое восстановление когнитивных функций при развернутых стадиях деменции [13]. Это можно объяснить тем, что основная часть нейронов уже подверглась дегенерации и их функции утрачены. Кроме того, безусловно, существуют и другие механизмы развития нейродегенеративного процесса и формирования когнитивного дефекта при БП. Тем не менее, с учетом имеющихся данных о связи гипергомоцистеинемии и риска сосудистой и дегенеративной патологии мозга, мы полагаем, что снижение повышенного уровня гомоцистеина является патогенетически обоснованным и необходимым компонентом терапии БП.

Показано повышение эффективности терапии БП ингибиторами холинэстеразы в комбинации с фолиевой кислотой, что сопровождается положительной динамикой биохимических показателей крови. Так, процент "респондеров" в группе больных, получавших вместе с ингибитором холинэстеразы фолиевую кислоту, составил 70%, в то время как в группе, получавшей плацебо — 39% [7]. По всей видимости, диагностика гипергомоцистеинемии должна проводиться на самых ранних сроках с последующей своевременной коррекцией этого патогенетически значимого биохимического нарушения. Одним из направлений такой коррекции и профилактики может стать использование ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) —

энтакапона и толкапона — уже с момента назначения препаратов леводопы. Известно, что на поздних стадиях БП дополнительным источником повышенного уровня гомоцистеина становятся глиальные клетки (астроциты), что определяет необходимость использовать ингибитор КОМТ с центральным механизмом действия, хорошо проникающий через гематоэнцефалический барьер, например, толкапон [11]. При недостаточном контроле над уровнем гомоцистеина терапия должна дополняться препаратами фолиевой кислоты и витаминов группы В.

Концентрация гомоцистеина в ликворе хорошо коррелирует с уровнем данной аминокислоты в крови. При этом в крови концентрация гомоцистеина в 50–200 выше, чем в ликворе. Повышенный уровень гомоцистеина рассматривается в настоящее время как фактор, запускающий процессы нейродегенерации и сосудистого повреждения мозга. В исследовании C.Wright с соавт. было показано, что повышение уровня гомоцистеина с 8,9 мкмоль/л до 11,9 мкмоль/л сопровождается 3-кратным увеличением количества гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга [18]. Механизм нейротоксического эффекта при гипергомоцистеинемии реализуется через NMDA-подтип глутаматных рецепторов (эксайтотоксичность), оксидантный стресс и нарушение функции митохондрий. Возможно, комбинация антагонистов NMDA-рецепторов (мемантин) и метаболитных глутаматных рецепторов позволит более эффективно нейтрализовать патологические эффекты гомоцистеина, и такие экспериментальные исследования уже имеются [19].

Как уже указывалось, снижение уровня гомоцистеина у пожилых здоровых лиц в двойном слепом рандомизированном 2-летнем исследовании не привело к улучшению когнитивных функций по сравнению с группой плацебо [13]. Вместе с тем до сих пор нет ясности, является ли достаточным срок 2 года для оценки положительного эффекта снижения уровня гомоцистеина. Более того, в упомянутом исследовании не изучалось влияние витаминотерапии на риск развития деменции, а исходные показатели когнитивных функций по нейропсихологическим тестам были высокими. Возможно, этим объясняется получение отрицательного результата в работе J. MacMahon [13]. В другом 3-летнем двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, связанном с изучением влияния длительного приема фолиевой кислоты на когнитивные функции у пожилых людей с умеренными когнитивными нарушениями, было показано достоверное улучшение показателей памяти, скорости сенсомоторных реакций и темпа мыслительных процессов на фоне проводимой терапии: в результате лечения уровень гомоцистеина снизился на 26% по сравнению с исходным [10]. Эти и другие последние исследования подтверждают положение том, что эффект гипергомоцистеинемии реализуется спустя годы. И, наоборот, для того чтобы добиться восстановления и стабилизации когнитивных функций вследствие гипергомоцистеинемии, необходим длительный прием больными соответствующих препаратов — корректоров метионинового цикла.

Таким образом, гипергомоцистеинемия как метаболическое осложнение БП является на сегодняшний день важнейшей клинической проблемой, решение которой требует дальнейших исследований, основанных на хорошей доказательной базе.

Список литературы

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс-информ, 1999.
2. Зорилова И.В., Сулина З.А., Иллариошкин С.Н. и др. Мутация P1173L в гене метионин-синтазы (MTR) как причина гипергомоцистеинемии при ишемическом инсульте молодого возраста. Атмосфера. Нервные болезни 2004; 4: 33–35.
3. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
4. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М.: Миклош, 2006.
5. Экстрапирамидные расстройства (ред. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С.). М.: МЕДпресс-информ, 2002.
6. Burn D.J. Parkinson's disease dementia: what's in a Lewy body? J. Neural Transm. 2006; 70 (Suppl.): 361–365.
7. Connelly P.J., Prentice N.P., Cousland G. et al. A randomised double-blind placebo-controlled trial of folic acid supplementation of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2007; 23: 1262–1263.
8. den Heijer T., Vermeer S.E., Clarke R. et al. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. Brain 2003; 126: 170–175.
9. Dufouil C., Alperovitch A., Ducros V. et al. Homocysteine, white matter hyperintensities, and cognition in healthy elderly people. Ann. Neurol. 2003; 53: 214–235.
10. Durga J., van Boxtel M.P., Schouten E.G. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. Lancet 2007; 369: 208–224.
11. Huang G., Dragan M., Freeman D. et al. Activation of catechol-O-methyltransferase in astrocytes stimulates homocysteine synthesis and export to neurons. Glia 2005; 51: 47–55.
12. Jellinger K.A. The morphological basis of mental dysfunction in Parkinson's disease. J. Neurol. Sci. 2006; 248: 167–172.
13. McMahon J.A., Green T.J., Skeaff C.M. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 2764–2772.
14. Oishi N., Hashikawa K., Yoshida H. Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease with (123) I-5IA SPECT. J. Neurol. Sci. 2007; 256: 52–60.
15. O'Suilleabhain P.E., Sung V., Hernandez C. et al. Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations. Arch. Neurol. 2004; 61: 865–868.
16. Rogers J.D., Sanchez-Saffon A., Froh A.B. et al. Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease. Arch. Neurol. 2003; 60: 59–64.
17. Sachdev P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. J. Neurol. Sci. 2004; 226: 25–29.
18. Wright C.B., Paik M.C., Brown T.R. et al. Total homocysteine is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study. Stroke 2005; 36: 1207–1211.
19. Zieminska E., Lazarewicz J.W. Excitotoxic neuronal injury in chronic homocysteine neurotoxicity studied in vitro: the role of NMDA and group I metabotropic glutamate receptors. Acta Neurobiol. Exp. (Wars.) 2006; 66: 301–309.

Hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease — new variant of complications of ongoing therapy or specific biochemical marker of the disease?

I.V. Litvinenko, M.M. Odinak, O.S. Sologub, V.I. Mogilnaya, V.M. Schmeleva, A.A. Saharovskaya

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg

Key words: Parkinson's disease, dementia, homocysteine.

Homocysteine is an amino acid with excitotoxic effect on the nervous system, and its elevated level is an independent risk factor for cerebrovascular disease and dementia. In order to evaluate pathogenic role of hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease (PD) we examined 102 patients and 50 control subjects by analyzing motor and cognitive functions in their relationships with the total plasma level of homocysteine. Among the examined patients, dementia was diagnosed in 58 persons. Mean homocysteine level in the demented PD patients significantly differed from that in PD patients without dementia (23.5 ± 6.7 $\mu\text{mol/l}$ vs. 12.9 ± 2.8 $\mu\text{mol/l}$, respectively, $p < 0.05$). Multivariate

regression analysis showed strong positive correlation between homocysteine level and duration of the disease ($r = 0.63$, $p < 0.001$) and of levodopa therapy ($r = 0.71$, $p < 0.001$). We found strong inverse correlation between hyperhomocysteinemia and neuropsychological scores by MMSE ($r = -0.64$, $p < 0.001$), FAB ($r = -0.59$, $p < 0.001$) and clock drawing test ($r = -0.35$, $p < 0.001$). At the same time, no correlation was found between daily L-dopa dose and plasma homocysteine level. Our study showed that hyperhomocysteinemia may contribute to the formation of cognitive decline in PD.

Клинико-эпидемиологическое исследование инсульта в городе Якутске

Н.Н. Третьякова¹, Ю.Я. Варакин², З.М. Кузьмина¹, Н.Г. Чупрова¹, М.П. Гоголев³

¹ Республиканская больница № 2 и Центр экстренной медицинской помощи, Якутск

² Научный центр неврологии РАМН, Москва

³ Медицинский институт Якутского государственного университета им. М.К. Амосова, Якутск

Исследование эпидемиологических характеристик инсульта в г. Якутске выполнялось в рамках популяционного регистра (2002–2004 гг). Верифицировано 1495 больных острым инсультом. Из них госпитализировано 81,5%, КТ/МРТ выполнена у 73,2%. Столь высокая частота проведения КТ/МРТ-исследования явилась отличительной чертой данного регистра; это позволило надежно верифицировать диагноз инсульта, определить его характер и патогенетический подтип. Показано, что использование методов нейровизуализации в диагностике характера инсульта приводит к увеличению доли больных с геморрагическим инсультом (ГИ) в два раза – 38% против 18% исходной частоты случаев ГИ (т.е. первоначально диагностированных только по данным клиники). Обширные инфаркты мозга в популяции отмечались в 32,8% случаев и по клинической картине могли протекать как кровоизлияние в мозг. Таким образом, при клиническом определении характера инсульта в 1/3 случаев могут возникать диагностические затруднения. Лакунарные инфаркты выявлены у 16,3% больных. Показано, что такие тяжелые состояния, как кровоизлияние в ствол мозга и в мозжечок, встречаются в популяции с одинаковой частотой (5,6%); значителен процент прорыва крови в желудочки мозга (35,7%). У коренного и некоренного населения частота ГИ одинакова (соответственно 0,74 и 0,79 на 1000 жителей в год). Частота ишемического инсульта (ИИ) существенно выше у пришлого населения по сравнению с коренным (соответственно 1,96 и 1,12), что связано с меньшей выраженностью атеросклероза у якутов.

Ключевые слова: инсульт, эпидемиология, популяционный регистр, нейровизуализация, характер инсульта.

Клинико-эпидемиологические сопоставления – новое как для клиники, так и для эпидемиологии cerebrovasкулярных заболеваний (ЦВЗ) направление исследований, позволяющее получить новые данные об инсульте. Исследование можно назвать клинико-эпидемиологическим, если оно дает возможность оценить значимость различных клинических факторов и признаков с учетом их реальной представленности в популяции.

Для современных клинических исследований ЦВЗ необходимо применение высокотехнологичных методов нейровизуализации (КТ, МРТ), позволяющих не только верифицировать диагноз "инсульт", но и с высокой точностью определить его характер (ишемический, геморрагический), а также уточнить патогенетический подтип инсульта, что важно не только для проведения обоснованного лечения больных в острейшей фазе заболевания, но и для осуществления в дальнейшем адекватной профилактики повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК).

Методы нейровизуализации при проведении регистров инсульта в странах Европы широко используются с 80-х годов прошлого века [15]. В последние годы началось их применение при эпидемиологических исследованиях и в России. Клинико-эпидемиологические сопоставления становятся возможными при проведении КТ/МРТ не менее, чем у 75% больных, выявленных методом популяционного регистра инсульта. Одно из первых таких исследований проведено в Якутске при методической поддержке Научного центра неврологии РАМН [13].

Якутск привлекает внимание специалистов по эпидемиологии и профилактике болезней системы кровообращения (БСК) главным образом особенностями его популяции, а также необычностью климато-географических факторов, заключающихся в следующем:

1. Климат Якутии резко континентальный, характеризуется значительными изменениями и перепадами температурного режима.
2. В республике относительно молодой состав населения. Медиана возраста жителей города составила 30,0 лет (в РФ – 37,1 лет). Доля лиц старше 65 лет в Якутске – 5,6%, а в Российской Федерации – 13,4%.
3. Имеется ряд интересных этнических особенностей. Так, население составляют две близкие по численности этнические группы: коренные жители-якуты (североазиатская раса) – 45,5% и некоренные европеоиды (русские, украинцы, белорусы) – 54,5%.

Современные фундаментальные исследования генетических механизмов предрасположенности к развитию ишемического инсульта позволили выявить у якутов роль отдельных аллелей генов ангиотензин-превращающего фермента, аполипопротеина Е, липопротеинлипазы. Установлена связь между исходом ишемического инсульта и нейроиммунными показателями в виде снижения уровня нейротропных естественных аутоантител у больных с тяжелыми двигательными нарушениями и сосудистой деменцией [9].

Главными направлениями популяционного исследования в этом регионе являлись:

- а) сопоставительный анализ выраженности и течения атеросклеротического процесса у коренного и некоренного населения города (морфологические, ультразвуковые, биохимические исследования и др.);
- б) эпидемиологическое изучение кардио- и цереброваскулярных заболеваний и соответствующих факторов риска.

Общая методология клинико-эпидемиологических исследований

Первые этапы клинико-эпидемиологических исследований БСК в Якутске были связаны с изучением выраженности и распространенности атеросклеротического поражения сосудистой стенки у жителей города, проводившимся повторно через 25-летний период (1963–1966 гг. и 1985–1989 гг.). В 1460 секционных случаях (мужчины 20–59 лет) выполнена морфометрическая оценка атеросклероза нисходящей части грудной аорты, брюшной аорты и коронарных артерий.

Исследование 1963–1966 гг. показало, что в Якутске площадь атеросклеротического поражения сосудов в три раза больше у некоренного населения по сравнению с коренным (соответственно 25,7% и 6,8% площади интимы). Исследование, проведенное повторно через 25 лет, установило утяжеление атеросклероза. У некоренного населения площадь атеросклеротического поражения значительно увеличилась и занимала уже 34,7% интимы сосуда. У коренных жителей она также стала больше в два раза (17,7%), но по-прежнему была существенно меньше, чем в других изучаемых популяциях [7].

Анализ биохимических данных, полученных при проведении скрининга населения города, показал, что коренные жители имеют более благоприятный липидный профиль. У них выше уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и более низкий уровень проатерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) по сравнению с некоренным населением [10].

Ультразвуковые исследования установили, что у якутов атеросклероз сонных артерий выражен в меньшей степени, чем у некоренного населения. Для них характерно как бы "замедление" времени развития атеросклероза на 10 лет. Стенозирующий процесс магистральных артерий головы выявлялся в 1,8 раза чаще у мужчин. При этом у мужчин русской национальности он диагностировался в 2,7 раза чаще, чем у якутов [3, 6].

Распространенность ЦВЗ изучается в Якутии местными специалистами при методической поддержке НИИ неврологии АМН СССР (ныне – Научный центр неврологии РАМН) с конца 60-х годов прошлого века. Первое исследование осуществлено в рамках кооперативной программы Института неврологии, которая проводилась в пяти городах. В Якутске обследована случайная выборка, включавшая 1003 мужчин 50–59 лет. Цереброваскулярные заболеваниями выявлены у 67,5% прошедших скрининг и были представлены преимущественно начальными и обратимыми формами ЦВЗ [2].

Популяционный регистр инсульта проводился в Якутске в 1981 г. – к сожалению, только в течение одного года, поэтому его данные следует рассматривать как ориентировочные. Получена низкая заболеваемость первичным инсультом – 1,36 на 1000 жителей в год. Летальность составила 41,6%, госпитализировались 34% больных [8].

Современный этап регистра инсульта в Якутске методически выгодно отличается от большинства аналогичных работ в других регионах. Суть заключается в том, что степень верификации данных большинства регистров в России за последние 35 лет была недостаточной в связи с недопустимым "упрощением" методики проведения работы и низким уровнем использования методов нейровизуализации. Это не позволяло достоверно оценивать характер инсульта (ишемический или геморрагический), а также проводить анализ его патогенетических подтипов [12]. К настоящему времени выполнены лишь два регистра инсульта, при проведении которых в 75% случаев имелась возможность верификации данных методом КТ/МРТ – в городах Северске (2002–2003 гг.) [1] и Якутске (2002–2004 гг.) [13]. Именно поэтому детальный анализ результатов указанных регистров вызывает особый интерес.

Регистр инсульта в Якутске, результаты которого представляются в настоящей статье, осуществлялся в течение трех лет (2002–2004 гг.) в масштабе всего города с населением 238,4 тыс. чел. За этот период выявлено и верифицировано 1495 случаев острого инсульта. Уровень госпитализации был 81,5%. Диагноз "инсульт" и его характер верифицированы в 75,5% случаев (у 73,2% пациентов проведены КТ/МРТ и у 13,0% была выполнена аутопсия). Врачи-неврологи регистра лично обследовали большую часть больных с возможным инсультом, как находящихся в стационаре, так и получающих лечение на дому.

Результаты и обсуждение

Были получены следующие основные показатели, характеризующие инсульт в Якутске: заболеваемость составила 2,09 (все случаи заболевания), смертность – 0,64 случая на 1000 жителей в год. Заболеваемость первичным инсультом – 1,51 на 1000 жителей в год. Летальность в острой стадии составила 29,6% и к концу года – 35,3%.

Высокий уровень применения методов нейровизуализации позволил провести анализ соотношения ишемического и геморрагического инсультов среди населения города по данным клинического обследования и в случаях его дополнения КТ/МРТ-исследованием. При этом были получены неожиданные результаты, существенно расходящиеся с традиционными представлениями клиницистов о структуре инсульта.

Сопоставление данных о соотношении геморрагического и ишемического инсультов проведено в двух группах больных:

- 1) характер ОНМК определялся только по клиническим признакам;
- 2) клинические данные дополнялись результатами КТ-исследования.

В первой группе ишемический инсульт диагностирован в 82% случаев и геморрагический — в 18%. При верифицированном с помощью КТ и/или МРТ характере инсульта указанные соотношения существенно изменились. Ишемический инсульт установлен только в 62% и геморрагический — в 38% случаев. Таким образом, показано, что при клиническом анализе характера ОНМК происходит существенная недооценка частоты кровоизлияний в мозг.

Такие же данные приводят зарубежные исследователи. Так, С.Л.М. Sudlow et al. (1996) подчеркивают, что применение методов нейровизуализации изменяет соотношение геморрагического и ишемического инсультов. Это связано главным образом с увеличением выявления малых внутримозговых геморрагий, которые до исследования трактовались как ишемические поражения мозга [16].

Размеры очагового поражения мозга ишемического характера по данным КТ/МРТ оценивались в соответствии с классификацией Н.В. Верещагина (1986). Выделялись очаги, занимающие весь бассейн сонной или позвоночной артерии, располагающиеся в бассейне основных стволов этих артерий, только в бассейне отдельных ветвей и лакунарные очаги. Анализ встречаемости указанных выше размеров ишемического поражения мозга и, соответственно, тяжести инсульта показал, что при этом заболевании преобладают очаги среднего размера (50,8% случаев). В то же время значительно количество обширных и больших очагов, которые выявляются суммарно у 32,8% пациентов с инфарктом мозга. Установлена корреляция между размерами очага и тяжестью неврологических нарушений. Так, у больных с обширными и большими очаговыми поражениями мозга показатель по шкале Глазго не превышал 9–12 баллов. Наряду с нарушениями сознания отмечались выраженные очаговые неврологические нарушения. Летальность при обширных инфарктах мозга оказалась чрезвычайно высокой (60,4%), сопоставимой с летальностью при геморрагическом инсульте. По-видимому, эти больные входят в число тех, кому при отсутствии возможности проведения КТ/МРТ-исследования ставится диагноз "геморрагический инсульт". Лакунарные инфаркты составили 16,3% всех случаев инсульта среди населения. Как указывалось выше, проведение КТ и МРТ позволяет улучшить диагностику, в первую очередь, небольших кровоизлияний в мозг. Таким образом, наше клинико-эпидемиологическое исследование показало, что в 1/3 случаев ишемического инсульта у врачей могут возникнуть сложности с обоснованным определением его характера.

Представляет интерес анализ данных о больных ишемическим инсультом, у которых на КТ/МРТ спустя 12 и более часов с момента развития заболевания отсутствовали очаговые повреждения мозга. В этих случаях диагноз устанавливался в соответствии с рекомендациями ВОЗ — по наличию четкой клинической картины инсульта по данным качественной КТ/МРТ, позволяющей исключить кровоизлияние в мозг. Среди больных с ишемическим инсультом таких пациентов было 18%. По данным литературы, "КТ-негативные" полушарные ишемические инсульты характеризуются более мягким течением и благоприятным прогнозом. Проведенный нами анализ не позволил прийти к такому же заключению. Восстановление нарушенных функций у этих больных достоверно не отличалось от тех пациентов, у которых в те же сроки после инсульта выявлялись очаговые поражения мозга.

Кровоизлияние — одна из наиболее тяжелых форм сосудистой патологии мозга, при которой летальность достигает 50% и более. Анализ данных 493 случаев геморрагического инсульта показал, что летальность при кровоизлияниях в мозг прямо зависит от их объема и локализации гематомы. Кровоизлияния принято делить на супратенториальные и субтенториальные. Первые, в свою очередь, по отношению к внутренней капсуле делятся на латеральные, медиальные и смешанные. Время кровотечения из разорвавшегося внутримозгового сосуда обычно ограничивается одним часом, но может продолжаться до 12 часов [14].

Одно из наиболее частых и тяжелых осложнений интрацеребрального кровоизлияния — прорыв крови в желудочки мозга, который по данным патологоанатомического исследования наблюдается в 85% случаев кровоизлияний в мозг, а по данным КТ-диагностики — в 60%. Большинство кровоизлияний в желудочковую систему мозга выявляется при смешанной их локализации и при объеме гематомы более 30 мл. При большом объеме крови, попавшей в желудочки мозга, происходит ее частичное свертывание, что нарушает циркуляцию ликвора и может вызвать острую обструктивную гидроцефалию [14]. Подлежат срочному хирургическому лечению в первую очередь больные с кровоизлиянием в полушарие мозжечка и с острой обструктивной гидроцефалией. Кандидатами для хирургического лечения являются также больные с латеральными и лобарными кровоизлияниями.

Как известно, факторами, влияющими на выбор хирургического способа лечения больных с кровоизлиянием в мозг, являются: уровень сознания, воздействие гематомы на мозговой ствол, наличие обструктивной гидроцефалии, прорыв крови в желудочки мозга, наличие дислокации ствола мозга, выраженность внутричерепной гипертензии. Хирургическое лечение показано также при внутримозговых кровоизлияниях лобарной или латеральной локализации объемом более 40 см³.

По данным исследования в Якутске, локализация кровоизлияний в мозг была следующей:

- а) наиболее часто кровоизлияние располагалось в области подкорковых структур и глубоких отделов белого вещества полушарий головного мозга (69,6%);
- б) на долю кровоизлияний в мозжечок приходится 5,6% всех геморрагических инсультов в популяции;
- в) столько же составляют кровоизлияния в ствол мозга (5,6%);
- г) внутрижелудочковые кровоизлияния произошли в 1,2%.

Объем гематомы находился в пределах от 1,0 до 297,5 см³. Прорыв крови в желудочковую систему зависел от объема и локализации кровоизлияния и выявлен в целом в 35,7% случаев. Он чаще происходил при смешанных (55,2% больных), медиальных (46,5%) и стволовых кровоизлияниях (42,1%). Реже всего прорыв крови наблюдался при лобарных гематомах (в 23% случаев).

Таким образом, клинико-эпидемиологические исследования геморрагического инсульта позволяют получить

объективные данные о частоте геморрагического инсульта, его соотношении с ишемическим инсультом, преобладающих размерах гематом, исходах заболевания, потребности в нейрохирургическом вмешательстве для спасения жизни больных.

Нами проведен также сопоставительный анализ соотношения ишемического и геморрагического инсультов у коренного и некоренного населения Якутска. Традиционно считается, что геморрагическим инсультом чаще страдают коренные жители по сравнению с пришлыми. Проведенное клинико-компьютернотомографическое исследование показало, что частота новых случаев геморрагического инсульта у коренного и некоренного населения практически одинакова (соответственно 0,74 и 0,79 на 1000 жителей в год). В то же время заболеваемость ишемическим инсультом значительно ниже у коренной популяции (соответственно 1,12 и 1,96 на 1000 в год), что связывают с меньшей распространенностью атеросклероза среди якутов.

Можно заключить, что использование современных высокотехнологичных методов нейровизуализации для диагностики инсульта и определения его характера при проведении регистра позволяет повысить достоверность получаемых данных и способствует более качественным и адекватным клинико-эпидемиологическим сопоставлениям.

Дальнейшие клинико-эпидемиологические исследования могут иметь ряд направлений, где возможно получение более существенных результатов, чем при проведении

"чисто" клинических научных работ. Эти направления следующие:

1. Системный анализ состояния помощи больным с инсультом на всех его этапах (от острейшего до резидуального периода) в различных регионах страны и оценка ее эффективности.
2. Оценка эффективности различных направлений профилактики повторного инсульта с учетом его патогенетической гетерогенности.
3. Анализ частоты развития в популяции различных цереброваскулярных нарушений: кровоизлияний в зону инфаркта мозга, гематом, подлежащих нейрохирургическому удалению, и др.
4. Оценка потребности здравоохранения в высокотехнологичных методах лечения больных инсультом (тромболизис, стереотаксическая эвакуация гематом и др.).
5. Прогноз восстановления нарушенных функций в зависимости от размеров и локализации очагового поражения головного мозга.
6. Медико-экономический анализ проблемы инсульта.

Не вызывает сомнений, что в реализации всех указанных направлений роль грамотного клинико-эпидемиологического подхода будет оставаться чрезвычайно высокой.

Список литературы

1. Антухова О.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика инсультов в городе Северске Томской области. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005.
2. Аскритова В.Н., Петров П.А., Анисеева С.А. и др. Цереброваскулярная патология у жителей г. Якутска. В кн.: Шмидт Е.В. (ред.) Вопросы эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга. М., 1972: 43–46.
3. Васильева Н.А. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний в Якутии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2005.
4. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б. Компьютерная томография головного мозга. М.: Медицина, 1986.
5. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997.
6. Винничук С.А. Атеросклероз сонных артерий у коренного и некоренного населения г. Якутска. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006.
7. Жданов В.С., Вихерт А.М., Галахов И.Е. и др. Изменения в течении атеросклероза, произошедшие за 25-летний период, у мужского населения 9 городов СНГ и стран Балтии. Тер. архив 1995; 1: 26–30.
8. Кузьмина З.М. Регистр мозгового инсульта в условиях г. Якутска. В сб.: Вопросы физиологии и патологии человека региона Якутии. Якутск, 1984: 85–86.
9. Николаева Т.Я. Ишемический инсульт в Восточной Сибири: эпидемиология, факторы риска, клинико-генетические и нейроиммунные механизмы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.
10. Попова Е.К. Характеристика питания и его связь с липидным профилем в зависимости от этнической принадлежности и стажа проживания на Севере. В сб.: Современные проблемы сердечно-сосудистой патологии на Крайнем Севере. Якутск, 2004: 44–46.
11. Романова Н.А. Клинико-компьютерно-томографические сопоставления при полусферном инсульте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
12. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
13. Третьякова Н.Н. Эпидемиология и этнические особенности инсульта в г. Якутске (по данным Регистра). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
14. Ширинов А.В., Добжанский Н.В., Пирадов М.А. и др. Современные подходы к хирургическому лечению спонтанных кровоизлияний в мозг. В кн.: Суслина З.А. (ред.) Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005: 222–230.
15. Bamford J., Sandercock P., Dennis M et al. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxford shire community stroke project 1981–1986. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1988; 51: 1373–1380.
16. Sudlow C.L.M., Warlow C.P. Comparing stroke incidence worldwide. Stroke 1996; 27: 550–558.

Clinical-epidemiological study of stroke in the city of Yakutsk

N.N. Tretyakova¹, Y.Y. Varakin², Z.M. Kuzmina¹, N.G. Chuprova¹, M.P. Gogolev³

¹*The 2nd Republican Hospital and the Centre of an Emergency Medical Care, Yakutsk*

²*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

³*Medical Institute of the Yakut State University named after M.K. Amosov, Yakutsk*

Key words: stroke, epidemiology, population register, neuroimaging, character of the stroke.

The study of epidemiological characteristics of stroke in Yakutsk was carried out within the population register (2002–2004). 1495 patients with acute stroke have been verified. Among them, 81.5% patients were hospitalized, and CT/MRI was performed in 73.2% of patients. Such high percentage of the CT/MRI exams was a prominent feature of this register; this allowed to verify surely the diagnosis of stroke and to define its character and pathogenic subtype. It was shown that the use of neuroimaging methods in the diagnostics of stroke character led to a two-fold increase in percentage of patients with cerebral hemorrhages (CH) – 38% vs. 18% initial frequency of CH (i.e. first diagnosed only by clinical data). Large cerebral infarctions in the

population were found in 32.8% of cases and, clinically, they could be similar to CH. Thus, on clinical definition of stroke character, in $\frac{1}{3}$ of cases there might be some diagnostic difficulties. Lacunar infarctions were found in 16.3% of patients. Severe conditions, such as brainstem and cerebellar hemorrhages, were shown to occur in the population with equal frequency (5.6%); ventricular hemorrhage was also frequent (35.7%). The frequency of CH in natives and non-natives was identical (0.74 and 0.79 per 1000 inhabitants in a year, correspondingly). The frequency of ischemic stroke in the non-native population was significantly higher compared to natives (1.96 and 1.12, correspondingly), which results from lower severity of atherosclerosis in Yakuts.

Действие фармакологических препаратов на синаптическую активность гиппокампа

В.Г. Скребицкий, Н.А. Капай, В.И. Деревягин, Р.В. Кондратенко

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Поиск физиологически активных веществ с прокогнитивным действием и изучение механизмов их влияния на мозг являются важнейшими задачами нейробиологии и нейрофармакологии. В статье рассматриваются научно-методические подходы к изучению эффектов лекарственных препаратов, способных улучшить память, на синаптическую активность области CA1 гиппокампа. Особое внимание уделено модуляции длительной потенциации, предварительно нарушенной в результате действия гипоксии или перфузии этанола, пептидными аналогами пирацетама. С помощью метода локальной фиксации мембранного потенциала (patch-clamp) показано, что один из этих пептидов (ноопепт) повышает ингибиторную синаптическую трансмиссию, вероятнее всего, посредством блока калиевых каналов в терминалях тормозных интернейронов.

Ключевые слова: гиппокамп, длительная потенциация, синаптическая активность, нейропептиды, ноопепт, метод patch-clamp, ионные токи.

Гиппокамп как тест-система

Многочисленными работами показано, что у высших животных гиппокамп является структурой, играющей существенную роль в организации когнитивных и эмоциональных процессов, таких как память, ориентация в пространстве, тревога и др. Показано также, что гиппокамп имеет низкий порог генерации эпилептической активности и за счет этого участвует в различных формах церебральной патологии [1]. Все эти соображения определяют интерес к гиппокампу как к структуре, которая может быть мишенью действия различных фармакологических веществ, применяемых для коррекции нарушений памяти в результате старения и при различных видах патологии (ноотропы), купирования тревожных состояний (анксиолитики), предотвращения и купирования эпилептических припадков (антиконвульсанты), а также нейропротекторов, предотвращающих раннюю гибель нервных клеток при гипоксии и перегрузке ионами кальция [5, 16].

Для проведения всех этих исследований гиппокамп, с морфологической точки зрения, является весьма удобной структурой. Его сегментарная организация дает возможность вычленить и сохранить в искусственных условиях отдельный срез, содержащий все внутригиппокампальные связи [1].

Ноотропные препараты

В настоящей статье анализируется действие на нейроны гиппокампа ряда ноотропных препаратов, применяемых в неврологической практике для коррекции разных форм церебральной патологии, и в частности, когнитивных нарушений, развивающихся после церебральной ишемии. К таким препаратам относятся и производные пирацетама (ноотропила), давно зарекомендовавшего себя как одно из основных мнемотропных фармакологических средств [12, 19].

В НИИ фармакологии РАМН было синтезировано несколько пептидных аналогов пирацетама, имеющих перед ним ряд преимуществ: они оказывают действие в значительно меньшей концентрации, лишены побочных эффектов, обладают нейропротективными свойствами и т. д. [2, 3]. Два нейропептида из этой группы, имеющие в своей основе аминокислоты пролин или пироглутамат, совмещают структурные характеристики пирацетама и конечного фрагмента вазопрессина, мнемотропные эффекты которого были многократно описаны [8–11, 13, 18].

На рис. 1 показано сопоставление структуры пирацетама и одного из его пептидных аналогов, в основе которого лежит аминокислота пролин. В лаборатории функциональной синаптологии НИИ мозга РАМН (в настоящее время отдел исследований мозга Научного центра неврологии РАМН) изучалось действие этих дипептидов на синаптическую пластичность и другие функциональные характеристики нейронов гиппокампа. Эксперименты проводились на срезах гиппокампа, методика приготовления которых, как и методика регистрации в них суммарных электрических ответов и отве-

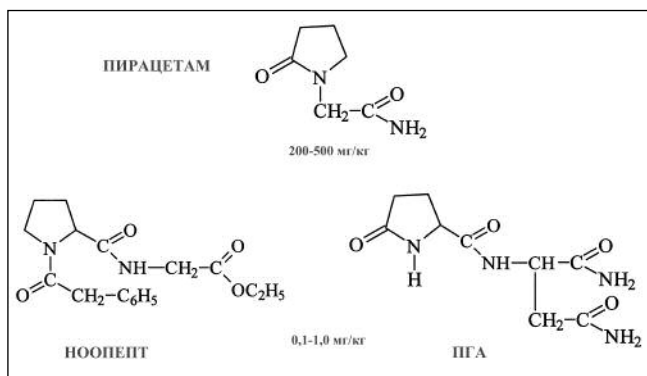


рис. 1: Сопоставление химической структуры и действующих концентраций пирацетама и дипептидов, сконструированных на его основе, — пироглутамила аспарагинамида (ПГА) и фенилацетилпролилглицина (ноопепта)

тов отдельных нейронов на синаптическую стимуляцию, были многократно описаны [5].

Длительная потенция как синаптическая модель памяти и влияние на нее фармакологических веществ

Существенным этапом в понимании молекулярных механизмов синаптической пластичности было обнаружение феномена длительной потенциации (ДП) в гиппокампе. Суть феномена состоит в следующем: если раздражать толчками тока высокой частоты (100 Гц, 1 с) один из пучков волокон (например волокон, связывающие поле СА3 с полем СА1 — так называемые коллатерали Шаффера), то после этого ответ клеток поля СА1 на раздражение существенно увеличится, и, что самое главное, это увеличение сохранится в течение десятков минут, часов, дней, а при определенных условиях даже недель и месяцев, то есть интервалов времени, соответствующих памяти и обучению.

На рис. 2 представлена потенция ответа пирамид поля СА1 на стимуляцию коллатералей Шаффера, длительность которой составляла около 2 часов; затем амплитуда ответа, как видно на графике, постепенно возвращалась к контрольному уровню.

Это явление было впервые описано английским физиологом Блиссом [7] и сразу же привлекло к себе внимание различных специалистов в области нейронаук (электрофизиологов, специалистов по электронной микроскопии, биохимиков и др.), увидевших в нем синаптическую модель памяти и обучения. С этой точки зрения представлялось привлекательным изучить влияние упомянутых ноотропных препаратов на ДП.

Известно, однако, что эффекты этих препаратов проявляются в тех случаях, когда память была нарушена в силу тех или иных обстоятельств. Поэтому ноотропные свойства разных соединений традиционно исследуются на поведен-

ческих моделях с "недоучиванием" животных или с нарушением процесса консолидации памяти фармакологическими (скополамин) или другими (электрошок, гипоксия) средствами [11]. В этой связи перед нами стояла задача разработать модели нарушенной ДП, которая могла бы подвергаться фармакологической коррекции. Такими моделями в наших опытах были: 1) угнетение развития ДП этанолом (модель нарушения); 2) использование относительно слабой стимуляции синаптического входа (модель "недообучения") [4].

Поскольку один из исследованных нами пептидов — пироглутамил-аланинамид (ПГА), как уже отмечалось, соответствует концевому фрагменту аргинин-вазопрессина (АВП), то нам представлялось целесообразным сравнить в одном эксперименте действие этих двух соединений.

Перфузия средой, содержащей 20–50 мМ этанола, значительно повреждает развитие ДП в срезах гиппокампа после стандартной высокочастотной стимуляции (ВЧС). В наших экспериментах введение этанола за 15 мин до ВЧС снижало вероятность развития ДП до 50% (6 срезов из 12), в результате средний прирост амплитуды популяционного спайка (ПС) к концу часового периода регистрации составлял лишь $111,4 \pm 9,7\%$, $n=12$.

Следует отметить, что в тех срезах, где ДП развивалась, ее амплитуда не отличалась от контрольной ($137,4 \pm 10,2\%$, $n=6$).

В срезах, перфузированных этанолом в сочетании с ПГА (0,2 мкМ), ВЧС вызывала ДП со средней амплитудой $151,8 \pm 10,3\%$ в 6 случаях из 6 (100%, $p<0,05$). Перфузия срезов этанолом в сочетании с 1 мкМ АВП (4–9) немного уменьшала вероятность развития ДП (6 срезов из 8 [75%], $p>0,1$) и существенно увеличивала ее амплитуду ($211 \pm 19,7$, $n=6$, $p<0,01$) (рис. 3).

Таким образом, оба пептида восстанавливали способность к развитию ДП в условиях перфузии этанолом, при этом ПГА существенно облегчал процесс индукции, а АВП (4–9), кроме того, значительно увеличивал ее амплитуду.

В данной серии экспериментов использовалась стандартная ВЧС (100 Гц, 1 с). Более короткая ВЧС (30 импульсов при частоте 100 Гц) была менее эффективна в отношении индукции ДП. Существенное увеличение амплитуды ПС ($163 \pm 10\%$, $n=8$), наблюдаемое в первые 5 мин после короткой ВЧС, постепенно ослабевало и сохранялось к концу часового периода наблюдения на уровне 130–140% ($142,9 \pm 5,3\%$) лишь в 4 из 7 срезов (57%), в то время как в остальных ответы возвращались к контрольному уровню ($102,9 \pm 1,4\%$, $n=3$). Такой протокол стимуляции создавал модель "недообучения". Было показано, что введение в перфузионную среду 0,2 мкМ ПГА устраняло этот дефицит и возвращало ДП к контрольному уровню. Интересно отметить, что более высокая концентрация пептида (1 мкМ) оказалась менее эффективной [6].

Таким образом, проведенные эксперименты продемонстрировали, что изученные пептиды, проявляющие свое мнемотропное действие в поведенческих экспериментах и в условиях клиники, способны на длительное время увеличивать эффективность синаптической передачи в внутригиппокампальной системе (коллатерали Шаффера — поле

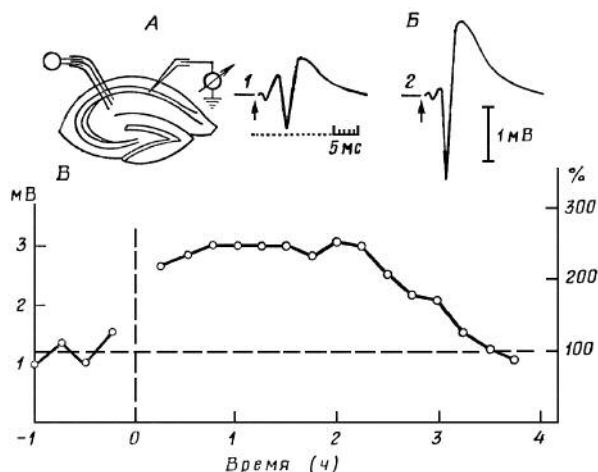


рис. 2: Длительная потенция в срезе гиппокампа. А — схема расположения стимулирующего и регистрирующего электродов. Б — примеры ответов на одиночное раздражение коллатералей Шаффера до (1) и после (2) их высокочастотной (100 Гц, 1 с) стимуляции. В — график изменения ответа во времени; вертикальная штриховая линия — высокочастотная стимуляция (из статьи [5])

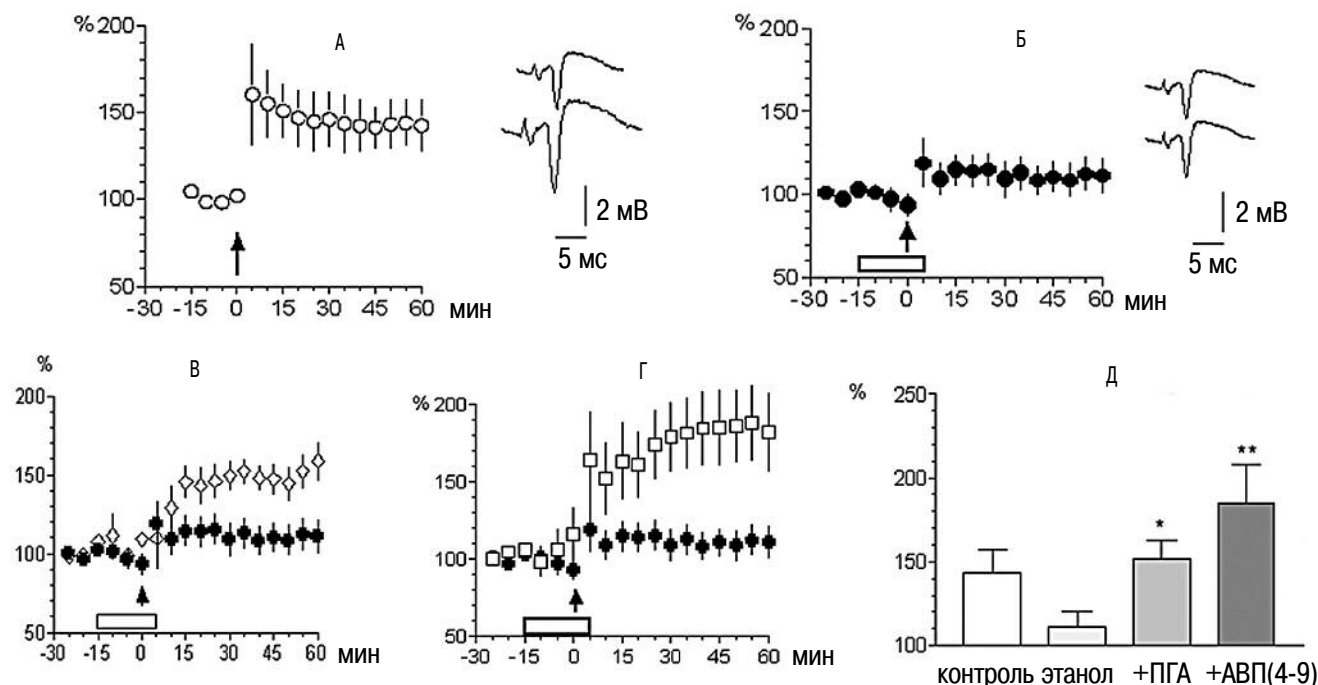


рис. 3: Нарушение длительной потенциации (ДП) под действием этанола и ее восстановление под влиянием исследуемых нейропептидов
 А – ДП в контроле; Б – ДП, нарушенная действием этанола; В – восстановление ДП при совместной аппликации этанола и ПГА; Г – восстановление ДП при совместной аппликации этанола и фрагмента вазопрессина; Д – суммарная гистограмма амплитуд ответов в контроле, после тетанизации и под действием веществ (из статьи [4]).

CA1), которая, согласно многим литературным данным, ответственна за перевод кратковременной памяти в долговременную [14].

Ионные механизмы действия ноотропных препаратов на синаптические процессы в гиппокампе

Для раскрытия рецепторных и молекулярных механизмов действия вышеуказанных пептидов требуется применение нанотехнологий, что успешно осуществляется в лаборатории в последние годы. Одной из форм технологий, оперирующих с наночастицами, является метод регистрации ионных токов в отдельных клетках, получивший название метода локальной фиксации мембранного потенциала (patch clamp). Этот метод детально описан в большом количестве статей (в том числе и наших) [15].

В настоящее время мы сконцентрировали внимание на первом из двух упомянутых выше нейропептидов, сконструированных на основе пирacetama. Этот дипептид, получивший название ноопепт, имеет в своей основе аминокислоту пролин (рис. 1), хорошо зарекомендовал себя в клинической практике как ноотропное и анксиолитическое средство, одобрен Фармкомитетом и продается в открытой аптечной сети [17]. Ноопепт не обладает столь выраженной способностью восстанавливать нарушенную ДП, как это было показано для ПГА и АВП, однако было отмечено (предварительное наблюдение), что он способен сам по себе вызывать увеличение эффективности синаптической передачи в системе коллатерали Шафера – поле CA1. Кроме того, в экспериментах на нейронах улиток было установлено, что ноопепт блокирует несколько видов калиевых токов, что также свидетельствует о его нейротропной активности.

Как уже было отмечено, в настоящее время наиболее совершенным методом изучения синаптической активности является регистрация ионных токов в отдельных клетках среза. На рис. 4 показана фотография пирамидной клетки поля CA1 гиппокампа вместе с регистрирующим микроэлектродом. На рис. 5А показана типичная запись спонтанных ионных токов в этом нейроне. Видно, что активность состоит из миниатюрных токов амплитудой от 10–15 до 300–400 пА, возникающих с частотой $3,27 \pm 0,45$ Гц. Эти



рис. 4: Фотография пирамиды поля CA1 с регистрирующей микропипеткой (объектив Н40)

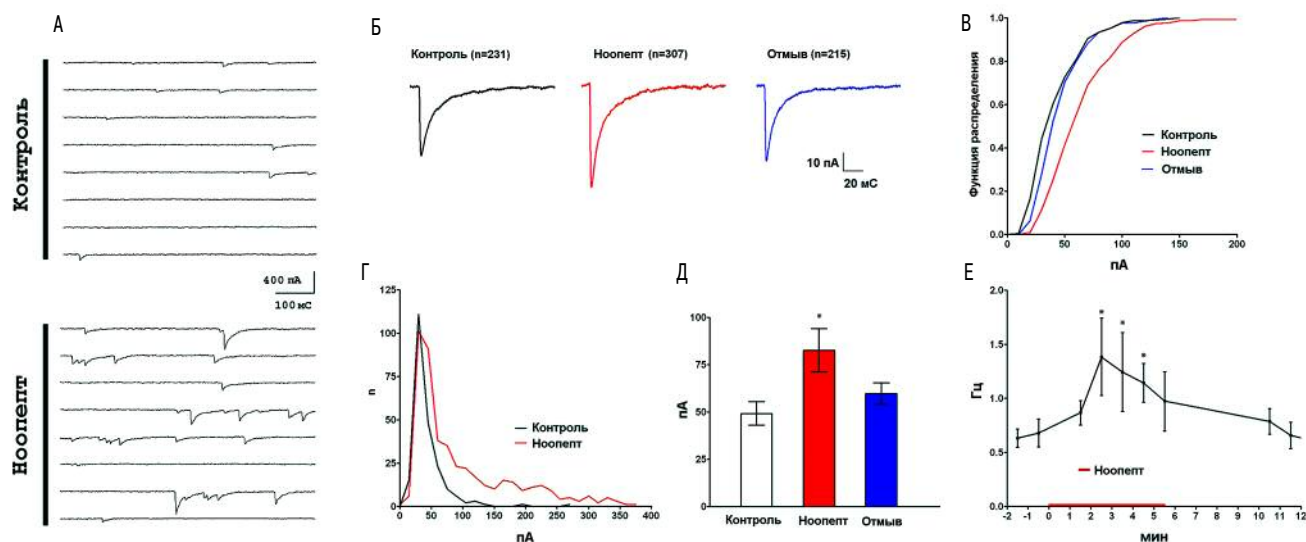


рис. 5: Увеличение амплитуды и частоты спонтанных токов в пирамидном нейроне поля CA1 под действием ноопепта (1 мкМ)

А – непрерывная запись в контроле и под действием вещества; Б – суперпозиция одиночных постсинаптических токов (в скобках указано количество усреднений); В – кумулятивные функции распределения; Г – амплитудная гистограмма; Д – усредненная диаграмма для всех зарегистрированных клеток; Е – временной ход изменения частоты постсинаптических токов в эксперименте.

токи являются результатом воздействия на клеточную мембрану квантов ГАМК, спонтанно выделяющихся из терминалей тормозных интернейронов, расположенных в разных слоях поля CA1.

Введение в проточную жидкость 1 мкМ ноопепта приводит к существенному увеличению амплитуды ($82,63 \pm 11,65$ пА в сравнении с контролем – $56,33 \pm 2,73$ пА, $p < 0,01$) и частоты (примерно в два раза) миниатюрных токов. Эффект полностью отмывается и воспроизводится во всех зарегистрированных нейронах ($n=15$) (рис 5).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ноопепт оказывает свое мнемотропное действие не посредством улучшения кровоснабжения мозга, как это было показано для ряда ноотропных препаратов, но непосред-

ственно воздействуя на синаптические процессы, связанные с выделением медиатора. Физиологическое значение обнаруженного эффекта состоит в увеличении тонического торможения во внутренних гиппокампальных путях, что хорошо объясняет анксиолитическое действие препарата и возможность его использования как антиконвульсанта.

Вопрос о том, каким образом ноопепт и другие производные пиратама восстанавливают нарушенную длительную потенциацию и тем самым оказывают свое мнемотропное действие на системном уровне, является предметом дальнейших исследований.

Работа поддержана грантами РФФИ № 08-04-00978а и № 07-04-121220фи, грантом поддержки ведущих научных школ НШ-1150.2008.4.

Список литературы

1. Виноградова О.С. Гиппокамп и память. М.: Наука, 1975.
2. Гудашева Т.А., Островская Р.У., Максимова Ф.В. и др. О возможной структурно-функциональной связи пиратама и вазопрессина. Хим. фарм. журн. 1988; 3: 271–275.
3. Гудашева Т.А., Островская Р.У., Трофимов С.С. и др. Пептидные аналоги пиратама как лиганды предполагаемых ноотропных рецепторов. Хим. фарм. журн. 1985; 11: 1322–1328.
4. Канай Н.А., Чепкова А.Н., Гудашева Т.А. и др. Амид пироглутамиласпарагина нормализует развитие длительной потенциации в срезах гиппокампа крыс. Бюл. эксп. биол. и мед. 2004; 8: 176–179.
5. Скребицкий В.Г. Влияние нейрорегуляторов на синаптическую активность гиппокампа. Успехи физиол. наук 1985; 4: 35–48.
6. Чепкова А.Н., Канай Н.А., Дореули Н.В. и др. Влияние амида пироглутамиласпарагина на пластические свойства синаптической передачи в гиппокампе. Бюл. эксп. биол. мед. 2003; 7: 68–71.

7. Bliss T.V. P., Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J. Physiol. 1973; 232: 331–336.
8. Chepkova A.N., French P., De Wied D. et al. Long-lasting enhancement of synaptic excitability of CA1/subiculum neurons of the rat ventral hippocampus by vasopressin and vasopressin(4-8). Brain Res. 1995; 701: 255–266.
9. Chepkova A.N., Doreulee N.V., Trofimov S.S. et al. Nootropic compound L-pyrroglutaryl-D-alanine-amide restores hippocampal long-term potentiation impaired by exposure to ethanol in rats. Neurosci. Lett. 1995; 188: 163–166.
10. Chepkova A.N., Kapai N.A., Skrebetskii V.G. Arginine vasopressin fragment AVP(4-9) facilitates induction of long-term potentiation in the hippocampus. Bull. Exp. Biol. Med. 2001; 131: 136–138.
11. Gavrilova S.A., Us K.S., Ostrovskaya R.U. et al. Neuroprotective activity of the proline-containing dipeptide noopept on the model of brain ischemia induced by the middle cerebral artery occlusion. Exp. Clin. Pharmacol. 2006; 69: 16–18.

12. *Giurgea C.* Vers une pharmacologie de l'active integrative du cerveau. Tentative du concept nootrope en psychopharmacologies. *Actualites Pharmacologiques* 1972; 25: 115–156.
13. *Gudasheva T.A., Boyko S.S., Ostrovskaya R.U. et al.* The major metabolite of dipeptide piracetam analogue GVS-111 in rat brain and its similarity to endogenous neuropeptide cyclo-L-prolylglycine. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1997; 22: 245–252.
14. *Kinney G.G., Patino P., Mermet-Bouvier Y. et al.* Cognition-enhancing drugs increase stimulated hippocampal theta rhythm amplitude in the urethane-anesthetized rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 291: 99–106.
15. *Kozhemiakin M.B., Draguhn A., Skrebitsky V.G.* Layer-specific potentiation of evoked IPSCs in rat hippocampal CA1 pyramidal cells by lanthanum. *Brain Res. Bull.* 2004; 64: 97–101.
16. *McNaughton N., Kocsis B., Hajys M.* Elicited hippocampal theta rhythm: a screen for anxiolytic and procognitive drugs through changes in hippocampal function? *Behav. Pharmacol.* 2007; 18: 329–346.
17. *Ostrovskaya R.U., Gruden M.A., Bobkova N.A. et al.* The nootropic and neuroprotective proline-containing dipeptide noopept restores spatial memory and increases immunoreactivity to amyloid in an Alzheimer's disease model. *J. Psychopharmacol.* 2007; 21: 611–619.
18. *Rong X.W., Chen X.F., Du Y.C.* Potentiation of synaptic transmission by neuropeptide AVP4-8 (ZNC(C)PR) in rat hippocampal slices. *Neuroreport* 1993; 4: 1135–1138.
19. *Sara S.J., David-Remacle M., Weyers M. et al.* Piracetam facilitates retrieval but does not impair extinction of bar-pressing in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 1979; 61: 71–75.

Effects of pharmacological drugs on synaptic activity of hippocampus

V.G. Skrebitsky, N.A. Kapay, V.I. Derevyagin, R.V. Kondratenko

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: hippocampus, long-term potentiation, synaptic activity, neuropeptides, noopept, patch-clamp method, ionic currents.

The search for physiologically active drugs with precognitive action and the study of mechanisms of their influence on the brain represent important tasks of neurobiology and neuropharmacology. The paper considers methodical and scientific approaches to the study of effects of different memory-enhancing drugs on synaptic activity of area CA1 of hippocampus. Special attention was paid to the modulation of long-term

potentiation, previously disturbed by hypoxia or alcohol perfusion, by peptide analogues of piracetam. It was demonstrated using patch clamp technique that one of these peptides, Noopept, increases inhibitory synaptic transmission, probably due to blockade of potassium channels in the terminals of inhibitory interneurons.

Кортикальная реорганизация при рассеянном склерозе

И.А. Завалишин, А.В. Переседова, М.В. Кротенкова, О.В. Пугачева, О.В. Трифонова

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) является новым методом, способствующим изучению функций мозга и взаимоотношений между физиологической активностью и анатомической локализацией. В настоящее время реорганизация коры рассматривается как один из возможных факторов, обуславливающих улучшение или поддержание функции в случае необратимого повреждения мозга при рассеянном склерозе (РС). Функциональные кортикальные изменения коры были выявлены при всех фенотипах РС с использованием различных парадигм фМРТ, однако наиболее изучена двигательная система. Показана вариабельность функциональной реорганизации двигательной коры при РС в зависимости от стадии болезни. Кортикальная реорганизация играет роль в ограничении влияния структурных повреждений при РС; напротив, нарушение этих пластических механизмов может обуславливать развитие необратимого неврологического дефицита по мере прогрессирования болезни. Дальнейшие фМРТ-исследования в динамике позволят оценить изменения функциональной активности мозга при различной выраженности неврологического дефицита и различном характере регресса симптомов РС. Улучшение кортикальной адаптивной пластичности представляет собой потенциально значимое направление реабилитации больных РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, кортикальная реорганизация, функциональная МРТ.

В настоящее время возможности инструментального обследования в клинической практике значительно усовершенствовались за счет широкого внедрения магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющей неинвазивно получить изображение различных анатомических структур, в том числе и нервной системы. Значительный прогресс в совершенствовании данного метода привел к разработке методик, обеспечивающих прижизненную информацию о функции органов и тканей. К ним относятся МР-спектроскопия (изучение нейрохимических параметров), МРТ с контрастным усилением (визуализация нарушений проницаемости гемато-энцефалического барьера), диффузионно- и перфузионно-взвешенная МРТ (исследование кровоснабжения и метаболизма тканей), а также функциональная МРТ.

Интерес к фМРТ в неврологии определяется возможностью провести корреляцию между анатомической локализацией и физиологической активностью тех или иных структур головного мозга. Методика проводится с использованием эндогенных или экзогенных контрастных агентов и основана на изменении локальной интенсивности сигнала при применении специфической импульсной последовательности. Эндогенным контрастирующим эффектом обладает оксигенация крови. Применение фМРТ основано на двух принципах физики и физиологии. Во-первых, гемоглобин обладает различными магнитными свойствами в зависимости от того, связан он с кислородом или нет. Во-вторых, существует тесная связь между нейрональной активностью и мозговым кровотоком. Изменение активности нейронов приводит к модификации локального магнитного поля посредством влияния на мозговой кровоток [1]. Нарастание нейрональной активности сопровождается усилением интенсивности метаболических процессов и транзиторным снижением локальной концентрации кислорода [9]. Компенсаторный ответ сосудистого русла развивается в течение 1–2 с. Локальное увеличение притока крови приводит к нарастанию содержания оксигенированного гемоглобина и, соответственно, снижению концентрации деоксигемоглобина [30].

Как было показано S. Ogawa и T.M. Lee (1990) [35], содержание деоксигемоглобина в сосудах влияет на контрастирование ткани при МРТ непосредственно вокруг сосуда. Это обеспечивается различной магнитной чувствительностью деоксигемоглобина и оксигенированного гемоглобина в крови (последний обладает меньшими парамагнитными свойствами). Исследователи предположили, что при применении высокопольной МРТ взаимосвязь контрастирования ткани вокруг кровеносного сосуда с уровнем оксигенации крови может быть использована для оценки и мониторинга региональных изменений оксигенации ткани головного мозга. В настоящее время этот феномен известен как контрастирование, зависящее от уровня оксигенации крови – Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) contrast.

Кортикальная активация сопровождается нарастанием концентрации оксигемоглобина в венозной крови непосредственно в активной зоне, что приводит к снижению магнитной чувствительности и увеличению T2* (T2 hemo) сигнала. Таким образом, фМРТ представляет собой функциональную карту мозга, основанную на различии между изображениями, полученными с функциональной стимуляцией и без нее. Так как доставка кислорода и уровень мозгового кровотока нарастают с увеличением клеточного метаболизма, использование контрастирующего эффекта на основе соотношения концентрации окси/деоксигемоглобина обладает большим потенциалом для функциональных исследований. Наконец, отсутствие необходимости введения экзогенных контрастирующих агентов подразумевает возможность многократного повторения исследования *in vivo* [39].

В последнее время использование метода фМРТ стремительно расширяется. Зрительная и моторная кора были первыми исследованными с помощью данного метода зонами мозга [25, 26, 41]. Попытки применить его при изучении других областей головного мозга имели различный успех в связи с техническими проблемами, и особенно в связи со сложностями точной оценки локализации исследуемой функции, что может быть обусловлено различиями между местом активации нейронов и локализацией снижения содержания деоксигемоглобина в мозге.

В клинической неврологии метод фМРТ использовался при эпилепсии, нарушениях мозгового кровообращения, болезни Альцгеймера, внутримозговых опухолях и др. Подобные исследования имеют различные аспекты: от базового изучения физиологической активности мозга до клинического применения при планировании нейрохирургических операций, а также при оценке терапевтических подходов и прогнозировании течения болезни [21].

При рассеянном склерозе (РС) в последние годы предметом интенсивного изучения стали механизмы развития необратимого неврологического дефицита. Отсутствие в ряде случаев четких корреляций между выраженностью клинической симптоматики и степенью повреждения центральной нервной системы (ЦНС) по данным МРТ может в определенной мере быть обусловлено различной эффективностью репаративных механизмов, сопровождающих патологический процесс при РС. Уменьшение выраженности острых воспалительных реакций, ремиелинизация и улучшение проведения за счет перераспределения натриевых каналов в демиелинизированных аксонах, очевидно, способствуют регрессу неврологических симптомов. Однако в последние годы кортикальная реорганизация рассматривается как дополнительный фактор, обуславливающий восстановление тех или иных функций при необратимом повреждении миелина и аксонов у больных РС [11, 13, 28, 42]. Такой известный феномен, как пластичность мозга, обусловленный несколькими механизмами (включая увеличение аксональной экспрессии натриевых каналов, синаптические изменения, рекрутирование параллельных проводящих путей или "латентных" связей, реорганизацию отдаленных областей — например, субкортикальных ядер, проецирующих на кору), может иметь адаптивное значение в ограничении функциональных проявлений аксонального повреждения при РС [12, 42].

Функциональные кортикальные изменения при демиелинизирующем процессе были показаны при использовании различных парадигм фМРТ: зрительных, когнитивных, двигательных.

Так, при фМРТ у пациентов с предшествующим оптическим невритом показано снижение активации первичной зрительной коры [27, 51] и увеличение рекрутирования других зон: при стимуляции на пораженной стороне выявлена активация (помимо затылочной зрительной коры) области островка и ограда, латеральной височной и задней теменной коры, таламуса, а при стимуляции непораженного глаза — островка и ограда [58]. Корреляция объема экстраокципитальной активации с латентностью зрительных вызванных потенциалов предполагает влияние тяжести оптического неврита на паттерн кортикальной активации.

При исследовании когнитивных нарушений, в частности, памяти, у больных с ремиттирующим или ремиттирующе-прогрессирующим течением РС отмечена значительно меньшая, по сравнению с контролем, активация верхней лобной и передней поясной извилины, что позволило авторам сделать вывод об уменьшении функционального резерва когнитивных функций при РС [5]. В другом исследовании с использованием аналогичной парадигмы у пациентов с ремиттирующим РС отмечена меньшая, чем в контроле, активация префронтальной и теменной зон, а также большая активация других регионов, включая (била-

терально) медиальную лобную, поясную, теменную, среднюю височную и затылочную зоны [59].

Уменьшение активации кортикально-субкортикальных связей при выполнении простого двигательного задания отмечено у пациентов с хронической утомляемостью по сравнению с больными РС без данного симптома [14]. Выявленная у пациентов с утомляемостью четкая корреляция между уменьшением активации определенных зон (таламус, интрапариетальная борозда) и клинической тяжестью данного симптома может отражать связь снижения кортикального и субкортикального рекрутирования с клинической симптоматикой при РС.

Более исследованной является функциональная реорганизация двигательной коры, которая изучена при различных фенотипах РС. Так, опубликованы данные по пациентам с ремиттирующим РС, длительность заболевания которых в среднем составила 9,5 года, число обострений — 2,6, балл по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) — от 0 до 1,0 (за счет остаточных зрительных нарушений) [46]. В данной группе отсутствовали признаки инвалидизации, в том числе и двигательный дефицит. Контрольную группу составили здоровые испытуемые. В обеих группах все были правшами. В исследовании использовалась простая двигательная задача: повторное одновременное сгибание-разгибание II–V пальцев правой руки; темп движений задавался метрономом с частотой 1 Гц. У пациентов с РС отмечена более выраженная активация (т. е. более выраженные гемодинамические изменения) в контралатеральной первичной сенсомоторной коре (SMC — *sensorimotor cortex*), билатерально в поясной моторной зоне (CMA — *cingulate motor area*), билатерально в дополнительной моторной зоне (SMA — *supplementary motor area*), в области контралатеральной восходящей ветви Sylvian борозды — в зоне, соответствующей вторичной соматосенсорной коре (SII — *secondary somatosensory cortex*), и в контралатеральной интрапариетальной борозде (IPS — *intraparietal sulcus*). Кроме этого, у больных РС отмечена большая по площади активация контралатеральной SMC и SMA при отсутствии зон меньшей активации по сравнению с контрольной группой.

При вторично-прогрессирующем РС опубликованы результаты обследования пациентов со средней длительностью заболевания 13 лет, средним баллом по шкале EDSS 4,5 без нарушений в тестируемой конечности [48]. Двигательная парадигма включала повторное сгибание-разгибание II–V пальцев правой руки и сгибание-разгибание правой стопы; темп движений задавался метрономом с частотой 1 Гц. Контрольную группу составили здоровые испытуемые. При сгибании-разгибании пальцев руки у больных, в отличие от контрольной группы, отмечена более выраженная активация средней фронтальной извилины билатерально (MFG — *middle frontal gyrus*), ипсилатеральной нижней фронтальной извилины (IFG — *inferior frontal gyrus*) и контралатеральной IPS. При сгибании-разгибании стопы более значительно активировались контралатеральная первичная SMC, ипсилатеральная SII и контралатеральный таламус. Таким образом, у пациентов с вторично-прогрессирующим РС без каких-либо сенсомоторных нарушений в тестируемой конечности изменения кортикальной активации отражали широкое вовлечение кортикально-субкортикальных связей.

При использовании аналогичной парадигмы для руки М. Lee с соавторами [28] отметили у пациентов смешанной группы (с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС) в сравнении со здоровыми обследуемыми увеличение активации SMA, ипсилатеральной SMC и смещение кзади центра активации контралатеральной SMC. Необходимо отметить, что в данное исследование были включены больные с функциональными нарушениями в тестируемой конечности (правой руке). В другом аналогичном исследовании также в смешанной группе пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС без нарушений в тестируемой конечности, но со средним баллом по шкале EDSS 3,0, отмечена более выраженная активация ипсилатеральной SMC [42].

Особенно интересна оценка функциональных изменений при первично-прогрессирующем РС [49]. Во-первых, при данном варианте течения обычно преимущественно поражается именно двигательная система, что облегчает интерпретацию результатов. Во-вторых, клинические проявления могут значительно отличаться для четырех конечностей у одного и того же пациента, что обеспечивает своеобразный "внутренний" контроль для минимизации вариабельности между пациентами. В-третьих, воспалительные изменения при первично-прогрессирующем РС менее выражены по сравнению с другими его фенотипами, что подтверждается как морфологически [44], так и нейровизуализационно [24, 55]. Этот фактор имеет значение, так как фМРТ предоставляет информацию о нейрональной активности посредством оценки гемодинамического ответа, который может нарушаться при воспалении через изменения потока и объема крови [56].

При первично-прогрессирующем РС опубликованы результаты обследования пациентов только с двигательными нарушениями (средний балл по шкале EDSS составил 5,5) [49]. В исследовании ставились 3 задачи: 1) повторное одновременное сгибание-разгибание II–V пальцев правой руки; 2) повторное сгибание-разгибание правой стопы; 3) одновременное выполнение первого и второго заданий. Темп движений задавался метрономом с частотой 1 Гц. При выполнении 1-й задачи в группе здорового контроля по сравнению с больными выявлена более выраженная активация гомолатерального полушария мозжечка. В то же время при первично-прогрессирующем РС более значительная активация отмечена билатерально в верхней височной извилине (STG – *superior temporal gyrus*) и MFG, а также контралатерально в постцентральной извилине. При выполнении 2-й задачи в норме также отмечена более значительная активация гомолатерального полушария мозжечка и базальных ганглиев по сравнению с группой больных; дополнительный кластер активации идентифицирован в *precuneus* и гомолатерально в средней височной извилине (MTG – *middle temporal gyrus*). У пациентов с первично-прогрессирующим РС более значительная активация выявлена билатерально в MFG и STG. При выполнении 3-го задания в контроле отмечена более значительная активация гомолатерального полушария мозжечка, гомолатеральной IFG и контралатеральной постцентральной извилины по сравнению с больными. В то же время при первично-прогрессирующем РС более выраженная активация выявлена в гомолатеральном таламусе, шпорной борозде и билатерально в MFG. В данном исследовании также были установлены различия в кортикальной активности в зависимости от преимущественной локализации и

выраженности неврологического дефицита. Так, при выполнении 1-го задания у пациентов с преимущественным двигательным дефицитом в правой ноге (у некоторых из них также имелись двигательные нарушения в правой руке и левой ноге) показаны смещение кпереди и более значительная активация контралатеральной SMA по сравнению с нормой. В подгруппе с преимущественным поражением левой ноги (без пирамидной симптоматики в правой руке) выявлена только более значительная активация гомолатерального островка.

В другом исследовании у пациентов с первично-прогрессирующим РС без каких-либо симптомов со стороны тестируемой конечности (средний балл по шкале EDSS 5,5) использовалась аналогичная двигательная парадигма для правой руки [15]. По данным фМРТ в норме отмечена более значительная активация ипсилатерального полушария мозжечка. При первично-прогрессирующем РС более выраженная активация выявлена билатерально в STG, ипсилатерально в MFG и контралатерально в области островка и ограда. Полученные данные позволили авторам сделать заключение, что кортикальная реорганизация при первично-прогрессирующем РС вовлекает широкие связи, отвечающие за функцию моторного, сенсорного и мультимодального интегративного процессинга.

Важным представляется вопрос, отмечается ли функциональная кортикальная реорганизация уже на ранних этапах болезни или она является более поздним вторичным феноменом на фоне нарастающего необратимого повреждения мозга. В связи с этим фМРТ была проведена пациентам с клинически изолированным синдромом (КИС) – состоянием, предполагающим возможность развития РС при наличии у них инструментальных признаков диссеминации патологического процесса в пространстве. Балл по шкале EDSS составил от 0 до 1,0 (остаточные зрительные нарушения) [50]. Двигательная парадигма включала повторное сгибание-разгибание II–V пальцев правой руки. По сравнению с нормальной контрольной группой у пациентов с КИС более выраженная активация отмечена в контралатеральной первичной SMC, контралатеральной SII, контралатеральной IFG.

Увеличение рекрутирования контралатеральной SMC у пациентов с КИС подтверждено также и другими исследователями при выполнении аналогичного простого двигательного задания недоминантной рукой и доминантной стопой [16]. В последнем случае отмечалось смещение кпереди центра активации данной зоны. При выполнении комплексного движения доминантной рукой и стопой у пациентов с КИС выявлена широкая активация связей, включая лобную долю, островок и таламус.

По данным еще одного исследования, у пациентов с КИС, у которых первый эпизод неврологических нарушений был представлен гемипарезом (средний балл по шкале EDSS 1,25), при выполнении двигательного задания обеими руками по сравнению со здоровыми испытуемыми отмечено значительное увеличение активации корковых моторных зон контра- и ипсилатерально [37]. Также у пациентов с КИС при движении обеих рук выявлено более распространенное вовлечение кортикальных зон, таких как латеральная премоторная кора, островок и нижние отделы лобной доли.

У пациентов с КИС в сочетании с гемипарезом по сравнению с КИС в сочетании с оптическим невритом при проведении фМРТ с использованием в качестве двигательного задания противопоставления пальцев правой кисти отмечена более выраженная активация сенсомоторной коры, париетальной коры и островка в ипсилатеральном полушарии, а также контралатеральной моторной коры [36]. Установленная прямая корреляция между временем от начала клинических проявлений и активацией двигательных зон в обоих полушариях головного мозга предполагает, что кортикальная реорганизация развивается постепенно, в соответствии с субклиническим нарастанием повреждения мозга. Более выраженное повреждение двигательных путей у пациентов с гемипарезом в качестве первой атаки РС может объяснить более значительную функциональную активацию у них по сравнению с группой больных, имевших первую атаку в виде зрительных нарушений.

Основываясь на приведенных данных, можно сопоставить зоны кортикальной активации при выполнении наиболее часто используемой в представленных исследованиях простой двигательной парадигмы — сгибания-разгибания II–V пальцев правой кисти при определенных фенотипах РС (табл. 1).

Как видно из таблицы, активация контралатеральной первичной сенсомоторной коры (SMC) отмечается при КИС и ремиттирующем РС у неинвалидизированных пациентов. В

то же время, по данным ряда других авторов [28, 42], у пациентов с более выраженным неврологическим дефицитом (смешанные группы с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС) наблюдалась активация ипсилатеральной SMC. Это позволило предположить, что подобный феномен характерен для более поздних стадий заболевания и может отражать "срыв" стандартных механизмов активации вследствие нарастающего повреждения мозга [46].

Вовлечение дополнительной моторной зоны (SMA), отмеченное при ремиттирующем и первично-прогрессирующем РС, также может отражать компенсаторный характер данного феномена при большей инвалидизации или на более поздних стадиях болезни. Эфферентные пути от SMA идут непосредственно в ствол мозга и в шейный отдел спинного мозга; в связи с этим активация SMA может играть важную роль в ограничении (хотя бы частичном) функциональных нарушений со стороны поврежденного контралатерального кортикоспинального тракта, отражая рекрутирование параллельно функционирующих двигательных путей [31].

Надо отметить, что даже на ранних этапах болезни (при КИС и ремиттирующем РС при отсутствии инвалидизации) кортикальные функциональные изменения не ограничиваются первичной сенсомоторной и дополнительной моторной зонами, а имеют более широкое распространение. Так, у этих больных показано вовлечение вторичной соматосенсорной коры, поясной моторной зоны, нижней лобной извилины и интрапариетальной борозды.

Как известно, вторичная соматосенсорная кора является процессорной зоной для соматосенсорного восприятия [23], а ее активация связана с вниманием [18], ловкостью рук и координацией [8]. Активация поясной моторной зоны в норме связана с выполнением новых двигательных задач и, возможно, отражает относительные затруднения при выполнении задания [38, 41]. Участие средней и нижней лобной извилин в движении показано в нескольких исследованиях. Так, средняя лобная извилина соединяется с первичной сенсомоторной корой и играет роль в планировании и выполнении произвольных движений [4]. Роль левой нижней лобной доли (вентральная премоторная зона Брока) в двигательном контроле также четко подтверждена. Активация зоны Брока описана при различных фМРТ-исследованиях движений пальцев [3, 19], моторном обучении [54], при выполнении комплексных задач [20]. Parietalная кора, особенно область интрапариетальной борозды, обычно участвует в обработке соматосенсорной информации [45], подготовке и планировании движения [7, 29]. Нарастание активности в области интрапариетальной борозды описано в норме при выполнении пальцами комплексных двигательных последовательностей со снижением активности при достаточной практике выполнения задачи [17, 52].

При первично-прогрессирующем РС отмечена также активация островка. Существуют доказательства, что островок является мультимодальной конвергентной зоной, соединяющей несколько сенсомоторных зон, включая первичную и вторичную сенсомоторную кору и дополнительную моторную зону [6]. Эти связи идут непосредственно или через верхнюю височную извилину. Хотя верхняя височная извилина активируется при различных речевых задачах [2, 33, 53], эти наблюдения позволяют предположить, что дан-

таблица 1: Локализация зон кортикальной активации при повторном сгибании-разгибании II–V пальцев правой кисти при различных вариантах течения РС

Зоны активации	Варианты течения РС					
	КИС ¹	Ремиттирующий РС ¹	ВПС ¹	ППРС ¹	ППРС ¹	ППРС ²
Контралатеральная SMC	+	+				
Билатерально CMA		+				
Контралатеральная SMA		+				+
Ипсилатеральная SMA		+				
Контралатеральная SII	+	+				
Контралатеральная IFG	+					
Ипсилатеральная IFG			+			
Контралатеральная MFG			+			
Ипсилатеральная MFG			+	+		
Билатерально STG				+		
Контралатеральная IPS		+	+			
Контралатеральные островки и ограда				+		
Ипсилатеральный островок					+	
Ссылка	[50]	[46]	[48]	[15]		[49]

¹ Без неврологических нарушений в тестируемой конечности.

² С двигательными симптомами в тестируемой конечности у части пациентов из группы.

SMC – первичная сенсомоторная кора; CMA – поясная моторная зона; SMA – дополнительная моторная зона; SII – восходящая часть Sylvianовой борозды, соответствующая вторичной соматосенсорной коре; IFG – нижняя лобная извилина; MFG – средняя лобная извилина; STG – верхняя височная извилина; IPS – интрапариетальная борозда; КИС – клинически изолированный синдром; ВПС – вторично-прогрессирующий РС; ППРС – первично-прогрессирующий РС.

ный регион может активироваться даже в ходе выполнения простой моторной задачи при наличии патологических изменений [15].

Таким образом, представленные данные позволяют предположить, что:

- Широкое функциональное рекрутирование независимо от фенотипа РС может являться результатом восприятия пациентами простой задачи как комплексной, что приводит к вовлечению дополнительных кортикальных зон, которые у здоровых людей начинают действовать при выполнении действительно сложных моторных задач [29].
- Усиленная активация сенсомоторных зон может быть дополнительным механизмом, ограничивающим влияние повреждения мозга на функциональные возможности при РС.
- Для прогрессивного течения РС более характерно вовлечение зон мультимодальной интеграции.

Более выраженная активация гомолатерального полушария мозжечка у здоровых лиц, в отличие от больных первично-прогрессирующим РС, отмечена в зоне, соответствующей зубчатому ядру, которая также участвует в двигательном контроле [32, 57]. Так как у обследованных пациентов с РС не было сенсорных нарушений, выявленные различия, вероятнее всего, объясняются изменениями не афферентного, а эфферентного потока, которые, в свою очередь, могут быть обусловлены как непосредственным снижением активности вследствие нарушения функции, так и отдаленным повреждением.

Важно отметить еще одну работу, хотя в ней приводится описание всего лишь одного наблюдения [43]. В данном исследовании проведено динамическое сопоставление результатов фМРТ и МР-спектроскопии у пациентки с ремиттирующим РС на фоне обострения с двигательным дефицитом (вплоть до гемиплегии) и постепенным почти полным восстановлением на фоне кортикостероидной терапии. При МРТ в режиме T2 было выявлено 4 больших, сливающихся очага демиелинизации почти по всей протяженности левого полушария головного мозга; в режиме T1 отмечены небольшой масс-эффект и гипоинтенсивные изменения сигнала вследствие отека, что подтверждало активность, остроту изменений. Значительная активация ипсил- и контралатеральной первичной сенсомоторной коры, премоторной коры и дополнительной моторной зоны была отмечена при противопоставлении пальцев паретичной руки. В динамике средний объем зоны активации постепенно уменьшался (до 50%), при этом параллельно наблюдалось нарастание интенсивности сигнала N-ацетиласпартата (нейронального маркера) в корковой моторной зоне обоих полушарий головного мозга. Полученные данные позволили сделать заключение о драматическом изменении кортикальной активации в период восстановления функций.

Результаты проведенных исследований и сопоставление локализации зон кортикальной активации при различных фенотипах РС позволяют сформулировать гипотезу *о динамических изменениях кортикальной активности по мере прогрессирования болезни от ремиттирующего течения ко вто-*

ричному прогрессированию. Однако к настоящему моменту нет продолженных фМРТ-исследований и опубликована лишь одна работа, в которой сопоставлялись результаты фМРТ при использовании простой двигательной парадигмы при различных фенотипах РС [47]. Полученные данные подтверждают, что функциональная организация двигательной коры при РС претерпевает постоянные изменения в зависимости от стадии болезни. На ранних стадиях более типичным является рекрутирование зон, обычно участвующих в двигательной функции; на более поздних этапах наблюдается билатеральная активация и вовлечение областей, в норме активирующихся при выполнении новых или комплексных задач.

Необходимо отметить, что при РС интерпретацию результатов фМРТ необходимо проводить с учетом патологических изменений в соответствующей зоне. BOLD-эффект определяется вторичными изменениями потока, объема и оксигенации крови на фоне изменений нейрональной активности. Выделяющиеся в очагах демиелинизации вследствие воспаления вазоактивные субстанции могут влиять на взаимосвязь нейрональной активности и гемодинамического ответа [43].

По данным многих исследований показано, что функциональная кортикальная реорганизация при РС определяется как степень очагового демиелинизирующего повреждения ЦНС, так и более тонкой патологией белого и серого вещества мозга. Так, показаны корреляции функциональных изменений с:

- количеством и/или объемом очагов демиелинизации в режиме T1 и/или T2 [28, 36, 46, 48, 49];
- тяжестью повреждения внешне неизменного белого и серого вещества, оцененной с помощью МР-спектроскопии, трансфера магнетизации и диффузионно-взвешенной МРТ [15, 42, 46, 48, 50];
- выраженностью повреждения шейного отдела спинного мозга – с оценкой с помощью трансфера магнетизации [15].

Значение спинного мозга в кортикальной реорганизации подтверждается адаптивными изменениями на уровне некоторых кортикальных и субкортикальных зон в процессе планирования и выполнения движения при повреждении спинного мозга [40]. Эта реорганизация обусловлена синаптической пластичностью существующих путей и образованием новых связей через коллатеральный спрутинг поврежденных и неповрежденных волокон. При первично-прогрессирующем РС выявленные корреляции между повреждением шейного отдела спинного мозга и кортикальной активацией свидетельствуют о том, что повреждение спинного мозга является одним из основных факторов, определяющих развитие инвалидизации при данном варианте течения болезни [10, 34]. Однако необходимо учитывать и обратную возможность: структурные изменения в спинном мозге могут индуцировать кортикальные изменения с ограничением функциональных нарушений при РС.

Таким образом, кортикальная реорганизация играет роль в ограничении влияния структурных повреждений при РС, тогда как нарушение рассмотренных механизмов пластичности мозга, напротив, может обуславливать развитие

необратимого неврологического дефицита по мере прогрессирования болезни. Для более детальной оценки функциональной реорганизации коры необходимы дальнейшие изыскания, включающие как сопоставление фенотипов РС при различной выраженности неврологического дефицита, так и исследования в динамике с оценкой изменений при полном или частичном регрессе симптомов.

Концепция участия кортикальных изменений в формировании/ограничении неврологического дефицита имеет

прямое практическое значение. Так, при нарушениях мозгового кровообращения показана позитивная роль соответствующих реабилитационных методик (проприоцептивная стимуляция и др.) в восстановлении двигательных функций. Несмотря на то, что при РС текущий патологический процесс с образованием новых очагов и аккумуляцией повреждения ЦНС оказывает влияние на окончательный исход функциональной реорганизации [16], улучшение кортикальной адаптивной пластичности за счет реабилитационных программ можно рассматривать как потенциально значимое направление терапии при РС.

Список литературы

1. Aguirre G.K. Interpretation of clinical functional neuroimaging studies. In: Functional MRI: applications in clinical neurology and psychiatry (ed. M. D'Esposito). Informa Healthcare, 2006: 9–23.
2. Binder J.R., Frost J.A., Hammeke T.A. et al. Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds. *Cereb. Cortex.* 2000; 10: 512–528.
3. Binkofski F., Buccino G., Posse S. et al. A fronto-parietal circuit for object manipulation in man: evidence from an fMRI-study. *Eur. J. Neurosci.* 1999; 11: 3276–3286.
4. Boussaoud D. Attention versus intention in the primate premotor cortex. *Neuroimage* 2001; 14: S40–S45.
5. Cader S., Cifelli A., Abu-Omar Y. et al. Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 527–537.
6. Cavada C., Goldman-Rakic P.S. Posterior parietal cortex in rhesus monkey. II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J. Comp. Neurol.* 1989; 287: 422–445.
7. Cohen Y.E., Andersen R.A. A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 553–562.
8. Disbrow E., Roberts T., Krubitzer L. Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of Homo sapiens: evidence for SII and PV. *J. Comp. Neurol.* 2000; 418: 1–21.
9. Duong T.Q., Kim D.S., Ugurbil K. et al. Spatiotemporal dynamics of the BOLD fMRI signals: toward mapping submillimeter cortical columns using the early negative response. *Magn. Reson. Med.* 2000; 44: 231–242.
10. Filippi M., Bozzali M., Horsfield M.A. et al. A conventional and magnetization transfer MRI study of the cervical cord in patients with MS. *Neurology* 2000; 54: 207–213.
11. Filippi M., Rocca M.A. Cortical reorganization in patients with MS. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1087–1089.
12. Filippi M., Rocca M.A. Disturbed function and plasticity in multiple sclerosis as gleaned from functional magnetic resonance imaging. *Curr. Opin. Neurol.* 2003; 16: 275–282.
13. Filippi M., Rocca M.A. Magnetic resonance imaging techniques to define and monitor tissue damage and repair in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2007; 254 (Suppl. 1): 55–62.
14. Filippi M., Rocca M.A., Colombo B. et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2002; 15: 559–567.
15. Filippi M., Rocca M.A., Falini A. et al. Correlations between structural CNS damage and functional MRI changes in primary progressive MS. *Neuroimage* 2002; 15: 537–546.
16. Filippi M., Rocca M.A., Mezzapesa D.M. et al. Simple and complex movement-associated functional MRI changes in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* 2004; 21: 108–117.
17. Grafton S.T., Mazziotta J.C., Woods R.P. et al. Human functional anatomy of visually guided finger movements. *Brain* 1992; 115: 565–587.
18. Hamalainen H., Hitunen J., Titievskaja I. fMRI activations of SI and SII cortices during tactile stimulation depend on attention. *Neuroreport* 2000; 11: 1673–1676.
19. Harrington D.L., Rao S.M., Haaland K.Y. et al. Specialized neural systems underlying representations of sequential movements. *J. Cogn. Neurosci.* 2000; 12: 56–77.
20. Haslinger B., Erhard P., Weiske F. et al. The role of lateral premotor-cerebellar-parietal circuits in motor sequence control: a parametric fMRI study. *Brain Res. Cogn. Brain. Res.* 2002; 13: 159–168.
21. Hennig J., Speck O., Koch M.A. et al. Functional magnetic resonance imaging: a review of methodological aspects and clinical applications. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2003; 18: 1–15.
22. Jeannerod M., Frak V. Mental imaging of motor activity in humans. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1999; 9: 735–739.
23. Karhu J., Tesche C.D. Simultaneous early processing of sensory input in human primary (SI) and secondary (SII) somatosensory cortices. *J. Neurophysiol.* 1999; 81: 2017–2025.
24. Kidd D., Thorpe J.W., Kendall B.E. et al. MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 60: 15–19.
25. Kim S.G., Ashe J., Georgopoulos A.P. et al. Functional imaging of human motor cortex at high magnetic field. *J. Neurophysiol.* 1993; 69: 297–302.
26. Kwong K.K., Belliveau J.W., Chesler D.A. et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992; 89: 5675–5679.
27. Langkilde A.R., Frederiksen J.L., Rostrup E. et al. Functional MRI of the visual cortex and visual testing in patients with previous optic neuritis. *Eur. J. Neurol.* 2002; 9: 277–286.
28. Lee M., Reddy H., Johansen-Berg H. et al. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 606–613.
29. Leuthold H., Jentzsch I. Distinguishing neural sources of movement preparation and execution. An electrophysiological analysis. *Biol. Psychol.* 2002; 60: 173–198.
30. Malonek D., Grinvald A. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* 1996; 272: 551–554.
31. Martino A.M., Strick P.L. Corticospinal projections originate from the arcuate premotor area. *Brain Res.* 1987; 404: 307–312.
32. Milak M.S., Shimansky Y., Bracha V. et al. Effects of inactivating individual cerebellar nuclei on the performance and retention of an operantly conditioned forelimb movement. *J. Neurophysiol.* 1997; 78: 939–959.
33. Moore C.J., Price C.J. Three distinct ventral occipitotemporal regions for reading and object naming. *Neuroimage* 1999; 10: 181–192.

34. Nijeholt G.J., van Walderveen M.A., Castelijns J.A. *et al.* Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998; 121: 687–697.
35. Ogawa S., Lee T.M. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn. Reson. Med.* 1990; 16: 9–18.
36. Pantano P., Mainero C., Iannetti G.D. *et al.* Contribution of corticospinal tract damage to cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2002; 17: 1837–1843.
37. Pantano P., Iannetti G.D., Caramia F. *et al.* Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain* 2002; 125: 1607–1615.
38. Paus T., Petrides M., Evans A.C., Meyer E. Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *J. Neurophysiol.* 1993; 70: 453–469.
39. Price R.R., Allison J., Massoth R.J. *et al.* Practical aspects of functional MRI (NMR Task Group #8). *Med. Phys.* 2002; 29: 1892–1912.
40. Raineteau O., Schwab M.E. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 263–273.
41. Rao S.M., Binder J.R., Bandettini P.A. *et al.* Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology* 1993; 43: 2311–2318.
42. Reddy H., Narayanan S., Arnoutelis R. *et al.* Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123: 2314–2320.
43. Reddy H., Narayanan S., Matthews P.M. *et al.* Relating axonal injury to functional recovery in MS. *Neurology* 2000; 54: 236–239.
44. Revesz T., Kidd D., Thompson A.J. *et al.* A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117: 759–765.
45. Rizzolatti G., Fogassi L., Gallese V. Parietal cortex: from sight to action. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1997; 7: 562–567.
46. Rocca M., Falini A., Colombo B. *et al.* Adaptive functional changes in the cerebral cortex of patients with nondisabling multiple sclerosis correlate with the extent of brain structural damage. *Ann. Neurol.* 2002; 51: 330–339.
47. Rocca M.A., Colombo B., Falini A. *et al.* Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 618–626.
48. Rocca M.A., Gavazzi C., Mezzapesa D.M. *et al.* A functional magnetic resonance imaging study of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Neuroimage* 2003; 19: 1770–1777.
49. Rocca M.A., Matthews P.M., Caputo D. *et al.* Evidence for widespread movement-associated functional MRI changes in patients with PPMS. *Neurology* 2002; 58: 866–872.
50. Rocca M.A., Mezzapesa D.M., Falini A. *et al.* Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2003; 18: 847–855.
51. Rombouts S.A., Lazeron R.H., Scheltens P. *et al.* Visual activation patterns in patients with optic neuritis: an fMRI pilot study. *Neurology* 1998; 50: 1896–1899.
52. Schlaug G., Knorr U., Seitz R. Inter-subject variability of cerebral activations in acquiring a motor skill: a study with positron emission tomography. *Exp. Brain Res.* 1994; 98: 523–534.
53. Shapleske J., Rossell S.L., Woodruff P.W. *et al.* The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Res. Rev.* 1999; 29: 26–49.
54. Stepan K.M., Fink G.R., Passingham R.E. *et al.* Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J. Neurophysiol.* 1995; 73: 373–386.
55. Thompson A.J., Kermode A.J., Wicks D. *et al.* Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1991; 29: 53–62.
56. Tracey I., Hamberg L.M., Guimaraes A.R. *et al.* Increased cerebral blood volume in HIV-positive patients detected by functional MRI. *Neurology* 1998; 50: 1821–1826.
57. van Mier H., Tempel L.W., Perlmutter J.S. *et al.* Changes in brain activity during motor learning measured with PET: effects of hand of performance and practice. *J. Neurophysiol.* 1998; 80: 2177–2199.
58. Werring D.J., Bullmore E.T., Toosy A.T. *et al.* Recovery from optic neuritis is associated with a change in the distribution of cerebral response to visual stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000; 68: 441–449.
59. Wishart H.A., Saykin A.J., McDonald B.C. *et al.* Brain activation patterns associated with working memory in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2004; 62: 234–238.

Cortical reorganization in multiple sclerosis

I.A. Zavalishin, A.V. Peresedova, M.V. Krotenkova, O.V. Pugacheva, O.V. Trifonova

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: multiple sclerosis, cortical reorganization, functional MRI.

Functional MRI (fMRI) is a new method promoting the study of brain functions and relationships between physiological activity and anatomical location. At present cortical reorganization is regarded as one of possible factors of recovery or maintenance of function in the presence of irreversible brain damage in multiple sclerosis (MS). Functional cortical changes have been demonstrated in all MS phenotypes using different fMRI paradigms, but the majority of studies were focused on the motor system. It was shown variability of functional reorganization of the motor

cortex in MS depending on the stage of the disease. Cortical reorganization plays a role in limiting the impact of structural damage in MS; conversely, failure of these plastic mechanisms may cause irreversible disability upon the disease progression. Future dynamic fMRI studies will allow to access changes of functional brain activity in different disease severity and different extent of regress of MS symptoms. The improvement of cortical adaptive plasticity represents a potentially significant direction of rehabilitation in MS patients.

Перспективы применения нанотехнологий в клинической неврологии

Р.Д. Сейфулла, З.А. Суслина, Е.В. Куликова, Е.К. Ким, А.Б. Тимофеев,

С.Н. Иллариошкин, Е.А. Рожкова

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Нанотехнологии — новая и бурно развивающаяся область науки и инженерии, относящаяся к целенаправленному манипулированию объектами, размеры которых находятся в области нанодиапазона (10^{-9} – 10^{-12} м); это предполагает появление у соответствующих конструируемых систем принципиально новых свойств. В статье подробно рассматриваются проблемы применения нанотехнологий в клинической неврологии, в частности, возможности и перспективы использования в диагностических и лечебных целях биочипов, наносенсоров, биореакторов, иммунонаночастиц, биоусвояемых полимеров, нанопереносчиков лекарственных препаратов и т. д. при заболеваниях нервной системы. Особое внимание уделено развитию фармакотерапевтических приложений, включая системы транспортировки лекарств и "точечную" нанотерапию, что определяет контуры современной наномедицины. Обсуждаются различные лекарственные наночастицы, включая полимерные наночастицы, фуллерены, дендримеры, липосомы, нанотрубки и др. Представлен собственный опыт авторов в области исследования стабильных гликофинголипидных нанотрубок и нанолипосом в качестве переносчиков лекарств. Для этого использовали модель стимуляции вазомоторной активности кожи с помощью накожных аппликаций раствора нитроглицерина: эффективность нитроглицерина возрастала в 1,5 раза, если в качестве переносчика применяли нанотрубки, и в 2,5 раза при использовании нанолипосом.

Ключевые слова: нанотехнологии, наномедицина, неврология, доставка лекарственных средств, наночастицы, нанотрубки, липосомы, фуллерен, дендример.

Достижения современной физики, химии и биологии создали предпосылки для появления нового перспективного направления, определяемого термином «нанотехнологии». Этот термин обозначает целенаправленное манипулирование объектами, размеры которых сопоставимы с атомарными (т. е. от 10^{-9} до 10^{-12} м). Речь идет о создании и использовании принципиально новых структурированных материалов, устройств и систем на основе частиц нанодиапазона. Такие системы приобретают уникальные механические, электромагнитные, оптические, химические свойства (значительная энергонасыщенность и высокая реакционная способность, квантовые эффекты, отсутствие дефектов в объеме и т. д.), открывающие возможность совершенно новых манипуляций с ними [5, 9].

Таким образом, переход от "микро" к "нано" — это не просто количественное изменение, но качественный скачок, позволяющий, применительно к медицине, значительно усовершенствовать диагностику и лечение многих болезней, создать новые препараты направленного действия [4, 10, 16] и внедрить их в клиническую практику. По определению Национального института здоровья США, использование нанотехнологий для лечения, диагностики, мониторинга и контроля биологических систем называется наномедициной [55]. Физико-химические и биохимические аспекты нанотехнологий опубликованы в недавнем обзоре Н.В. Медведевой с соавт. [9], который посвящен описанию, классификации и действию по крайней мере 15 наносистем. Медицинские аспекты нанотехнологий подробно рассмотрены в ряде публикаций [30, 50, 52, 55].

В обстоятельной монографии Л.Б. Пиотровского и О.И. Киселева [12] обозначены наиболее перспективные медицинские направления нанобиотехнологий, которые нацелены на внедрение в клиническую практику. Среди них:

1. Новый класс люминесцентных и радиоактивных биологических зондов (диагностика, сканирование органов и тканей).
2. Новые, более точные методы МР-диагностики заболеваний человека.
3. Новые лекарственные формы, системы доставки лекарств, носители генов, олигонуклеотидов, РНК и вирусов.
4. Нанометоды биодетекции инфекционных агентов.
5. Детекция белков, в том числе аномальных.
6. ДНК-зонды с прямой идентификацией мутаций и их локализации.
7. Клеточная и тканевая инженерия — конструирование и воссоздание клеток, органов и их функциональных частей.
8. Методы разделения и очистки белков, нуклеиновых кислот, клеток, субклеточных структур.
9. Внутримозговые чипы, искусственная сетчатка глаза, проводящие элементы головного и спинного мозга, новые материалы для опорных тканей.

Цель настоящей работы — демонстрация возможностей использования достижений нанотехнологий в диагностике и лечении нервных болезней.

Нейрохирургия, тканевая инженерия и искусственные эндокринные железы

В 2003 г. в американском журнале "Neurosurgery" была опубликована статья [30], в которой обсуждалось возможное применение достижений нанотехнологий для лечения нейро-онкологических заболеваний и высказывалось мнение, что нейрохирургия стоит на пороге "эры нанонейрохирургии". В 2006 г. в трех номерах того же журнала был напечатан большой обзор, авторы которого уже не только выделяют нанонейрохирургию как новое интенсивно развивающееся направление, но и рассматривают возможный набор инструментов, которым могут пользоваться нанонейрохирурги: нанотранспортные системы для векторной доставки диагностикумов и лекарств, фентосекундные лазерные системы, нанороботы, наночипы, наноиглы, нанопинцеты, наношприцы и др. [50].

Нанотехнологии позволяют проводить микроскопически точные операции по деструкции патологических очагов [58, 59]. Для этого в организм вводятся наночастицы металла с фиксированными на них лекарствами и антителами (рис. 1). При помощи антител наночастицы "опознают" мишени для воздействия — патологически измененные клетки, присоединяются к ним и разрушают их с помощью транспортируемого лекарства. Кроме того, эти металлические наночастицы могут быть подвергнуты разогреву посредством внешнего электромагнитного поля до критической температуры, приводящей к гибели клеток-мишеней. Процесс концентрации металлонаночастиц в патологическом очаге можно визуализировать с помощью современных лучевых методов диагностики, так как металлические наночастицы хорошо контрастируют ткани.

Перспективы использования нанотехнологий и тканевой инженерии в неврологии демонстрирует работа американских ученых [74], которые путем инъекции вводили в спинной мозг, глаз и другие органы экспериментальных животных раствор пептидов, выделенных из ламинина и способных стимулировать рост нейронов. Эти пептиды, попадая в ткань, соединяются между собой путем самоорганизации в

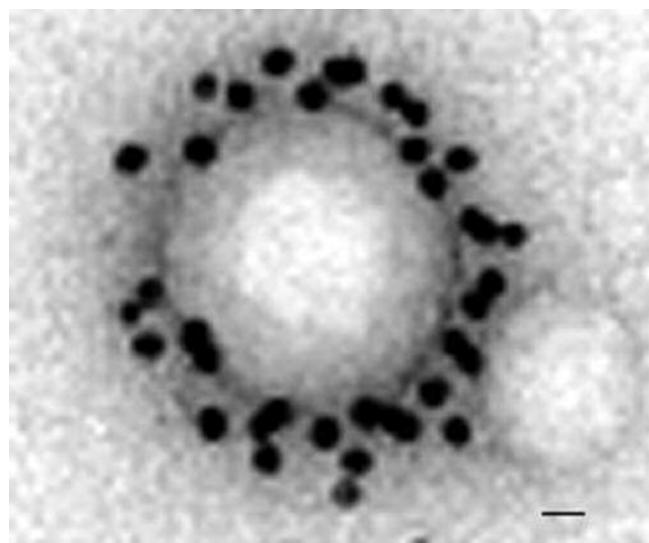


рис. 1: Электронная микрофотография наночастицы, к поверхности которой прикреплены антитела к опухолевым клеткам
Антитела помечены наночастицами золота, поэтому выглядят как темные пятна [59].

нанонити и образуют трехмерную сеть (рис. 2), которая "заселяется" прогениторными клетками. Под влиянием этой пептидной наносети прогениторные клетки быстро дифференцируются в нейроны. Вполне возможно, что такая технология позволит в будущем восполнять утраченные участки мозга или заменять патологически измененную нервную ткань на полноценную.

Хорошо известна тесная связь ряда эндокринных и неврологических заболеваний; достаточно отметить, что сахарный диабет является составной частью "метаболического синдрома", нередко лежащего в основе цереброваскулярной патологии. Для лечения сахарного диабета предлагается принципиально новый тип сенсора на основе нанотрубок, который имплантируется под кожу и регистрирует в реальном времени изменение количества глюкозы в крови [10]. Этот сенсор востребован и при разработке принципиально новой конструкции искусственной поджелудочной железы, которая представляет собой биореактор — кремниевый контейнер размером 1 см, внутри которого содержится культура клеток, выделяющих инсулин и размещенных на химически модифицированной кремниевой подложке. Стенки кремниевого контейнера пронизаны нанопорами, которые свободно пропускают глюкозу, кислород, инсулин, но не пропускают внутрь биореактора клетки иммунной системы реципиента, способные уничтожить клеточную культуру имплантата. В настоящее время конструкция искусственной поджелудочной железы, успешно апробированная при лечении экспериментального диабета, готовится для применения в первых пилотных клинических исследованиях [10, 14]. На основе такой же конструкции создаются и другие искусственные эндокринные органы, например, гипофиз: для этого в биореактор помещается культура нейросекреторных клеток гипофиза.

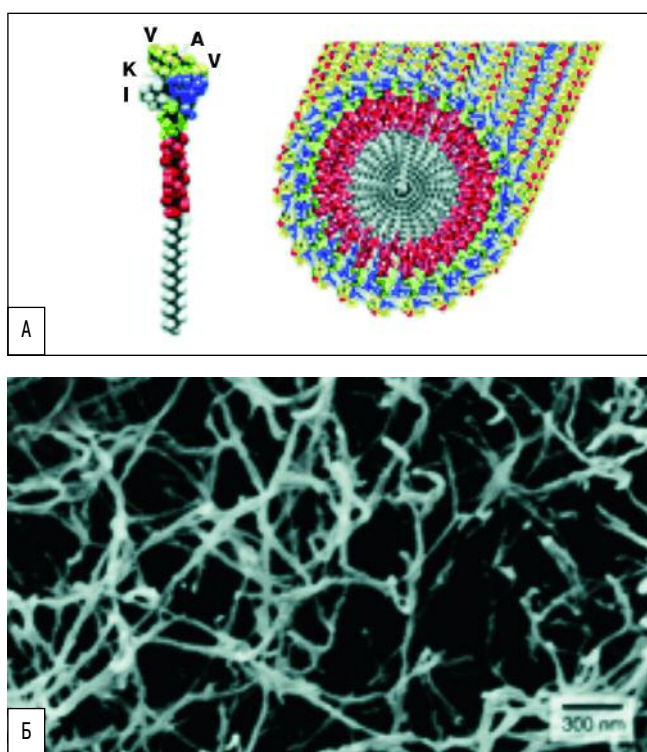


рис. 2: А — схема самосборки нанонитей из молекул пептида. Б — электронно-микроскопическая фотография трехмерной сети геля, образованного нанонитями [74]

Диагностика на основе нанотехнологий

С помощью нанотехнологий совершенствуется широко применяемый в неврологии метод магнитно-резонансной томографии (МРТ). Например, было установлено [28], что наночастицы железа, введенные крысам с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом, активно поглощаются фагоцитами, накапливающимися в зонах поражения. Это явление использовали для получения контрастных МРТ-изображений очагов воспаления в нервной системе, что значительно расширяет возможности диагностики нервных болезней.

Использование микро- и нанотехнологий позволяет многократно повысить возможности по обнаружению и анализу сверхмалых количеств различных веществ. Технология белковых микрочипов, заменяющих целые иммунологические лаборатории, дает возможность в тысячи раз увеличить производительность большинства диагностических методов и снизить себестоимость исследований [1, 8, 11, 35].

В настоящее время биочипы активно применяются для диагностики лейкозов и других онкологических заболеваний, а также в считанные часы позволяют обнаруживать устойчивые к лекарствам формы туберкулеза [2, 9, 61]. В Институте молекулярной биологии им. Энгельгардта РАН разработана система, предназначенная для экспресс-выявления штамма возбудителя, где на одном чипе размещается около сотни флуоресцентных датчиков.

Нанотехнологии находят все более активное применение в неврологии для выявления дефектных генов и белков. Так, в совместной разработке Института молекулярной генетики РАН, Научного центра неврологии РАМН и биотехнологической лаборатории Тартуского университета была использована оригинальная АРЕХ-технология (разновидность технологии ДНК-биочипов) для исследования генетического риска развития болезни Паркинсона [70]. На одном разработанном чипе были одновременно типированы 50 одонуклеотидных полиморфизмов 19 генов нейротрансмиттеров и их рецепторов (холецистокинина, серотонина, дофамина, опиоидных пептидов и др.). Авторы установили достоверные различия в частотах аллелей и генотипов между контрольной группой и пациентами с болезнью Паркинсона по ряду полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов 2A и 1B (*HTR2A*, *HTR1B*), проопиомеланокортина (*POMC*), гена Вольфрам-синдрома (*WFS1*), при этом были выявлены определенные корреляции с клиническим течением болезни Паркинсона, в частности, — с выраженностью когнитивных нарушений [70]. Результаты этой работы демонстрируют высокий потенциал чиповых микро- и нанотехнологий для быстрого и эффективного определения профиля индивидуальной предрасположенности к мультифакторным заболеваниям.

Наносенсоры становятся важным звеном перехода к индивидуализированной медицине. Исследователи полагают, что на разработку полностью функциональной модели наносенсора для анализа ДНК, которой смогут воспользоваться врачи в повседневной работе, понадобится около пяти лет. На данном этапе прибор имеет размеры визитной карточки и оснащен одним нанопроводом, изготовленным из нанотрубок, подобных изображенным на рис. 6.

Генная инженерия и генная терапия

Перспективным направлением использования нанотехнологий в медицине, в том числе в неврологии, является генная инженерия и генная терапия. Речь может идти, в первую очередь, о создании новых лекарственных средств, для которых молекулярными мишенями будут служить те или иные белки или гены [3, 18, 31, 65, 79]. Задача нахождения новых "мишеней" для действия лекарств решается с помощью биоинформатики, где объектом анализа является геном. Молекулярная генетическая "мишень" для лекарственных веществ определяется по уровню экспрессии ключевых генов, ответственных за синтез определенных белков. Действие лекарств на геном связано с особенностями их физико-химических свойств (электронной структуры, стереохимии, растворимости и других), которые определяют взаимодействие с биологическими мембранами клеток и субклеточных структур, транспорт через них, взаимодействие с ядерными белками и нуклеиновыми кислотами [17, 71, 72]. Нанотехнология позволяет создать препараты, способные избирательно связываться с определенными локусами генома. На рис. 3 представлена микрофотография X-хромосомы дрозофилы, один из локусов которой избирательно связывается с люминесцентными наночастицами золота, к которым присоединены генно-специфичные антитела [69].

Современное развитие нанотехнологий допускает возможность замены мутантного гена в пораженной клетке на нормальный. Для переноса генов и олигонуклеотидов в мозг экспериментальных животных используют наночастицы [42, 59] (рис. 4). Исследуют также возможность использования наночастиц в качестве переносчиков генов для генотерапии при миодистрофии Дюшенна. Оказалось,

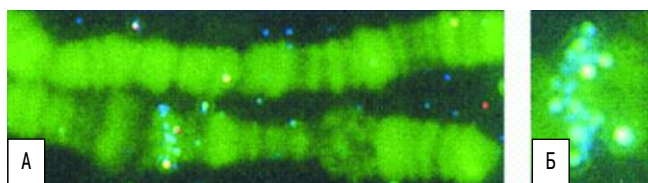


рис. 3: А — оптическая микрофотография X-хромосомы дрозофилы. Один из локусов хромосомы избирательно помечен люминесцентными иммунонаночастицами золота. Б — помеченный locus показан при большем увеличении [69]

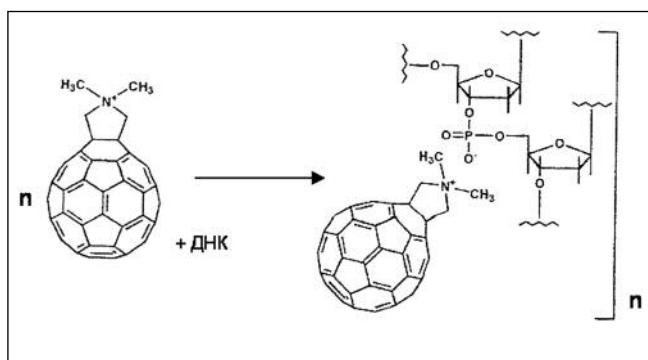


рис. 4: Образование комплекса ДНК с фуллереном [25]

что олигонуклеотиды, влияющие на экспрессию дистрофина, в 5–6 раз лучше проникают в ядра мышечных клеток, если они прикреплены к наночастицам [75].

Еще одним приложением нанотехнологий применительно к генной терапии является конструирование рекомбинантных вирусных наночастиц, которые могут служить в качестве "транспортных средств" (векторов) для доставки необходимого гена или его части непосредственно в нейроны-мишени. В качестве примера можно упомянуть приоритетные исследования, выполненные Научным центром неврологии РАМН совместно с ММА им. И.М. Сеченова, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН и Институтом молекулярной генетики РАН и связанные с разработкой протокола генной терапии такого фатального нейродегенеративного заболевания, как боковой амиотрофический склероз [6]. В процессе этой работы были созданы рекомбинантные наночастицы аденовируса, содержащие в своем геноме кДНК генов VEGF и ангиогенина (два важнейших пептидных ангиогенных фактора, обеспечивающие выживаемость мотонейронов в условиях гипоксии). При внутримышечном введении такой конструкции она попадает в мотонейроны соответствующего сегмента спинного мозга путем ретроградного аксонального транспорта, что сопровождается экспрессией вводимых генов в мотонейронах и увеличением выживаемости пациентов [6]; эти работы будут продолжены с использованием и других факторов роста и вирусных наночастиц в качестве векторов.

Фармакокинетика и токсикология

Векторная доставка лекарств в определенное место организма в строго определенных дозах является одной из важнейших проблем клинической фармакологии. Большой практический интерес представляет векторная доставка лекарств, минуя гисто-гематические барьеры и клеточные мембраны. Использование наноносителей для векторной доставки лекарств — успешно развивающееся направление, имеющее конкретные практические результаты и перспективы промышленной реализации [62]. Уменьшение размеров частиц-носителей, снабжение их наносенсорами и присоединение к ним лигандов направленного действия, как представляется, может обеспечить концентрацию лекарственных препаратов в определенных клетках органов-мишеней. Для целенаправленной доставки в органы и ткани к поверхности наночастиц присоединяют, например, органотропные пептиды (рис. 5). Молекулы лекарства помещаются внутрь или на поверхность мицелл — нанокapsул, образованных молекулами поверхностно активных веществ, и таким образом доставляются в нужное место организма.

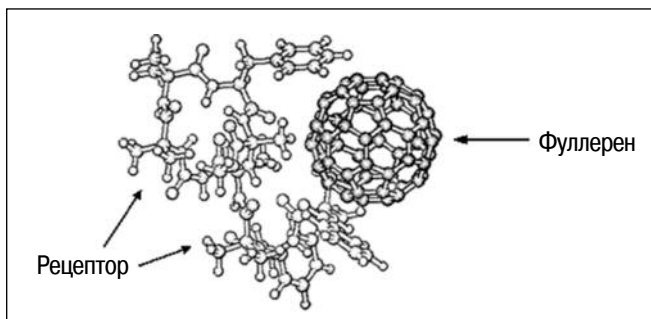


рис. 5: Связывание наночастицы фуллерена с молекулой пептидного рецептора [12]

Вещество, из которого состоит мицелла, контролирует скорость доставки и высвобождение лекарства в месте назначения. Характерный пример: ткань опухоли имеет обычно низкие значения pH, поэтому ведется активная разработка pH-чувствительных наночастиц, которые высвобождают связанное с ними лекарство только тогда, когда попадают в кислую внутриопухолевую среду [73].

Нанотехнологии позволяют использовать возможности многих биологически активных соединений, которые ранее не могли быть применены из-за их плохой растворимости или нестабильности [41]. Например, низкомолекулярный гепарин, ранее вводимый в организм пациента только парентерально, может приниматься orally при упаковке его в нанокapsулы, которые защищают его от разрушения ферментами в желудочно-кишечном тракте, облегчают проникновение в кровь и пролонгируют антикоагулянтный эффект до 8 часов [40]. Включение инсулина в мукозо-адгезивные микрокапсулы, изготовленные из альгината и хитозана, также позволило вводить его в организм животных с экспериментальным диабетом orally [68]. Экспериментально установлена возможность введения наночастиц в мозг путем ингаляций через нос. Показано, что меченые наночастицы из носа могут перемещаться в мозг по обонятельному нерву [52, 57].

При лечении нанопрепаратами предполагается введение очень малого количества лекарственного вещества с помощью "адресной" доставки, поэтому перед клинической фармакокинетикой возникают новые задачи, требующие самых современных подходов для своего решения. Актуальной становится задача микроколичественного анализа лекарств. Например, новые допинги, созданные с применением нанотехнологий, можно определить только самыми чувствительными методами микроколичественного анализа, в частности, хроматомасс-спектрометрией. По мере развития нанотехнологий для микроанализа все шире будут использоваться наносенсоры.

Для визуального наблюдения связывания нанопрепаратов с органами-мишенями их метят металлическими наночастицами (например, парамагнитными железными или золотыми — см. рис. 3), позволяющими с высоким разрешением видеть накопление препарата в органах методами КТ, МРТ, ультразвукового сканирования.

Актуален вопрос о токсичности и побочных эффектах лекарственных наночастиц. Из-за пока еще ограниченного клинического применения нанопрепаратов сообщений о возможных побочных эффектах явно недостаточно, что должно являться причиной особого внимания к этой про-

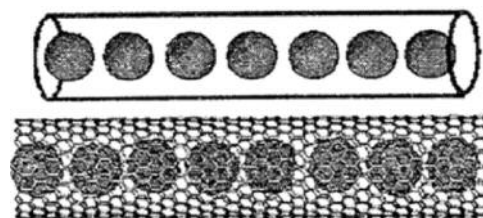


рис. 6: Нанотрубка фуллерена, в полость которой введены биологически активные молекулы

блеме. Токсичность нанопрепаратов активно изучается в экспериментах на животных [26, 83] и на клеточных культурах, формируется новый раздел науки — нанотоксикология [56].

Перспективы использования лекарственных наночастиц в неврологии

В настоящее время в разных странах проводятся доклинические и клинические исследования различных наночастиц и наночастиц в качестве переносчиков, помогающих проникнуть через гематоэнцефалический барьер лекарствам, используемым для лечения различных заболеваний нервной системы [21–24, 46–49, 51]. Наиболее активно в этом плане изучаются эпилепсия [27, 32–34, 36], болезнь Альцгеймера [67], глиомы [71, 72, 76], болевые синдромы и др. [24, 37, 80].

Сформулированы основные требования, которым должны удовлетворять наночастицы, используемые для транспорта лекарств в мозг через гематоэнцефалический барьер, в частности: отсутствие токсичности; биосовместимость и способность к биodeградации; диаметр не более 100 нм и физическая стабильность в крови; опосредованный рецепторами трансцитоз через эндотелиальные клетки капилляров мозга; возможность переноса малых молекул, пептидов, белков и нуклеиновых кислот; невысокая стоимость производства и др. [59]. Постоянно ведутся поиски новых материалов, которые удовлетворяют указанным требованиям [1, 8, 13, 51, 58]. К таким материалам относятся углеродные фуллерены, металлические и полимерные наночастицы, фосфолипидные и гликофинголипидные наночастицы.

Фуллерены. Фуллерен представляет собой своего рода связующее звено между органической и неорганической материей — это и молекула, и частица, и кластер, диаметр которой не превышает 1 нм [54]. Внутри фуллерена находится полое пространство диаметром около 0,4 нм, содержащее вакуум, заключенный в углеродную оболочку, как в своеобразный контейнер (рис. 5). Его стенки не позволяют проникать внутрь него каким-либо материальным частицам: ионам, атомам, молекулам [10, 12, 15]. Однако во время синтеза в полость фуллереновой наносферы можно ввести тот или иной препарат: атом металла в качестве безопасного рентгеноконтрастного средства, радиоактивный препарат и т. п. Металлизированные наночастицы можно ввести в опухоль, а затем при помощи электромагнитных волн разогреть их для термической деструкции опухолевых тканей.

В отсутствие света фуллерены обладают высокой антиоксидантной активностью, представляя собой своеобразные самовосстанавливающиеся "ловушки" для свободных радикалов [12, 29]. Это свойство подтолкнуло исследователей к изучению возможности их соответствующего терапевтического использования. В экспериментах на культуре кортикальных нейронов методом электронной парамагнитной спектроскопии было показано, что производные фуллерена $C_{60}(OH)_n$ и $C_{60}(OH)_nO_m$ уменьшают количество свободных радикалов в клетках и защищают нейроны от гибели, вызванной воздействием N-метил-D-аспартата (NMDA), каиновой кислоты и других агентов [29]. При этом фуллерены и его оксиды — фуллеренолы, предотвращают повышение внутриклеточной концентрации

кальция, опосредованное через рецепторы глутамата, и обладают антиапоптотическим действием [29, 43].

В настоящее время ведутся работы по получению и изучению свойств комплексов фуллеренов с пептидами, нуклеиновыми кислотами и другими биологическими молекулами (рис. 4, 5) [25]. Американская компания C-Sixty Inc. проводит преклинические испытания средств на основе фуллереновых наносфер C_{60} с упорядоченно расположенными на их поверхности химическими группами, которые подобраны таким образом, чтобы связываться с заранее выбранными биологическими мишенями. Они эффективны в борьбе с вирусными (грипп, ВИЧ-инфекция), онкологическими и нейродегенеративными заболеваниями, остеопорозом, заболеваниями сосудов. Аналогичные разработки ведутся в Институте экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге.

Фуллерены можно получать не только в форме наносфер, но и в форме нанотрубок (рис. 6). Нанотрубки, заполненные молекулами лекарственного вещества, предполагают использовать в качестве молекулярных "шприцев" — дозаторов. Специалистами ведется работа по созданию из нанотрубок имплантируемого "нанососа", обеспечивающего дозирование лекарства посредством электроосмоса. В отличие от уже существующих, этот аппарат программируется на подачу лекарства в заданное время [10, 14].

В опытах на клеточных культурах нормальной микроглии и глиомы было показано, что нанотрубки, добавленные в среду инкубации, не оказывают токсического влияния, однако активно поглощаются нормальными и опухолевыми клетками [45]. По мнению авторов, такие нанотранспортные системы можно эффективно использовать для доставки противоопухолевых препаратов в клетки глиомы. Существует технология включения в полости нанотрубок противоопухолевого лекарства и присоединения к их внутренней поверхности ферромагнитных наночастиц. Это позволяет создавать высокую концентрацию лекарства в опухоли при помощи расположенного над ней магнита, притягивающего ферромагнитные наночастицы после их введения в сосуды [82].

Особый интерес вызывают фуллереновые дендримеры, которые представляют собой новый тип полимеров с ветвящимся древовидным строением (рис. 7) [12, 16, 41]. В последнее время дендримеры все чаще упоминаются в контексте их наномедицинского применения, что связано с рядом их особых свойств: предсказуемыми, контролируемыми и воспроизводимыми с большой точностью размерами макромолекул; наличием в макромолекулах каналов и пор, имеющих хорошо воспроизводимые формы и размеры; способностью к высокоизбирательной инкапсуляции и иммобилизации низкомолекулярных веществ с образованием супрамолекулярных конструкций "гость-хозяин".

Полимерные наночастицы. Для транспортировки лекарств применяются также полимерные наночастицы, например, изготовленные из полибутилцианоакрилата. Ведущий российский исследователь в данной области профессор Р. Н. Аляутдин с сотрудниками в экспериментах на животных продемонстрировал возможность транспорта лекарств, стимулирующих рост нейронов, через гематоэнцефалический барьер с помощью наночастиц [21–24, 47–49]. Для этого на мышах создавали экспериментальные модели болезней Паркинсона и Альцгеймера, а их лечение

осуществляли препаратами, присоединенными к наночастицам полибутилцианоакрилата, которые снаружи были покрыты полисорбатом 80, делающим их похожими на эндогенные частицы. Клетки сосудов мозга принимают их за "свои" и захватывают вместе с инкапсулированными в них лекарствами. Было установлено, что фактор роста нервов, содержащийся в наночастицах, способствует восстановлению памяти и инициирует процессы регенерации вещества мозга. Показано также, что наночастицы проникают в мозг через гематоэнцефалический барьер путем транспорта, опосредованного аполинпротеином [49]. Эти теоретические и экспериментальные разработки должны помочь поиску новых эффективных способов лечения болезней Паркинсона и Альцгеймера.

Казахстанские ученые [38], исследуя возможности наночастиц полибутилцианоакрилата, модифицированных полисорбатом 80, показали, что они увеличивают проникновение лекарства доксорубин в мозг в 60 раз. На основе наночастиц полибутилцианоакрилата, несущих на себе антагонисты глутаматного рецептора NMDA, разрабатываются новые лекарственные формы антиконвульсантов [36].

Мышам с туберкулезным менингитом орально вводили наночастицы, приготовленные из полимера полилактидо-гликозида и начиненные противотуберкулезными препаратами. Фармакокинетические исследования показали, что после однократного введения препараты циркулировали в крови в течение 5–8 дней, а в мозге определялись в течение 9 дней. После проведенного курса лечения микобактерии в оболочках мозга полностью отсутствовали. Авторы отмечали значительный потенциал наночастиц в качестве транспортеров противотуберкулезных лекарств в мозг [63].

Наночастицы, поверхность которых покрыта полиэтиленгликолем, сами по себе не токсичны и биоинертны. При этом они существенно увеличивают биодоступность различных инкапсулированных в них лекарств и в несколько раз удлиняют время их полувыведения [60]. Такие наночастицы помогают преодолеть гематоэнцефалический барьер целому ряду лекарств, например, аналогу метэнкефалина

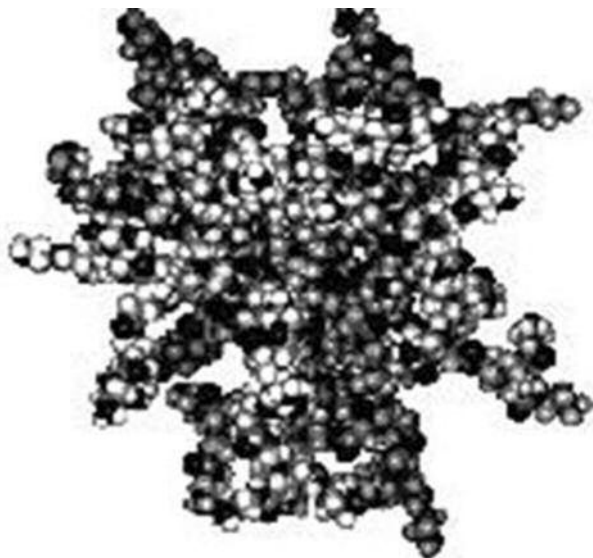


рис. 7: Дендример фуллерена [16]

[80]. Аналог вазопрессина NC-1900, связанный с наночастицами, покрытыми полиэтиленгликолем, использовали для лечения дефицита памяти, вызванного скопаламином у мышей [81]. Время полувыведения препарата из крови составило 78 часов, что в 4 раза превышает время полувыведения препарата, не связанного с наночастицами.

Фосфолипидные нанокапсулы. В лаборатории структуры и регуляции ферментов Института молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина (Казахстан) разработаны универсальные фосфолипидные нанокапсулы из фосфатидилинозитола и созданы трансдермальные формы, включающие это новое средство доставки лекарственных веществ. Фосфатидилинозитоловые нанокапсулы стабильны. Вследствие того, что они, как и молекулы гепарина, имеют отрицательный заряд и поэтому отталкиваются друг от друга, возможность возникновения тромбоза капилляров и мелких сосудов полностью исключена. Нанокапсулы не растворимы в воде, и высвобождение лекарственного средства происходит лишь при попадании в клетку. При этом существенно улучшается биодоступность препарата, что обуславливает его высокую терапевтическую эффективность при меньших дозировках. Данная технология позволяет многократно снизить дозировку, уменьшить системные побочные реакции и токсичность при высокой результативности терапии.

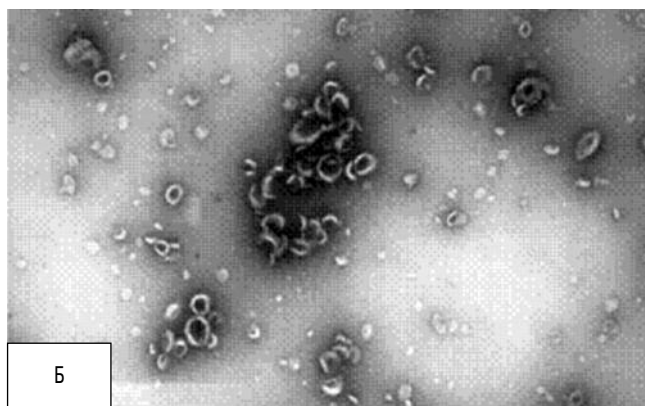
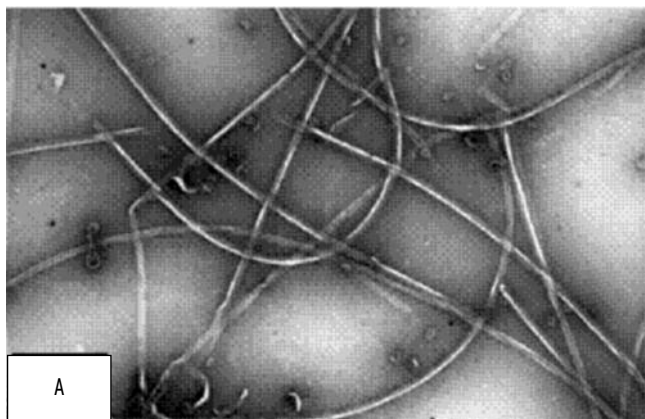


рис. 8: А – электронная микрофотография нанотрубок диаметром 100–150 нм, образующихся самопроизвольно при смешивании гликофинголипидного комплекса CCS® с водой; видны также фрагменты нанотрубок и отдельные нанолипосомы. Б – электронная микрофотография нанокапсул размером 100–150 нм, образующихся из гликофинголипидных нанотрубок после нагревания

Показано, что липидные нанокapsулы в 5–10 раз увеличивают проникновение в мозг экспериментальных животных препарата 5-флюородеоксиуридина, используемого при лечении ряда заболеваний нервной системы [77].

Гликоcфинголипидные нанокapsулы. Перспективными для векторной доставки лекарств в мозг являются, на наш взгляд, нанокapsулы, приготовленные из гликоcфинголипидов, которые являются основными (более 50%) липидами мозга и кожи. Н.А. Михайловой и соавторами [53] в НПО "Техкон" разработана технология получения стабильных нанокapsул на основе гликоcфинголипидного комплекса CCS®, содержащего 45–65% цереброзидов, 14–17% цереброзид-сульфатов, 10–15% сфингомиелина и 10–15% триглицеридов и фосфолипидов. Нами было показано [19, 53], что благодаря высокой плотности отрицательного заряда полярных головок сфинголипидов комплекс CCS® обладает целым рядом полезных с точки зрения фармакологии свойств:

- Увеличивает агрегативную устойчивость (стабильность) липосомальных систем, приготовленных из фосфолипидов, до 1 года.
- Самопроизвольно образует в воде дисперсную систему, включающую наноструктуры в виде нанотрубок, после нагревания которой нанотрубки преобразуются в нанолипосомы (нанокapsулы) размером 100–150 нм, что дает возможность инкапсуляции в них различных биологически активных веществ (рис. 8).
- Увеличивает проницаемость эпидермиса для воды и гидрофильных веществ.
- Существенно облегчает проникновение некоторых вазоактивных препаратов (в частности, нитроглицерина) через кожу и за счет этого более чем в 2 раза увеличивает их эффективность (рис. 9), что зарегистрировано нами благодаря разработанным принципиально новым методам и аппаратуре [20].
- Эффективность нанокapsул в качестве переносчиков исследованных вазоактивных препаратов значительно превышает эффективность нанотрубок (рис. 9).

В ряде работ показано [44, 64, 71, 72], что наночастицы, приготовленные из гликоcфинголипидов и содержащие противоопухолевые препараты, обладают высокой стабильностью, поэтому длительно циркулируют в крови экспериментальных животных, что увеличивает противоопухолевую активность препарата. Они избирательно накапливаются в опухоли нервной системы (глиоме), где связываются с гликопротеином межклеточного матрикса тенасцином, затем попадают внутрь клеток путем эндоцитоза и оказывают цитотоксическое действие [72].

Гликоcфинголипиды обладают выраженной антиоксидантной и нейропротекторной активностью [32, 37], поэтому их введение в организм в форме наночастиц может оказаться полезным при лечении нейродегенеративных заболеваний и эпилепсии. Показано, например, что введение в организм мыши гликоcфинголипидов предотвращает конвульсии, вызванные глутаровой ацидецией или пентилентразолом, препятствует ингибированию натрий-калиевых

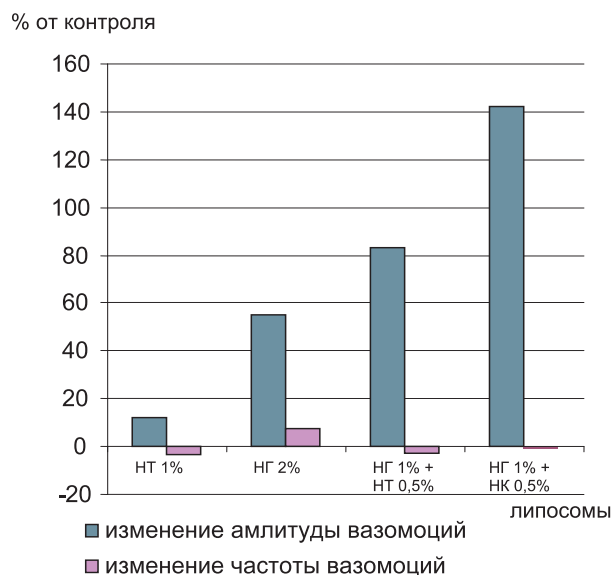


рис. 9: Влияние гликоcфинголипидного комплекса CCS® на способность нитроглицерина возбуждать вазомоторную активность в коже
НГ – нитроглицерин; НТ – нанотрубки, сформированные из гликоcфинголипидов; НК – нанокapsулы, полученные из нанотрубок путем нагревания; НГ 1% + НТ 0,5% – нитроглицерин (1%) в смеси с нанотрубками (0,5%); НГ 1% + НК 0,5% – нитроглицерин (1%), упакованный в нанокapsулы (0,5%). По оси ординат – изменения частоты и амплитуды вазомоций (% от контрольного уровня).

АТФаз и накоплению продуктов свободнорадикального окисления липидов [7, 33, 34].

В экспериментах на мышах [78] установлено, что липосомы на основе гликоcфинголипидов менее иммуногенны по сравнению с фосфолипидными липосомами. Гликоcфинголипиды обладают также антитромботической активностью [39], что значительно снижает риск тромбоза при их внутривенном введении.

Заключение

Таким образом, нанотехнологии, будучи весьма перспективным направлением в клинической медицине вообще, могут с успехом использоваться в различных областях неврологии для:

- воссоздания утраченных или поврежденных участков нервной ткани;
- микроколичественного анализа биологических проб с помощью биочипов;
- молекулярно-генетических исследований и типирования генов, ответственных за наследственные и мультифакторные заболевания нервной системы;
- повышения контрастности изображений, получаемых с помощью лучевых методов диагностики;
- иммунной, термической или лучевой деструкции патологических (опухолевых и др.) очагов в мозге;
- векторной доставки лекарств и генов в нужный участок (орган);

– улучшения фармакокинетических показателей лекарств, повышения их растворимости и биодоступности, улучшения проникновения через гистогематические барьеры в органы и ткани, а также через клеточные мембраны;

– создания альтернативных лекарственных форм, перехода от инъекционных форм к назальным и трансдермальным.

Авторы далеки от мысли, что осветили все аспекты возможного использования нанотехнологий в неврологии. Многие разработки в этой области пока еще далеки от практического применения. Однако ведущиеся в мире

исследования по проблемам наномедицины чрезвычайно перспективны; хорошей иллюстрацией этого являются проводимые в Научном центре неврологии РАМН работы по использованию биочипов для молекулярно-генетических исследований и применению нанокапсул для векторной доставки лекарств через гистогематические барьеры. Все это позволяет надеяться на открытие новых явлений и закономерностей, которые могут быть использованы в неврологической практике.

Приносим глубокую благодарность за обсуждение проблем нанотехнологий в фармакологии академикам РАМН Д.А. Харкевичу, С.Б. Середенину и директору Антидопингового центра РФ Г.М. Родченко.

Список литературы

1. Артюхов И.В., Кеменов В.Н., Нестеров С.Б. Биомедицинские технологии. Обзор состояния и направления работы. В сб.: Мат-лы 9-й научн.-техн. конф. "Вакуумная наука и техника". М.: МИЭМ, 2002: 244–247.
2. Артюхов И.В., Кеменов В.Н., Нестеров С.Б. Нанотехнологии, биология и медицина. В сб.: Мат-лы 9-й научн.-техн. конф. "Вакуумная наука и техника". М.: МИЭМ, 2002: 248–253.
3. Арчаков А.И., Таранц И.Н., Макаров О.В. Достижения протеомики в диагностике рака яичников. Акуш. и гинекол. 2005; 5: 12–13.
4. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные и нейропротекторные средства. Эксперим. и клин. фармакол. 2007; 2: 12–16.
5. Евдокимов Ю.М., Захаров М.А., Скуридин С.Г. Нанотехнология на основе нуклеиновых кислот. Вестн. РАН 2006; 2: 112–120.
6. Завалишин И.А., Бочков Н.П., Суслина З.А. и др. Генная терапия бокового амиотрофического склероза. Бюлл. экспер. биологии и медицины 2008; 4: 467–470.
7. Захарова И.О., Соколова Т.В., Фураев В.В. и др. Действие индукторов окислительного стресса, нейротоксинов и ганглиозида GM1 на Na⁺, K⁺-АТФазу в PC12 и на синапсомы мозга. Журн. эволюц. биохимии и физиол. 2007; 2: 148–154.
8. Кобаяси Н. Введение в нанотехнологию. М.: Бином, 2007.
9. Медведева Н.В., Ипатов О.М., Иванов Ю.Д. и др. Нанотехнология и наномедицина. Биол. хим. 2006; 6: 529–546.
10. Меньшутина Н.В. Введение в нанотехнологию. М.: Изд-во научн. лит-ры, 2006.
11. Нестеров С.Б. Нанотехнология. Современное состояние и перспективы. В сб.: Новые информационные технологии. Тез. докл. XII Международной студенческой школы-семинара. М.: МГИЭМ, 2004: 21–22.
12. Пиотровский А.Б., Киселев О.И. Фуллерены в биологии. СПб.: Росток, 2006.
13. Рудин В.Н., Мелихов И.В., Егоров А.М. и др. Морфологическое разнообразие нанодисперсных форм гидроксиапатита. В сб.: Биотехнология и медицина: материалы конференции. М., 2006: 23.
14. Рыбалкина М.А. Нанотехнология для всех. М.: Армада, 2005.
15. Северин Е.С., Родина А.В. Проблемы и перспективы современной противоопухолевой терапии. Успехи биол. химии 2006; 46: 43–64.
16. Семчиков Ю.Д. Дендримеры – новый класс полимеров. Соросовский образ. журн. 1998; 12: 45–51.
17. Сейфулла Р.Д., Сергеев П.В., Ульянкина Т.И. Электронная структура, стереохимия и биологическая активность стероидных гормонов. Успехи биол. химии 1975; 16: 193–204.
18. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: МИА, 2004.
19. Тимофеев А.Б., Мухтаров Э.И., Мухтарова С.Э. и др. Влияние сфинголипидов на механические свойства и проницаемость эпидермиса для воды. Биофизика 2005; 50: 909–913.
20. Тимофеев А.Б., Тимофеев Г.А., Птицын А.В. и др. Новый метод исследования вазомоций в коже. Мед. техника 2006; 5: 34–36.
21. Alyautdin R., Gothier D., Petrov V. et al. Analgesic activity of the hexapeptide dalargin adsorbed on the surface of polysorbate 80-coated poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles. Eur. J. Pharm. Biopharm. 1995; 41: 44–48.
22. Alyautdin R.N., Petrov V.E., Langer K. et al. Delivery of loperamide across the blood-brain barrier with polysorbate 80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles. Pharm. Res. 1997; 14: 325–328.
23. Alyautdin R.N., Tezjov E.B., Rampe P. et al. Significant entry of tubocurarine into the brain of rats by adsorption to polysorbate study. J. Microencapsul. 1998; 15: 67–74.
24. Basel A.A., Petrov V.E., Trofimov S.S. et al. Antiamnesic activity of nerve growth factor adsorbed on poly(butyl) cyanoacrylate nanoparticles coated with polysorbate-80. Exp. Clin. Pharmacol. 2005; 6: 3–8.
25. Cassell A.M., Scrivens W.A., Tour J.M. Assembly of DNA/fullerene hybrid materials. Angew. Chem. Intern. Ed. 1998; 37: 1528–1533.
26. Chen Y., Chen J., Dong J. et al. Comparing study of the effect of nanosized silicon dioxide and microsized silicon dioxide on fibrogenesis in rats. Toxicol. Ind. Health 2004; 20: 21–27.
27. Darius J., Meyer F.P., Sabel B.A. et al. Influence of nanoparticles on the brain-to-serum distribution and the metabolism of valproic acid in mice. J. Pharm. Pharmacol. 2000; 52: 1043–1047.
28. Dousset V., Ballarino L., Delalande C. et al. Comparison of ultrasmall particles of iron oxide (USIOP)-enhanced T2-weighted, conventional T2-weighted, and gadolinium-enhanced T1-weighted MR images in rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. Am. J. Neuroradiol. 1999; 20: 223–227.
29. Dugan L.L., Gabrielsen J.K., Yu S.P. et al. Buckminsterfullereneol free radical scavengers reduce excitotoxic and apoptotic death of cultured cortical neurons. Neurobiol. Dis. 1996; 3: 129–135.
30. Dunn I.F., Black P.M. The neurosurgeon as local oncologist: cellular and molecular neurosurgery in malignant glioma therapy. Neurosurgery 2003; 52: 1411–1422.
31. Feynman R.P. There's plenty of room at the bottom. In: Engineering and science. California Institute of Technology, 1960: 22–36. (Русск. пер. опубл. в журн.: Химия и жизнь 2002: 12: 21–26).

32. Figuera M.R., Bonini J.S., Frussa-Filho R. et al. Monosialoganglioside increases catalase activity in cerebral cortex of rats. *Free Radic. Res.* 2004; 38: 495–500.
33. Figuera M.R., Bonini J.S., Oliveira T.G. et al. GM1 ganglioside attenuates convulsions and thiobarbituric acid reactive substances production induced by the intrastriatal injection of methylmalonic acid. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003; 35: 465–473.
34. Figuera M.R., Royes L.F., Furian A.F. et al. GM1 ganglioside prevents seizures, Na⁺, K⁺-ATPase activity inhibition and oxidative stress induced by glutaric acid and pentylenetetrazole. *Neurobiol. Dis.* 2006; 22: 611–623.
35. Friedrich M.J. Nanoscale biosensors show promise. *JAMA* 2005; 293: 1965–1971.
36. Friese A., Seiller E., Quack G. et al. Increase of the duration of the anticonvulsive activity of a novel NMDA receptor antagonist using poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles as a parenteral controlled release system. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000; 49: 103–109.
37. Furian A.F., Oliveira M.S., Royes L.F. et al. GM1 ganglioside induces vasodilation and increases catalase content in the brain. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 43: 924–932.
38. Gulyaev A.E., Gelperina S.E., Skidan I.N. et al. Significant transport of doxorubicin into the brain with polysorbate 80-coated nanoparticles. *Pharm. Res.* 1999; 16: 1564–1569.
39. Hara A., Kutsukake Y., Uemura K.I. et al. Anticoagulant activity of sulfatide and its anti-thrombotic effect in rabbit. *J. Biochem. (Tokyo)* 1993; 113: 781–785.
40. Hoffart V., Lamprecht A., Maincent P. et al. Oral bioavailability of a low molecular weight heparin using a polymeric delivery system. *J. Control. Release.* 2006; 113: 38–42.
41. Howe C.D. Nanotechnology: slow revolution. Cambridge, Maryland: Forrester Res. Corp., 2002.
42. Jang J.S., Kim S.Y., Lee S.B. et al. Poly (ethylene glycol)/poly(epsilon-lon-caprolactone) diblock copolymeric nanoparticles for non-viral gene delivery: the role of charge group and molecular weight in particle formation, cytotoxicity and transfection. *J. Control. Release* 2006; 113: 173–182.
43. Jin H., Chen W.Q., Tang X.W. et al. Polyhydroxylated C(60), fullerenols, as glutamate receptor antagonists and neuroprotective agents. *J. Neurosci. Res.* 2000; 62: 600–607.
44. Johnston M.J., Semple S.C., Klimuk S.K. et al. Characterization of the drug retention and pharmacokinetic properties of liposomal nanoparticles containing dihydropyrimidine. *Biochim. Biophys. Acta* 2007; 1768: 1121–1127.
45. Kateb B., Van Handel M., Zhang L. et al. Internalization of MWCNTs by microglia: possible application in immunotherapy of brain tumors. *Neuroimage* 2007; 37 (Suppl. 1): S9–S17.
46. Kreuter J. Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001; 47: 65–81.
47. Kreuter J., Alyautdin R.N., Kharkevich D.A. et al. Passage of peptides through the blood-brain barrier with colloidal polymer particles (nanoparticles). *Brain Res.* 1995; 674: 171–174.
48. Kreuter J., Petrov V.E., Kharkevich D.A. et al. Influence of the type of surfactant on the analgesic effects induced by the peptide dalargin after its delivery across the blood-brain barrier using surfactant-coated nanoparticles. *J. Control. Release* 1997; 49: 81–87.
49. Kreuter J., Shamenkov D., Petrov V. et al. Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticle-bound drugs across the blood-brain barrier. *J. Drug Target* 2002; 10: 317–325.
50. Leary S.P., Liu C.Y., Apuzzo M.L. Toward the emergence of nanoneurosurgery: part III – nanomedicine: targeted nanotherapy, nanosurgery, and progress toward the realization of nanoneurosurgery. *Neurosurgery* 2006; 58: 1009–1026.
51. Malcolm B., Barnes Jr., Sawatari C. et al. Polymer manipulation and nanofabrication in real time using transmission electron microscopy. *Biomacromolecules* 2007; 8: 70–76.
52. Maureen R. Nanoparticles: health effects-pros and cons. *Environ. Health Perspect.* 2006; 114: 1818–1825.
53. Mihailova N.A., Kaplun A.P., Muhtarov E.I. et al. Nanostructures based on glycosphingolipids as the effective bioactive components delivery system. In: XI Intern. Conf. "Cosmetic products and raw materials: safety and efficacy". Moscow, 2006.
54. Mitsutoshi S., Takayanagi I. Pharmacological studies on fullerene (C60), a novel carbon allotrope, and its derivatives. *J. Pharmacol. Sci.* 2006; 100: 513–518.
55. Moghimi M., Hunter A.C., Murray J.C. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J.* 2005; 19: 311–330.
56. Oberdorster G., Oberdorster E., Oberdorster J. Nano-toxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ. Health Perspect.* 2005; 113: 823–839.
57. Oberdorster G., Sharp Z., Atudorei V. et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal. Toxicol.* 2004; 16: 437–445.
58. Okuyama K. Preparation of nanoparticles via spray route. In: Chemical engineering science (ed. K. Okuyama, I.W. Lenggoro). 2003; 58: 537–547.
59. Olivier J.-C. Drug transport to brain with targeted nanoparticles. *NeuroRx*. 2005; 2: 108–119.
60. Owens D.E., Peppas N.A. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. *Int. J. Pharm.* 2006; 307: 93–102.
61. Pakowski Z. Drying of nanoporous and nanostructured materials. In: Proc. of the 14th Int. Drying Symp. S.Paulo, 2004: 69–88.
62. Pandey R., Ahmad Z., Sharma S. et al. Nano-encapsulation of azole antifungals: potential applications to improve oral drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2005; 301: 268–276.
63. Pandey R., Khuller G.K. Oral nanoparticle-based antituberculosis drug delivery to the brain in an experimental model. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 57: 1146–1152.
64. Pastorino F., Brignole C., Di Paolo D. et al. Targeting liposomal chemotherapy via both tumor cell-specific and tumor vasculature-specific ligands potentiates therapeutic efficacy. *Cancer Res.* 2006; 66: 10073–10082.
65. Ettinger R. The prospect of immortality. NY: Doubleday, 1964. (Русск. пер.: Эттингер Р. Перспективы бессмертия. М.: Научный мир, 2003).
66. Rogacki G. The effect of supercritical CO2 drying on parenchyma. In: Proc. of the 11th Polish Drying Symp. Poznan, 2005: 98–112.
67. Roney C., Kulkarni P., Arora V. et al. Targeted nanoparticles for drug delivery through the blood-brain barrier for Alzheimer's disease. *J. Control. Release* 2005; 108: 193–214.
68. Sarmiento B., Ribeiro A., Veiga F. et al. Alginate/Chitosan nanoparticles are effective for oral insulin delivery. *Pharm. Res.* 2007; 24: 2198–2206.
69. Schultz S., Smith D.R., Mock J.J. et al. Single-target molecule detection with nonbleaching multicolor optical immunolabels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 996–1001.
70. Shadrina M., Nikopensius T., Slominsky P. et al. Association study of sporadic Parkinson's disease genetic risk factors in patients from Russia by APEX technology. *Neurosci. Lett.* 2006; 405: 212–216.
71. Shao K., Hou Q., Duan W. et al. Intracellular drug delivery by sulfatide-mediated liposomes to gliomas. *J. Control. Release* 2006; 115: 150–157.
72. Shao K., Hou Q., Go M.L. et al. Sulfatide-tenascin interaction mediates binding to the extracellular matrix and endocytic uptake of liposomes in glioma cells. *Cell Mol. Life Sci.* 2007; 64: 506–515.
73. Shenoy D., Little S., Langer R. et al. Poly(ethylene oxide)-modified poly(b-amino ester) nanoparticles as a pH-sensitive system for tumor-targeted delivery of hydrophobic drugs: Part 2. In vivo distribution and tumor localization studies. *Pharm. Res.* 2005; 22: 2107–2114.
74. Silva G.A., Czeisler C., Niece K.L. et al. Selective differentiation of neural progenitor cells by high-epitope density nanofibers. *Science* 2004; 303: 1352–1355.
75. Sirsi S.R., Williams J.H., Lutz G.J. Poly(ethylene imine)-poly(ethylene glycol) copolymers facilitate efficient delivery of antisense oligonu-

cleotides to nuclei of mature muscle cells of mdx mice. *Hum. Gene Ther.* 2005; 16: 1307–1317.

76. Steiniger S.C., Kreuter J., Khalansky A.S. *et al.* Chemotherapy of glioblastoma in rats using doxorubicin-loaded nanoparticles. *Int. J. Cancer* 2004; 109: 759–767.

77. Uemura A., Watarai S., Iwasaki T. *et al.* Induction of immune responses against glycosphingolipid antigens: comparison of antibody responses in mice immunized with antigen associated with liposomes prepared from various phospholipids. *J. Vet. Med. Sci.* 2005; 67: 1197–1201.

78. Wang J.X., Sun X., Zhang Z.R. Enhanced brain targeting by synthesis of 3',5'-dioctanoyl-5-fluoro-2'-deoxyuridine and incorporation into solid lipid nanoparticles. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2002; 54: 285–290.

79. Wendell W. *Pharmacogenetics*. Oxford: Oxford Univ. Press, 1997.

80. Witt K.A., Huber J.D., Egleton R.D. *et al.* Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of poly(ethylene glycol) conjugation to met-enkephalin analog [D-pen2,D-pen5]-enkephalin (DPDPE). *Pharmacology* 2001; 298: 848–856.

81. Xie Y.L., Lu W., Jiang X.G. Improvement of cationic albumin conjugated pegylated nanoparticles holding NC-1900, a vasopressin fragment analog, in memory deficits induced by scopolamine in mice. *Behav. Brain Res.* 2006; 173: 76–84.

82. Yang F., Fu D.L., Long J. *et al.* Magnetic lymphatic targeting drug delivery system using carbon nanotubes. *Med. Hypotheses* 2007; 29: 326–340.

83. Zhao C., Jin Y., Zhang Y. *et al.* Comparative study of effects of nano-sized and micro-sized silicon dioxide dust on mouse embryos. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2007; 36: 414–416.

Perspectives of nanotechnologies in clinical neurology

R.D. Seifulla, Z.A. Suslina, E.V. Kulykova, E.K. Kim, A.B. Timofeev, S.N. Illarionov, E.A. Rozhkova

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Key words: nanotechnology, nanomedicine, neurology, drug delivery, nanoparticles, nanotubes, liposomes, fullerene, dendrimer.

Nanotechnologies is a new and rapidly developing field of science and engineering related to targeted manipulation of objects sized within the nano-diapason (10^{-9} – 10^{-12} m); this means principally new characteristics and qualities of the respective systems to be constructed. In the paper, problems of nanotechnology applications in clinical neurology are considered, namely, possibilities and prospects of the use, in diagnostic and medicinal purposes, of biochips, nanosensors, bioreactors, immunonanoparticles, biodegradable polymers, convection-enhanced drug delivery, etc. in various diseases of the nervous system. Special attention is paid to the development of pharma-

cotherapeutic applications, including drug transport systems and targeted nanotherapy, which outlines modern nanomedicine. Different medicinal nano-formulations are discussed, including polymeric nanoparticles, fullerenes, dendrimers, liposomes, nanotubes, etc. The authors' experience in the study of stable glycosphingolipid nanotubes and nanoliposomes as the drug delivery system is presented. For this purpose, the model of skin vasomotor reaction stimulation by cutaneous nitroglycerin application was used: the effect of nitroglycerin was shown to rise 1.5 times with nanotubes as carriers, and 2.5 times with nanoliposomes.

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): первое описание российской семьи с идентифицированной мутацией в гене *Notch3*

С.Н. Иллариошкин¹, П.А. Сломинский², М.И. Шадрин², М.В. Партола², Д.В. Кандыба³, Н.М. Жулев³

¹ Научный центр неврологии РАМН, Москва

² Институт молекулярной генетики РАН, Москва

³ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) — недавно описанная семейная форма ишемического инсульта, обусловленная мутациями гена *Notch3* на хромосоме 19q12. Клинически ЦАДАСИЛ протекает как цереброваскулярное заболевание с патологией мелких артерий мозга: на фоне повторных лакунарных инсультов постепенно нарастают подкорковый, псевдобульбарный, мозжечковый синдромы, когнитивные расстройства. Методы нейровизуализации (КТ, МРТ) выявляют комбинацию небольших лакунарных инфарктов различной локализации с диффузными изменениями белого вещества (лейкоараоз). В статье представлено первое описание российской семьи с верифицированной мутацией в гене *Notch3* — нуклеотидной заменой 832G>A в 5-м экзоне, ведущей к замещению валина на метионин (Val252Met) в 252-м кодоне белка. Эта миссенс-мутация является новой и не описана ранее в других семьях с синдромом ЦАДАСИЛ. Представленное наблюдение подтверждает, что настороженность в отношении синдрома ЦАДАСИЛ следует проявлять во всех случаях патологии белого вещества неясного генеза.

Ключевые слова: ЦАДАСИЛ, лейкоэнцефалопатия, *Notch3*, мутационный скрининг.

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией — синдром ЦАДАСИЛ (англ.: *CADASIL*), представляет собой генетически детерминированную форму ишемического инсульта, детально описанную группой французских исследователей в начале 1990-х годов [5, 26]. Интересно, что в оригинальной семье из северной Франции с синдромом ЦАДАСИЛ сами авторы первоначально предположили возможность нового варианта митохондриальной болезни (митохондриальной цитопатии) [6]. Представленные ранее в литературе отдельные аналогичные наблюдения семейных случаев сосудистого поражения мозга с патологией белого вещества упоминались под самыми разнообразными названиями: "наследственная мультиинфарктная деменция", "хроническая семейная сосудистая энцефалопатия", "семейная прогрессирующая субкортикальная энцефалопатия Бинсвангера", "семейная субкортикальная деменция с артериопатической лейкоэнцефалопатией" и т. п. [8, 24, 25, 27].

Синдром ЦАДАСИЛ — достаточно распространенное заболевание, выявленное к настоящему времени в сотнях семей по всему миру (Европа, страны Северной и Южной Америки, ряд стран африканского континента, Новая Зеландия, Корея и др.) [1, 7, 15]. Распространенность ЦАДАСИЛ в различных популяциях составляет не менее 1 случая на 100 000 населения, однако предполагается, что реальные цифры существенно выше, поскольку многие случаи ЦАДАСИЛ все еще остаются не диагностированными [18]. Как следует из названия, тип наследования ЦАДАСИЛ — аутосомно-доминантный, оба пола поражаются в одинаковой степени.

Клинически синдром ЦАДАСИЛ проявляется обычно на 3–7-м десятилетии жизни повторными ишемическими инсультами или транзиторными ишемическими атаками (ТИА), причем после первых инсультов возможна полная ремиссия симптоматики [1, 2, 7, 15]. Инсульты носят лакунарный характер и, что характерно, возникают обычно в отсутствие артериальной гипертензии и иных сосудистых факторов риска. Нередкими предвестниками лакунарных

инсультов и наиболее ранними клиническими симптомами болезни являются мигренозные приступы (мигрень с аурой). Спустя несколько лет течение болезни может меняться: на смену острым сосудистым эпизодам приходят постепенно прогрессирующая деменция подкоркового типа, нарастающий псевдобульбарный и мозжечковый синдромы, а также аффективные расстройства (чаще по типу депрессии либо биполярных расстройств) [1, 2]. В редких случаях деменция может быть единственным проявлением синдрома ЦАДАСИЛ.

Весьма характерными и ранними (в том числе доклиническими) признаками болезни являются изменения головного мозга, обнаруживаемые при КТ и МРТ: они включают комбинацию небольших лакунарных инфарктов в белом веществе больших полушарий, базальных ганглиях, таламусе и мосту с диффузными изменениями белого вещества по типу лейкоараоза [1, 29]. Достаточно специфичным МРТ-признаком ЦАДАСИЛ считается вовлечение переднего полюса височной доли [19]. Большое значение придается также нарастающей по мере прогрессирования болезни атрофии головного мозга: показано, что ежегодно его объем при ЦАДАСИЛ уменьшается на 0,56%, что вдвое больше, чем в группе здоровых лиц соответствующего возраста [22]. Изменения в белом веществе головного мозга у носителей мутаций могут иметь место уже на 2-м десятилетии жизни при полном отсутствии каких-либо клинических проявлений болезни, поэтому нейровизуализационные исследования считаются важнейшим элементом диагностического алгоритма при обследовании семей, отягощенных ЦАДАСИЛ [29].

Морфологической характеристикой синдрома ЦАДАСИЛ является системная артериопатия с преимущественным поражением мелких церебральных артерий и артериол [1, 5, 14]. Типичны концентрическое утолщение сосудистой стенки за счет субэндотелиальной фиброзной пролиферации и гиалиноза интимы, фибриноидный некроз и интрамуральный отек. При электронной микроскопии могут выявляться гранулярные осmioфильные включения вблизи гладкомышечных клеток мелких артерий. Указанные изменения наблюдаются не только в церебральных сосудах, но и в артериях внутренних органов (почки, печень, селезенка), а также в скелетных мышцах и коже, что позволяет использовать ультраструктурное исследование биоптатов кожи (мышцы) в качестве удобного метода прижизненной диагностики ЦАДАСИЛ [4, 14, 19, 20]. Следует в то же время отметить, что изменения в коже в подтвержденных случаях синдрома могут отсутствовать: согласно данным Н. Markus с соавт. (2002), специфичность биопсии кожи при ЦАДАСИЛ составляет 100% (т. е. выявление гранулярных осmioфильных включений и других характерных изменений мелких артерий достоверно подтверждает диагноз), но при этом чувствительность данной процедуры не превышает 45% [19].

Таким образом, фенотипически синдром ЦАДАСИЛ весьма сходен с субкортикальной артериосклеротической энцефалопатией — болезнью Бинсвангера (наиболее частой формой патологии мелких артерий мозга). Болезнь Бинсвангера развивается обычно на фоне артериальной гипертензии, протекающей с определенными гемодинамическими особенностями (повышение диастолического и вариабельность систолического давления, нарушение циркадного ритма артериального давления) [3], однако у больных ЦАДАСИЛ артериальное давление может оставаться нормальным.

Синдром ЦАДАСИЛ обусловлен повреждением гена *Notch3*, расположенного на хромосоме 19q12 и кодирующего мембранный рецептор, имеющий отношение к сигнальным путям контроля клеточного цикла и развития [13]. На основании результатов экспериментальных исследований предполагается, что белок *Notch3* играет роль регулятора дифференцировки артерий и созревания гладкомышечных клеток сосудистой стенки [9]. На трансгенных моделях показано, что дисфункция *Notch3* ведет к нарушению цереброваскулярной реактивности и повышению резистентности церебральных сосудов [10, 16]. Благодаря открытию гена *Notch3* стала возможной идентификация мутаций и ДНК-диагностика болезни у лиц с подозрением на ЦАДАСИЛ. В отягощенных семьях прямое ДНК-тестирование, так же, как МРТ и биопсия кожи (выявление характерных изменений стенок мелких артерий), позволяют диагностировать носительство мутации у лиц из группы риска на пресимптоматической стадии болезни [18].

Известен сходный вариант генетической артериопатии, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу — ЦАРАСИЛ (церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, англ.: *CARASIL*) [12]. Впервые он был описан в 1976 году под названием "необычная семейная энцефалопатия Бинсвангеровского типа без гипертензии" [17]. К настоящему времени в мире описано не более 20 случаев болезни, причем большинство из них — в японской популяции. Цереброваскулярная симптоматика синдрома ЦАРАСИЛ почти аналогична таковой при ЦАДАСИЛ, однако отличиями рассматриваемой формы являются некоторые дополнительные экстракраневральные симптомы — ранняя алопеция, прогерические изменения кожи, деформирующий спондилит. Молекулярно-генетический дефект при синдроме ЦАРАСИЛ не установлен.

В отечественной литературе есть единичные публикации, посвященные синдрому ЦАДАСИЛ [1, 4], однако до настоящего времени не было описаний случаев болезни, достоверно подтвержденных на молекулярно-генетическом уровне. В настоящей статье мы представляем первое описание российской семьи с синдромом ЦАДАСИЛ, в которой у обследованного пациента была идентифицирована мутация в гене *Notch3*.

Больной М., 72 лет, поступил в клинику с жалобами на общую скованность, замедленность движений, шаткость туловища и невозможность самостоятельной ходьбы, нечеткость и смазанность речи, осиплость голоса, снижение памяти, эмоциональную лабильность и "плаксивость", слабость в правых конечностях, упорные головные боли, нарушение мочеиспускания (эпизодостомы с 70-летнего возраста).

Анамнез заболевания. Пациент в течение нескольких лет страдает артериальной гипертензией, сахарным диабетом II типа. В возрасте 63 и 64 лет перенес повторные острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне кровоснабжения левой средней мозговой артерии, с относительно хорошим восстановлением. На протяжении 5 лет постепенно нарастает паркинсоноподобный синдром с замедленностью движений, расстройством ходьбы ("шаркающая" походка с периодической неустойчивостью и склонностью к падениям), затруднениями в самообслуживании, появилось отчетливое снижение памяти. Принимал наком, проноран — без существенного эффекта. В последние 2 года значительно narosли неустой-

чивость туловища и общая скованность, больной перестал передвигаться самостоятельно. Одновременно появились частичная дезориентировка во времени и пространстве, определенные изменения личности (слабодушие, апатия), более выраженными стали мнестические расстройства, присоединились расстройства речи по типу дизартрии и дисфонии. Пациент неоднократно находился на обследовании и лечении в неврологических стационарах (диагноз — "дисциркуляторная энцефалопатия III ст. на фоне артериальной гипертензии и сахарного диабета, последствия повторных ишемических инсультов в бассейне левой средней мозговой артерии, синдром сосудистого паркинсонизма"), получал соответствующие курсы метаболической, ноотропной и сосудистой терапии. Однако заметных изменений в состоянии на фоне проводимого лечения не отмечалось.

В общем анамнезе — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; в возрасте 70 лет была проведена операция эпицистостомии в связи с задержкой мочи.

Семейный анамнез (см. рис. 1): отец больного в пожилом возрасте умер от "нарушения мозгового кровообращения". Анамнез собран со слов родственников, более точная информация о заболевании отца отсутствует. Других случаев сосудистых заболеваний в семье не выявлено.

Объективно при поступлении: состояние больного удовлетворительное. "Бочкообразная" деформация грудной клетки. Дыхание ослабленное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 90 в мин., АД — 125/80 мм рт. ст. (на лечении), в отделении периодически отмечаются подъемы давления до 180/105 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Наложена эпицистостома.

Неврологический статус. Сознание ясное, при контакте быстро истощается. Ограничение движений глазных яблок во всех направлениях, слабость конвергенции. Апраксия век. Центральная парез VII пары черепных нервов справа.

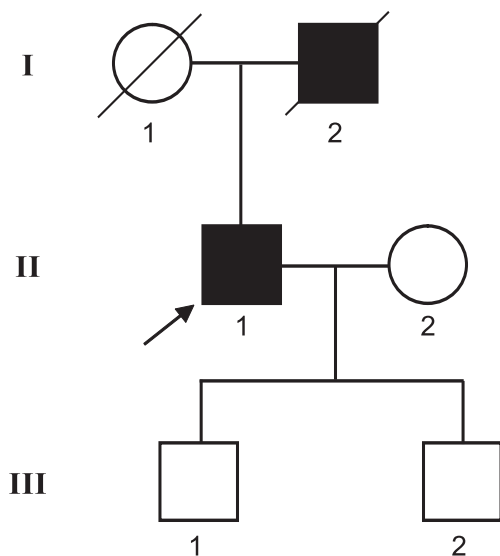


рис. 1: Родословная обследованной семьи
Стрелкой указан проба́нд.

Лицо гипомимичное. Дисфония, выраженное повышение рефлексов мягкого неба и задней стенки глотки. Движения языка ограничены, речь дизартричная, монотонная, понимание ее затруднено. Значительно выражены рефлексы орального автоматизма, высокий нижнечелюстной рефлекс. Насильственный плач и гримасы. Незначительное равномерное снижение мышечной силы в правых конечностях (остаточные явления), темп активных движений в конечностях снижен с обеих сторон. Диффузное повышение мышечного тонуса в руках и ногах: справа — по смешанному типу (пластичность с элементами пирамидного толчка), слева отмечается пластический мышечный тонус с паратонией. Симптом "воздушной подушки". Глубокие сухожильные и надкостничные рефлексы резко повышены с 2-х сторон (D>S), с расширением рефлексогенных зон и аддукторным компонентом. Спонтанный рефлекс Бабинского с 2-х сторон, вызываются сгибательные кистевые и стопные патологические знаки (D>S); выраженный хватательный рефлекс с 2-х сторон. Координационные пробы выполняет в замедленном темпе, единичные интенционные толчки при выполнении пяточно-коленной пробы (D>S). Выраженная атаксия и крупные осцилляции туловища в положении сидя, на кровати может сидеть только с поддержкой. Стоит на широко расставленных ногах, с поддержкой, при этом отмечается пошатывание во всех направлениях; ходить не может из-за выраженной туловищной атаксии. Чувствительность не нарушена. Мочепускание через мочевого катетер (эпицистостома). В процессе осмотра отмечается снижение концентрации внимания, на вопросы отвечает односложно, апатичен, безынициативен. Заметное ограничение круга интересов. Не знает даты и дня недели, с трудом ориентируется во времени года, отмечается также дезориентировка в пространстве (на вопрос о местопребывании путается, отвечает: "в санатории", "на даче" и т.п.). Снижен уровень абстрактного мышления, отмечается выраженное снижение памяти (преимущественно на текущие события). Идеаторная, кинестетическая и пространственная апраксия, акалькулия.

Данные дополнительных методов обследования

В общем, биохимическом и коагулологическом анализах крови, за исключением небольшого увеличения уровня фибриногена (до 4,97 г/л при норме 2,0–4,0 г/л) и транзиторной гипергликемии (повышение сахара до 8,2 ммоль/л), других существенных изменений не выявлено. *Иммунограмма* в норме.

ЭКГ: ритм синусовый, 100 в мин, полная блокада правой ножки пучка Гиса; единичные желудочковые экстрасистолы.

MPT головного мозга (рис. 2). В глубоких отделах белого вещества обоих полушарий большого мозга и полушариях мозжечка определяются множественные небольшие очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме T2, пониженной — в режимах T1 и FLAIR. В белом веществе больших полушарий выявляются также выраженные диффузно-очаговые изменения МР-сигнала — повышенной интенсивности в режимах T2 и FLAIR, слабо пониженной в режиме T1. Выраженно расширены все отделы желудочковой системы, слабо расширено субарахноидальное пространство полушарий большого мозга и мозжечка, умеренно — силвиевы щели, большая цистерна мозга, остальные отделы лик-

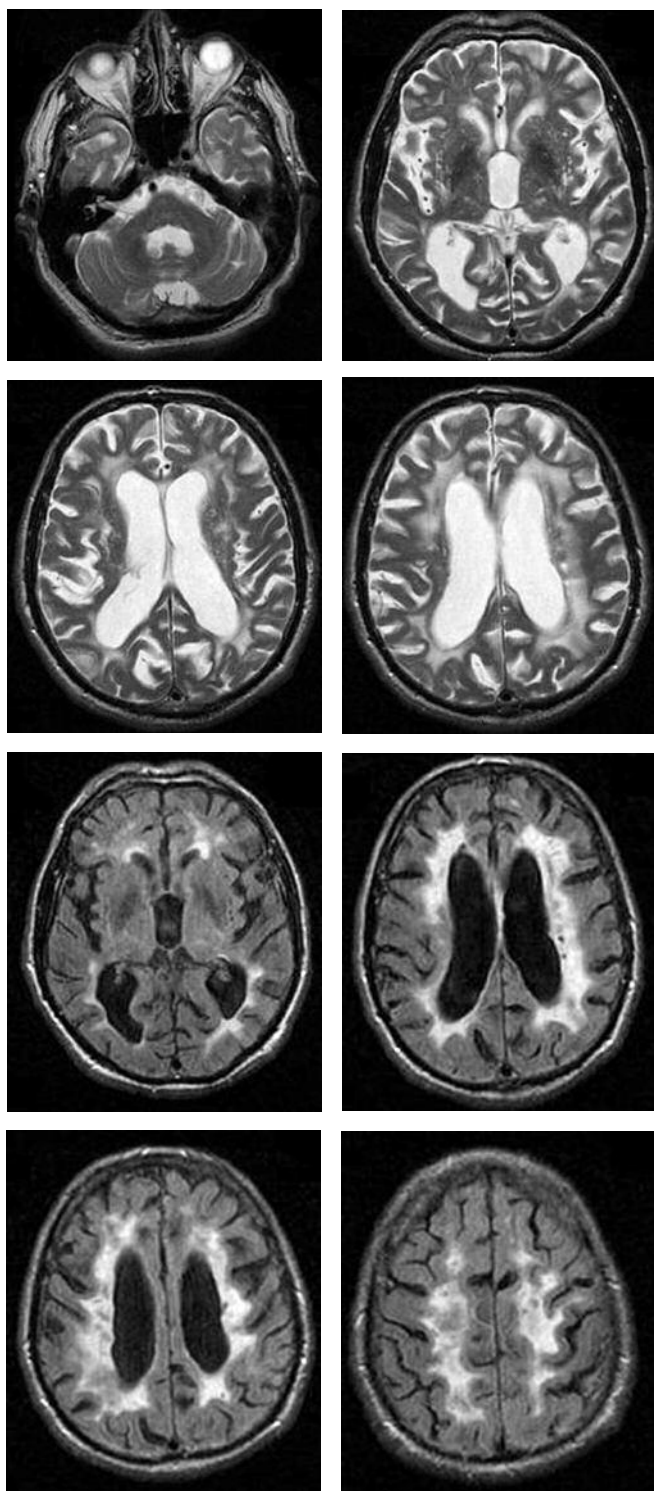


рис. 2: Диффузно-очаговые изменения в веществе головного мозга у больного М.

воросодержащего пространства — в пределах возрастной нормы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** МРТ-данные соответствуют диффузно-очаговым изменениям в обоих полушариях большого мозга по типу дисциркуляторной энцефалопатии. Множественные лакунарные инфаркты в обоих полушариях большого мозга и мозжечка. Смешанная гидроцефалия, преимущественно внутренняя.

МР-ангиография: S-образная извитость в экстракраниальном отделе левой внутренней сонной артерии; вариант отхождения левой задней мозговой артерии от левой внутренней сонной артерии.

ЭЭГ: умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга по типу дезорганизации фоновой ЭЭГ (снижение функциональной активности коры) с признаками дисфункции стволовых структур.

Рентгенография легких: эмфизема легких; легочный рисунок усилен за счет диффузного пневмосклероза, корни легких расширены, фиброзно изменены. Сердце расширено влево и кзади за счет увеличения левого желудочка; аорта развернута, уплотнена.

Клиническое заключение. С учетом клинических и нейровизуализационных данных, у больного имеет место картина прогрессирующей субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии (болезни Бинсвангера) с формированием паркинсоноподобного, псевдобульбарного и мозжечкового синдромов, деменции преимущественно подкоркового типа. Однако, принимая во внимание диссоциацию между значительной степенью и распространенностью поражения белого вещества головного мозга и сравнительно небольшой выраженностью артериальной гипертензии, признано целесообразным исследовать другие возможные причины поражения мелких артерий головного мозга (антифосфолипидный синдром, системные васкулиты, синдром ЦАДАСИЛ и др.).

Результат молекулярно-генетического исследования: при прямом секвенировании гена *Notch3* выявлена новая точечная мутация 832G>A в 5-м экзоне (рис. 3), ведущая к аминокислотной замене валина на метионин (Val252Met) в 252-м кодоне белка.

Диагноз: церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ).

Таким образом, в представленном наблюдении тяжелая прогрессирующая лейкоэнцефалопатия у пациента с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемическими нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе давала, на первый взгляд, все основания для диагностики болезни Бинсвангера. Тем не менее, с учетом положительного семейного анамнеза по цереброваскулярной патологии и некоторых особенностей клинической картины (см. выше) нами был предпринят расширенный диаг-

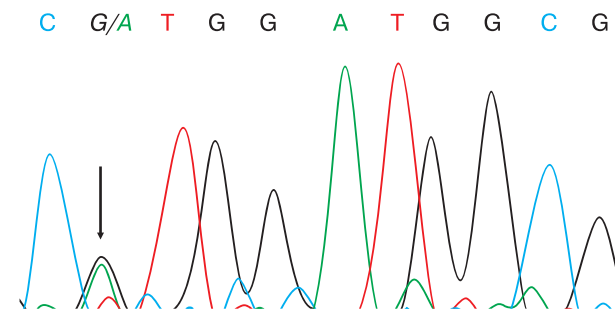


рис. 3: Выявленная мутация 832G A (Val252Met) в гене *Notch3*. Стрелкой в сиквенсе указана нуклеотидная замена G/A.

ностический поиск, увенчавшийся обнаружением точковой мутации в гене *Notch3*. В результате у представленного пациента был достоверно диагностирован синдром ЦАДАСИЛ — первый случай данного заболевания в нашей стране, подтвержденный на молекулярно-генетическом уровне.

Клиническая картина у больного соответствует опубликованным в литературе индивидуальным описаниям и обширным сериям случаев ЦАДАСИЛ: у пациента первоначально отмечались повторные ишемические инсульты с хорошим восстановлением (что может свидетельствовать о лакунарном генезе инсультов), а в последующем неуклонно нарастали подкорковая деменция, экстрапирамидно-мозжечковая симптоматика, аксиальные проявления. МРТ-картина, демонстрирующая наличие диффузного лейкоараоза и множественных лакунарных инфарктов в белом веществе полушарий большого мозга и мозжечка, расширение желудочковой системы и конвекситального субарахноидального пространства, также вполне характерна для описанных случаев ЦАДАСИЛ [1, 19, 28].

К настоящему времени идентифицировано уже свыше 150 мутаций различного типа в гене *Notch3* (база данных HGMD Professional, версия 8.1). Выявленная в обследованном нами случае болезни миссенс-мутация 832G>A (Val252Met) является новой и не описана ранее в семьях,отягощенных синдромом ЦАДАСИЛ. Интересно то, что данная мутация не затрагивает остаток цистеина, хотя для ЦАДАСИЛ очень характерны именно миссенс-мутации с заменой цистеиновых остатков в EGF-повторах в N-концевом внеклеточном домене белка *Notch3* [14].

Представленное наблюдение подтверждает, что настороженность в отношении синдрома ЦАДАСИЛ следует про-

являть во всех случаях патологии белого вещества неясного генеза. Так, например, в недавней работе N. Peters и соавт. (2004) был показан выраженный фенотипический полиморфизм ЦАДАСИЛ с точки зрения течения болезни — от быстрого прогрессирования до стационарного течения и даже незначительного временного улучшения в состоянии больных [21]. Такое разнообразие клинических паттернов достаточно неожиданно, поскольку ранее синдром ЦАДАСИЛ рассматривался преимущественно как прогрессирующее заболевание ЦНС (и это в долговременной перспективе по-прежнему справедливо для абсолютного большинства пациентов). Авторы объясняют свои наблюдения тем, что для ЦАДАСИЛ, как и для других заболеваний мелких сосудов, характерно "ступенеобразное", дискретное нарастание симптомов, а динамика состояния между повторными лакунарными инсультами может быть достаточно вариабельной [11, 23]. При этом фаза хронического прогрессирования рассматривается в связи с нарастанием хронической ишемии мозга и множественными микроинфарктами. Выявленный N. Peters и соавт. [21] полиморфизм болезни и выделенные ими стадии течения ЦАДАСИЛ (стадии острого и хронического прогрессирования, стабилизации и улучшения) обязательно должны учитываться при проведении диагностического поиска.

Адекватное распознавание ЦАДАСИЛ и сходных генетических синдромов расширяет современные представления о патогенетической гетерогенности ишемических нарушений мозгового кровообращения. Можно предположить, что по мере внедрения в практику новых фармакологических методов нейро- и ангиопротекции, в семьях с синдромом ЦАДАСИЛ ключевое значение будет иметь идентификация клинически здоровых лиц из "группы риска", в отношении которых станет возможным проведение превентивной терапии.

Список литературы

1. Буссер М.Г., Жутель А., Шабрия Х. и др. ЦАДАСИЛ — церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией. Неврол. журн. 1997; 3: 20–25.
2. Иллариошкин С.Н. Генетика сосудистых заболеваний мозга. В кн.: Суслина З.А. (ред.) Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005: 327–345.
3. Калашишкова Л.А. Неврологические аспекты сосудистой деменции. В кн.: Суслина З.А. (ред.) Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005: 277–288.
4. Мозолевский Ю.В., Янакаева Т.А., Мельникова Е.А. и др. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией. Неврол. журн. 2005; 2: 34–40.
5. Baudrimont M., Dubas F., Joutel A. et al. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic strokes: a clinicopathological study. Stroke 1993; 24: 122–125.
6. Bousser M.G., Tournier-Lasserre E., Aylward R. et al. Recurrent strokes in a family with diffuse white matter abnormalities and muscular lipidosis. A new mitochondrial cytopathy. J. Neurol. 1988; 235 (Suppl. 1): 54–55.
7. Chabriot H., Joutel A., Vahedi K. et al. CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy): clinical features and neuroimaging. Bull. Acad. Natl. Med. 2000; 184: 1523–1531.
8. Davous P., Fallet-Bianco C. Demence sous-cortical familial avec leukoencephalopathie arteriopathic. Observation clinico-pathologic. Rev. Neurol. 1991; 5: 376–384.
9. Domenga V., Fardoux P., Lacombe P. et al. *Notch3* is required for arterial identity and maturation of vascular smooth muscle cells. Genes Dev. 2004; 18: 2730–2735.
10. Dubroca C., Lacombe P., Domenga V. et al. Impaired vascular mechanotransduction in a transgenic mouse model of CADASIL arteriopathy. Stroke 2005; 36: 113–117.
11. Erkinjuntti T., Inzitari D., Pantoni L. et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. J. Neural Transm. 2000; 59 (Suppl.): 23–30.
12. Fukutake T., Hirayama K. Familial young-adult-onset arteriosclerotic leukoencephalopathy with alopecia and lumbago without arterial hypertension. Eur. Neurol. 1995; 35: 69–79.
13. Joutel A., Corpechot C., Ducros A. et al. *Notch3* mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. Nature 1996; 383: 707–710.
14. Kalimo H., Ruchoux M., Viitanen M. et al. CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. Brain Pathol. 2002; 12: 371–384.

15. Kim Y., Choi E.J., Choi C.G. et al. Characteristics of CADASIL in Korea: a novel cysteine-sparing *Notch3* mutation. *Neurology* 2006; 66: 1511–1516.
16. Lacombe P., Oligo C., Domenga V. et al. Impaired cerebral vasoreactivity in a transgenic mouse model of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke* 2005; 36: 1053–1058.
17. Maeda S., Nakayama H., Isaka K. et al. Familial unusual encephalopathy of Binswanger's type without hypertension. *Folia Psychiatri. Neurol. Jpn.* 1976; 30: 165–177.
18. Markus H.S. Genes for stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1229–1231.
19. Markus H.S., Martin R.J., Simpson M.A. et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002; 59: 1134–1138.
20. Mayer M., Straube A., Bruening R. et al. Muscle and skin biopsies are a sensitive diagnostic tool in the diagnosis of CADASIL. *J. Neurol.* 1999; 246: 526–532.
21. Peters N., Herzog J., Opherk C., Dichgans M. A two-year clinical follow-up study in 80 CADASIL subjects. Progression patterns and implications for clinical trials. *Stroke* 2004; 35: 1603–1608.
22. Peters N., Holtmannspotter M., Opherk C. et al. Brain volume changes in CADASIL: a serial MRI study in pure subcortical ischemic vascular disease. *Neurology* 2006; 66: 1517–1522.
23. Roman G.C., Erkinjuntti T., Wallin A. et al. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurol.* 2002; 1: 426–436.
24. Sonninen V., Savontaus M.L. Hereditary multi-infarct dementia. *Eur. Neurol.* 1987; 27: 209–215.
25. Stevens D.L., Hewlett R.H., Brownell B. Chronic familial vascular encephalopathy. *Lancet* 1977; 2: 1364–1365.
26. Tournier-Lasserre E., Iba-Zizen M.-T., Romero N. et al. Autosomal dominant syndrome with strokelike episodes and leukoencephalopathy. *Stroke* 1991; 22: 1297–1302.
27. van Bogaert L. Encephalopathie sous-corticale progressive (Binswanger) a evolution rapide chez deux soeurs. *Med. Hellen.* 1955; 24: 961–972.
28. van den Boom R., Lesnik Oberstein S.A.J., Ferrari M.D. et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR imaging findings at different ages – 3rd–6th decades. *Radiology* 2003; 229: 683–690.
29. Viswanathan A., Gschwendtner A., Guichard J.-P. et al. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL. *Neurology* 2007; 69: 172–179.

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): first description of a Russian family with the identified mutation in the *Notch3* gene

S.N. Illarioshkin¹, P.A. Slominsky², M.I. Shadrina², M.V. Partola², D.V. Kandyba³, N.M. Zhulev³

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Saint-Petersburg

Key words: CADASIL, leukoencephalopathy, *Notch3*, mutation screening.

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is a recently described familial form of ischemic stroke caused by mutations in the *Notch3* gene on chromosome 19q12. Clinically, CADASIL develops as a cerebrovascular 'small vessel disease': against a background of repeated lacunar strokes, progressing are subcortical, pseudobulbar and cerebellar syndromes and cognitive decline. Neuroimaging methods (CT, MRI) reveal combination of small lacunar infarcts of variable location with

diffuse white matter changes (leucoarosis). In this paper we present the first description of a Russian family with the verified mutation in the *Notch3* gene, nucleotide change 832G>A in exon 5 leading to substitution of valine to methionine (Val252Met) at protein codon 252. This missense mutation is novel and has not been reported before in other families with CADASIL syndrome. The observation presented confirms that CADASIL syndrome should be suspected in all cases of white matter disease of unknown origin.

К 110-летию со дня рождения П.К. Анохина

И.В. Мухина

Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород



Основатель кафедры нормальной физиологии Нижегородского медицинского института Петр Кузьмич Анохин
Иллюстрации к статье взяты из архива кафедры нормальной физиологии имени Н.Ю. Беленкова Нижегородской государственной медицинской академии.

В 2008 году исполнилось 110 лет со дня рождения выдающегося русского физиолога Петра Кузьмича Анохина (14 [27] января 1898 г. — 5 марта 1974 г.). Исследования П.К. Анохина концентрировались на изучении нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе деятельности нервной системы, но основным направлением его теоретических и экспериментальных работ было изучение организма как целостного образования. Широкое признание получила предложенная им теория функциональной системы, а сам он стал основоположником системного подхода в физиологии и биологии. Известна его выдающаяся роль во внедрении системного подхода. С одной стороны, им предложена конкретная, отражающая системный принцип теории функциональной системы с четкой операционной архитектурой, явившейся основой физиологических изысканий, а с другой — проведено все-

стороннее исследование данной теории и экспериментальное доказательство основных ее положений.

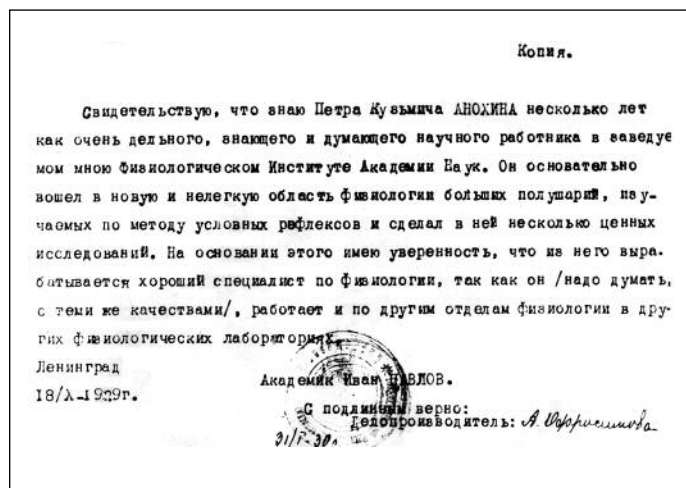
П.К. Анохин родился в семье железнодорожного рабочего, выходца из донских казаков. Его юношеские годы пришлись на события 1917 года и были полны не только революционной романтики, но отмечены реальным участием в конкретных делах. В 1918–1921 гг. он активно участвовал в установлении советской власти на Дону, в качестве инспектора по возведению укреплений вокруг Царицына входил в состав штаба обороны города, был старшим топографом штаба X Армии, как боец Доно-Ставропольского партизанского отряда участвовал в обороне Царицына [4].

Интерес к изучению мозга возник у него в годы гражданской войны. Сотрудникам кафедры нормальной физиологии Нижегородской медицинской академии запомнился его рассказ о том, как им было принято решение прийти в науку о мозге. Во время гражданской войны он являлся сотрудником газеты "Красный Дон". В одной из служебных поездок ночью в степи раздался окрик: "Стойте! Кто идет?!" Нужно было быстро дать ответ: "белые" или "красные". От скорости и правильности ответа зависела жизнь. Он дал правильный ответ: патруль оказался "красным". Повозку пропустили. Отъехав, Петр Кузьмич был потрясен тем, насколько быстро мозг способен оценить ситуацию и принять правильное решение. Именно тогда он и утвердился в мысли посвятить свою жизнь изучению мозга.

В 1921 г. П.К. Анохин поступил на первый курс Государственного института медицинских знаний (ГИМЗ) в Петрограде, которым руководил В.М. Бехтерев. Первая же лекция И.П. Павлова, которую новоиспеченный студент прослушал в Военно-медицинской академии, определила его дальнейшую научную судьбу как физиолога-экспериментатора. Вскоре ему поручили вести научную тему, посвященную изучению баланса между торможением и возбуждением в процессе выработки условного рефлекса, а также исследованию механизма внутреннего торможения, т. е. вопросам, "упорно не поддающимся решению", по определению И.П. Павлова.

С 1930 г. начинается самостоятельный путь П.К. Анохина в науке. Особое значение в его исследовательской деятельности занял нижегородский период — с 1930 по 1935 год. Именно тогда им были заложены основы теории функциональных систем.

В 1930 г. П.К. Анохина избирают профессором и заведующим кафедрой физиологии медицинского факультета Нижегородского университета. Рекомендацию на конкурс дал сам И.П. Павлов (рис. 1). Известный отечественный физиолог А.А. Ухтомский писал: "Можно сказать без преувеличения, что Петр Кузьмич организовал здесь одну из



Рекомендация И.П. Павлова

лучших физиологических кафедр медицинских институтов Советского Союза" [8]. В 1934 г. на Всесоюзном смотре кафедры, возглавляемая профессором П.К. Анохиным, заняла первое место. Он воспитал плеяду талантливых ученых, педагогов, составивших самостоятельную научную физиологическую школу, которую характеризует не только конкретная научная тематика, но и определенная духовная атмосфера. Петр Кузьмич полагал, что для творческого процесса необходима способность одновременно оперировать информацией разного уровня, уметь рассматривать явление или процесс с разных позиций, и определял такую способность как симультанное мышление. Он полагал, что для научного работника необходима способность одновременно оперировать не менее, чем шестью информационными блоками.

После выделения факультета из состава университета и образования на его базе медицинского института П.К. Анохин одновременно руководил и кафедрой физиологии биологического факультета университета. Именно в этот период он предложил принципиально новые методы изучения условных рефлексов: секреторно-двигательный, а также оригинальный метод с внезапной подменой безусловного подкрепления. Это позволило ему прийти к заключению о формировании в центральной нервной системе специального аппарата, в котором заложены параметры будущего подкрепления (модель будущего результа-

та — "заготовленное возбуждение"). Позднее этот аппарат получил название "акцептор результата действия". В это же время вводится понятие "санкционирующая афферентация", позже "обратная афферентация". Начаты исследования центрально-периферических отношений в нервной деятельности с помощью метода гетерогенных анастомозов нервов.

Итогом пятилетнего периода кропотливой экспериментальной работы большого коллектива, который собрал вокруг себя молодой профессор, стала коллективная монография "Проблемы центра и периферии в физиологии нервной деятельности" (1935). В ней П.К. Анохин дал первое определение "функциональной системы". "Понятие функциональной системы и обратной афферентации нами было предложено за 11 лет до развития кибернетики, — писал он. — Данная нами общая характеристика функциональной системы как физиологического замкнутого образования полностью предвосхитила кибернетическое понимание циклических систем организма с "обратной связью" [1].

Тщательно продуманные эксперименты, проведенные П.К. Анохиным в стенах Нижегородского медицинского института, а впоследствии Горьковского медицинского института (с 1932 года), показали, что каждый ответный акт организма есть результат сложного комплекса взаимовлияний центральной нервной системы и афферентных импульсов, поступающих в центральную нервную систему от исполнительных органов. При этом нервные клетки, пользуясь огромным количеством степеней свободы, вступают в те или иные новые функциональные взаимоотношения, диктуемые в каждый данный момент обширной функциональной системой, и все части этой системы содействуют получению определенного приспособительного результата. Она получила название "функциональной системы".

Таким образом, уже в 1935 г. П.К. Анохин дал ее определение. "Под функциональной системой мы понимаем круг определенных физиологических проявлений, связанных с выполнением какой-то определенной функции... Каждая такая функциональная система представляет собой до некоторой степени замкнутую систему, где все протекает благодаря постоянной связи с периферическими органами, в особенности с наличием постоянной афферентации от этих органов" [2]. В этой теории назначение каждой системы предопределялось заданным результатом ее функционирования, а результат являлся системообразующим фактором.



П.К. Анохин и И.П. Павлов



П.К. Анохин с сотрудниками кафедры нормальной физиологии Нижегородского медицинского института. 1932 г.



Профессор П.К. Анохин в кругу сотрудников и студентов. 1933 г. В верхнем ряду первый слева – студент, будущий академик и президент АМН СССР Николай Николаевич Блохин

В 1935 г. П.К. Анохина перевели в Москву во Всесоюзный институт экспериментальной медицины, где он создал отдел нейрофизиологии, который включал лаборатории условных рефлексов, экспериментальной физиологии, морфологическую и эмбриологическую. Уже сама структура отдела отражала тенденцию более углубленного изучения проблемы центра и периферии не только в общефизиологическом, но и эмбриологическом аспекте. В этот же период ученый установил тесные творческие контакты с клиникой неврологии профессора М.Б. Кроля, где его сотрудники проводили клинко-физиологические исследования. С этого времени П.К. Анохин вышел на качественно новый уровень научных изысканий, объектом которых стал человек, а использование теории функциональной системы позволило оценивать состояние не отдельных органов либо той или иной функции, а состояние функциональных систем, образующих в своей совокупности целостный организм.

В годы войны в эвакуации в Томске П.К. Анохин руководил нейрохирургическим отделением травм периферической нервной системы эвакогоспиталя. В 1944–1950 гг. возглавлял отдел физиологии нервной системы Института физиологии АМН СССР, где в разные годы занимал также должности заместителя директора (с 1946 г.) и директора (с 1950 г.).

На состоявшейся в 1950 г. научной сессии, посвященной проблемам физиологического учения И.П. Павлова, направление, развиваемое в физиологии П.К. Анохиным, было декларативно признано ошибочными. Как отмечалось в решении сессии, П.К. Анохин "не двигал вперед павловское учение и на протяжении многих лет занимался ревизией идейных основ материалистического учения И.П. Павлова о высшей нервной деятельности, принижая его значение" [7]. После сессии ученого освободили практически от всех должностей и лишили возможности прово-



Президиум III Поволжской конференции физиологов, фармакологов и биохимиков. Крайний слева – П.К. Анохин, крайний справа – профессор Н.Ю. Беленков. г. Горький, 1963 г.

дить научные исследования в Москве: с 1950 по 1952 г. он заведовал кафедрой физиологии Рязанского медицинского института.

Однако период непонимания его идей был недолгим. В 1955 г. П.К. Анохина избрали по конкурсу на должность заведующего кафедрой нормальной физиологии 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. В этот период Петр Кузьмич продолжал разрабатывать и окончательно сформулировал основные положения теории функциональных систем, развил теорию системогенеза, отражающую последовательное и избирательное созревание функциональных систем и их отдельных компонентов в индивидуальном развитии организмов [5].

В августе того же года заведующим кафедрой нормальной физиологии Горьковского медицинского института становится профессор, а впоследствии член-корреспондент АМН СССР Никита Юрьевич Беленков. Область его научных интересов являлась продолжением идей П.К. Анохина и касалась четырех направлений: интегративной деятельности мозга, механизмов замыкания временных связей, морфо-функциональной организации сенсорных систем, компенсации мозговых функций. Экспериментальные работы выполнялись с привлечением множества современных электрофизиологических методик, а также метода функционального холодового выключения корковых областей, разработанного на кафедре нормальной физиологии Горьковского медицинского института. Полученные Н.Ю. Беленковым и его сотрудниками экспериментальные данные свидетельствовали о том, что не только кора больших полушарий является субстратом, ответственным за осуществление условных рефлексов, но определенную роль в этом играют и субкортикальные структуры. Обобщение результатов всех исследований нашло отражение в двух монографиях Н.Ю. Беленкова: "Условный рефлекс и подкорковые образования мозга" (1965) и "Принцип целостности в деятельности мозга" (1980), в которых он, развивая теорию функциональных систем П.К. Анохина, выдвигает концепцию объединенной мозговой системы, многоуровневого многоканального замыкания временной связи как основы условного рефлекса, идею целостной организации мозговых функций. "Условнорефлекторная приспособительная деятельность организма представляет собой результат весьма сложных взаимоотношений нервных центров головного мозга. Эти взаимоотношения складываются в результате образования многоканальных временных связей, "горизонтально" и "вертикально" направленных и охватывающих различные образования и уровни головного мозга...

Мозг функционирует полноценно только в том случае, если составляющие его структуры работают в единстве для осуществления какой-либо одной наиболее потребной в данный момент цели" [3, 6].

С приходом Н.Ю. Беленкова к заведованию кафедрой Горьковского медицинского института его давние научные связи с Петром Кузьмичем вновь возобновились, тем более что они были физиологами одной ленинградской школы — школы И.П. Павлова. Петр Кузьмич часто посещал Нижний Новгород с рабочими визитами. В один из приездов, глядя на стендовую фотографию, запечатлевшую его беседу с И.П. Павловым и сотрудниками, он с грустью сказал: "Я здесь последний из могикан".

П.К. Анохин ушел из жизни в марте 1974 г. В знак высокой оценки его вклада в науку и признания перспективности развивавшегося им направления в 1974 г. был создан Научно-исследовательский институт нормальной физиологии, носящий его имя. Ведущей задачей института является разработка общей теории функциональной системы. В 1976 г. учреждены научные чтения имени П.К. Анохина (Анохинские чтения), цель которых — систематическое информирование научной общественности о ходе развития научного наследия П.К. Анохина. В Российской академии медицинских наук учреждена премия имени П.К. Анохина, студенческая премия его имени учреждена также в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. В память о П.К. Анохине в Москве, Нижнем Новгороде и Рязани установлены памятные доски, а одна из улиц Москвы названа его именем.

Учение о функциональной системе продолжает развиваться во многих научно-исследовательских учреждениях нашей страны, основным из которых является НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН (директор — ученик Петра Кузьмича, академик РАМН Константин Викторович Судаков). Большой вклад в развитие учения о функциональных системах вносит внук прославленного ученого — член-корреспондент РАМН Константин Владимирович Анохин, заведующий отделом системогенеза НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина РАМН. Его подход, развивающий на новом уровне идеи Петра Кузьмича, состоит в исследовании молекулярно-клеточных механизмов формирования функциональных систем, моделировании поведения и памяти, исходя из принципов работы функциональных систем в мозге.

Список литературы

1. Анохин П.К. Методологический анализ узловых проблем условного рефлекса. М., 1962.
2. Анохин П.К. Проблема центра и периферии в физиологии нервной деятельности. Горький, 1935.
3. Анохин П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. М.: Наука, 1972.
4. Архив Российской АМН. Фонд П.К. Анохина.

5. Беленков Н.Ю. Условный рефлекс и подкорковые образования мозга. М., 1965.
6. Беленков Н.Ю. Принцип целостности в деятельности мозга. М., 1980.
7. Научная сессия, посвященная проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова. Стенографический отчет. М.: Изд. АН СССР, 1950.
8. Ухтомский А.А. О научных работах профессора Петра Кузьмича Анохина. Архив Российской АН, ф. 749, оп. 1, № 50.

Основные научные разработки по неврологии в Хабаровском крае (к 75-летию кафедры неврологии и нейрохирургии Дальневосточного государственного медицинского университета)

А.М. Хелимский

Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск



Сотрудники кафедры неврологии и нейрохирургии Дальневосточного государственного медицинского университета

Кафедре неврологии и нейрохирургии Дальневосточного государственного медицинского университета в сентябре 2007 года исполнилось 75 лет. Организованная в 1932 году, она имеет свою непростую историю и прочные научные традиции. В течение всех прошедших лет основные направления организационной и практической деятельности по специальности в регионе определяли ее сотрудники, поэтому история кафедры и научные исследования по вопросам патологии нервной системы в крае неразделимы.

30-е годы XX века — годы становления неврологии в Хабаровском крае. В СССР в тот период возникла система центральных научно-исследовательских институтов, расположенных преимущественно в Москве, и периферийных медицинских институтов, имевших задачу подготовки врачебных кадров в регионах. Хабаровский край бурно развивался, строились новые города и поселки, увеличивалась численность населения, поэтому потребность в медицинской помощи возростала.

В 1930 году был организован Хабаровский медицинский институт, а в сентябре 1932 года началась подготовка студентов на новой кафедре нервных болезней. Ее возглавил военный врач, доцент И.З. Финкель, приехавший из Ростова-на-Дону после окончания аспирантуры.

Первая подготовленная в этом коллективе монография "Изменения нервной системы при скорбуте" обобщила результаты исследований, проведенных И.З. Финкелем в Ростовской области и Хабаровском крае. В 1934 году на Всесоюзном съезде невропатологов и психиатров прозвучал первый научный доклад сотрудников кафедры И.З. Финкеля, В.М. Пака и В.М. Кантер "Нейропсихические заболевания на Дальнем Востоке".

Приоритетной проблемой, требующей своего решения в те годы, была борьба с существовавшей на Дальнем Востоке природно-очаговой инфекцией, поражающей нервную систему. В 1937 и 1938 годах хабаровские специалисты принимали участие в работе комплексных экспедиций Наркомздрава СССР и Всесоюзного института эпидемиологии и микробиологии, открывших новую нозологическую форму нейроинфекции — клещевой энцефалит.

Изучение клиники клещевого энцефалита в Хабаровском крае было начато в 1936 году в эндемическом очаге и в стационарах Хабаровска И.З. Финкелем, А.Н. Шаповалом, Н.Н. Аносовым и другими врачами. Все последующие научные исследования по этой проблеме выполнялись в тесном сотрудничестве с учеными Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии, внесшими огромный вклад в изучение клещевого энцефалита.

Профессор И.А. Бейлин, заведовавший кафедрой нервных болезней Хабаровского медицинского института в 1936—1940 годах, предложил классификацию этого заболевания и в 1939 году впервые описал поражение экстрапиримидной системы при клещевом энцефалите. Клинические особенности заболевания представлены в 1940 году ассистентом кафедры В.М. Кантер в кандидатской диссертации "Материалы по изучению клещевого энцефалита". Это была первая в Хабаровском крае диссертация, выполненная по специальности "нервные болезни".

А.Н. Шаповал, работавший в Хабаровском крае в этом направлении более 15 лет, установил наличие латентных форм и предложил рабочую классификацию клинических вариантов болезни. Он проводил длительные наблюдения над переболевшими клещевым энцефалитом и в дальнейшем совместно с В.В. Семеновым-Тяньшанской изучал гистопатологию восточного варианта заболевания в сравнении с западным. Эти работы сыграли большую роль в развитии учения о клещевом энцефалите вообще и в Хабаровском крае — в частности. Они легли в основу монографий А.Н. Шаповала "Клещевой энцефалит" (1961), "Хронические формы клещевого энцефалита" (1976), "Клещевой энцефаломиелит" (1980).

Продолжая научные изыскания, заведующая кафедрой нервных болезней профессор В.М. Кантер совместно с руководителем отдела природно-очаговых инфекций Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии профессором Л.А. Веретой в 1963 году обобщила данные об эпидемиологии и клинике заболевания в монографии "Клещевой энцефалит в Хабаровском крае". Авторами предложены эффективные методы специфической профилактики и лечения этого тяжелого поражения нервной системы.

Клинико-электроэнцефалографические исследования при клещевом энцефалите и цистицеркозе головного мозга проведены ассистентом В.И. Александровым. В кандидатской диссертации, защищенной в 1967 году, впервые были представлены особенности электроэнцефалограмм в зависимости от вариантов заболевания и динамики состояния больных.

Клиническая характеристика эффективности специфической терапии при клещевом энцефалите приведена в кандидатской диссертации ассистента Т.А. Захарычевой (1993). Она же в 2002 году представила новые данные в докторской диссертации "Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: течение и исходы при использовании с лечебной и профилактической целью препаратов антител". Было обследовано 1276 больных с целью изучения современного течения и исходов заболевания при различных вариантах специфической профилактики и терапии. Изучены факторы, модифицирующие течение болезни, и разработаны диагностические критерии микст-инфекций. Впервые произведена клиническая и иммуногенетическая оценка заболевания, выявлены региональные группы риска по ассоциации системы HLA с клещевым энцефалитом. Предложены способы лечения больных специфическими иммуноглобулинами для внутримышечного и внутривенного введения, защищенные патентами Российской Федерации.

Резидуальные проявления клещевого энцефалита в Хабаровском крае проанализированы ассистентом Г.А. Прянишниковой (2007). Получены данные о 76 переболевших за 15-летний период. Установлено, что у этих лиц в течение трех лет после острого периода в 100% случаев формировался стойкий иммунный ответ. В 18,8% наблюдений была подтверждена возможность персистенции в организме вируса клещевого энцефалита.

Итогом совместной научно-практической работы сотрудников кафедры и Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии по изучению этой природно-очаговой нейроинфекции стало создание в Хабаровском крае системы специализированной помощи больным клещевым энцефалитом и открытие в 1987 году на клинической базе кафедры краевого Центра диагностики и лечения этого заболевания. Это дало возможность повысить эффективность лечения, снизить летальность в 2 раза, уменьшить частоту поздних осложнений с 28% до 0,4%, сократить длительность пребывания больных в стационаре и сроки реабилитации.

Большая научная работа по проблемам наркомании, кожных заболеваний, рассеянному склерозу проводилась в 1945—1955 годах под руководством заведующего кафедрой, профессора Л.Я. Немлихера. По этим темам защищены кандидатские диссертации ассистентами Н.В. Затонской, Е.Я. Злотниковой-Дыхно, Е.С. Переплетчик.

Кандидатская диссертация ассистента В.И. Толстоноговой "Клинико-пневмоэнцефалографический анализ гипоталамических нарушений", написанная в 1969 году, была посвящена патологии вегетативной нервной системы. Проанализированы результаты обследования 154 больных, впервые проведены сопоставления пневмоэнцефалографических изменений с клиникой заболевания. Ею предложены новые эффективные методы лечения вегетативных расстройств.

Состояние нервной системы при коронарной недостаточности и ревматическом поражении сердца изучалось заведующей кафедрой, доцентом З.В. Зиминной, защитившей на эту тему докторскую диссертацию в 1976 году.

Сезонная динамика церебральных и вегетативных функций при гипертонической болезни у жителей Нижнего Приамурья проанализирована в кандидатской диссертации Л.В. Максимчук (1980). Результатом исследования были практические рекомендации по оптимальной адаптации переселенцев из различных районов страны в условиях Хабаровского края. В последующие годы доцентом кафедры Л.В. Максимчук разработаны клинические и лабораторные методы диагностики перинатального поражения нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. Предложен и запатентован способ лечения перинатального поражения головного мозга с помощью чрезрентгеновского облучения головного мозга гелий-неоновым лазером.

Над проблемой диагностики и лечения неврозоподобного тика у детей и подростков работала доцент Т.А. Козлова, защитившая на эту тему докторскую диссертацию в 1982 году. На материале 295 наблюдений впервые была изучена распространенность и этиологические факторы заболевания, раскрыты механизмы возникновения и развития неврозоподобного тика, создана таблица дифференциально-диагностических признаков гиперкинезов в детском и подростковом возрасте пациентов.

Профессором В.В. Скупченко, руководившим кафедрой в 1987–1991 годах, предложена оригинальная классификация двигательных расстройств при поражении экстрапиримидной нервной системы, сформулирована концепция динамического взаимодействия структур мозга, регулирующих фазические и тонические нервно-мышечные компоненты движений человека. Им изданы монографии "Нейромоторные нарушения и синергетика" (1989), "Мозг, движение, синергетика" (1989), "Фазотонный мозг" (1991).

Т.Н. Погалева (Проскокова) в кандидатской диссертации (1993) представила клинко-патофизиологическое обоснование применения депренила (юмекса) при тонических нейромоторных дискинезиях. Получен патент на изобретение нового способа лечения больных.

Большая научная работа по использованию внутривенной лазеротерапии при заболеваниях и травмах нервной системы проведена под руководством профессора В.В. Скупченко. Положительный эффект этого вида лечения при сосудистых заболеваниях головного мозга доказан в кандидатской диссертации Т.Г. Маховской (1993). Обоснование использования внутривенной лазеротерапии при средне-тяжелой и тяжелой черепно-мозговой травме приведено в кандидатской диссертации ассистента В.В. Германовича (1995). Опыт комплексного лечения компрессионно-ишемической невралгии лицевого нерва с использованием внутривенной лазеротерапии представлен в кандидатской диссертации ассистента Т.А. Щербоносовой (1994). Выпущена монография В.В. Скупченко и Т.Г. Маховской "Лазерная терапия в неврологии" (1995).

Эпидемиология и особенности клиники рассеянного склероза у жителей Хабаровского края проанализированы ассистентом Н.Э. Посвалюк (1993).

В настоящее время одним из приоритетных научных направлений является спинальная нейрохирургия. В докторской диссертации заведующего кафедрой А.М. Хелимского (1996) на материале 597 наблюдений обосновано новое представление о динамике патоморфологических и патогенетических ситуаций при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника. Выделены и изучены семь видов поражения межпозвонковых дисков, вызывающих хронические болевые синдромы, созданы диагностические таблицы для уточнения причин заболевания по клиническим данным. Разработана методика функциональной дискографии и способ функциональной дерекции дисков, экспериментально обоснована и применена в клинике методика клеевой пластики и стабилизации дисков. Оригинальные методы защищены тремя авторскими свидетельствами и патентами РФ. Созданная система нейрохирургического лечения пациентов с хроническими дискогенными болевыми синдромами шейного и поясничного остеохондроза позволила увеличить эффективность оперативных пособий, а по данным 10-летнего катамнеза - добиться практического выздоровления и улучшения у 87% больных, снизить частоту рецидивов заболевания до 4,6%.

Результаты исследований обобщены в монографии профессора А.М. Хелимского "Хронические дискогенные болевые синдромы шейного и поясничного остеохондроза" (2000).

В кандидатской диссертации С.П. Авраменко, завершенной в 2000 году, изучено поражение нервной системы вследствие природно-очаговой инфекции на Дальнем Востоке — геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Им выделены синдромы поражения нервной системы при этом заболевании. Определены диагностические возможности и разработаны показания к применению инструментальных методов исследования с целью выявления ранних проявлений поражения головного мозга.

Проблемы диагностики и лечения соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы у работников железнодорожного транспорта изучены Т.Г. Маховской, защитившей на эту тему докторскую диссертацию в 2004 году. Получены данные о типологии психических расстройств, вегетативных параметрах стационарного и переходного процессов кардиоинтервалографии, спектру электроэнцефалограмм, позволяющие выявить клинические и доклинические проявления заболевания. На основании результатов исследования разработана программа "Система восстановительной медицины для работников Дальневосточной железной дороги", позволяющая улучшить оказание психоневрологической помощи и решать задачи реабилитации и психопрофилактики у работников железнодорожного транспорта.

Особенностям когнитивных расстройств при парциальной эпилепсии и их медикаментозной коррекции посвящена научная работа Н.Б. Сердюк (2006). Выделены группы больных, которым показано назначение нейропептида АКТГ 4-10 (семакса) для лечения указанных нарушений, что позволило повысить эффективность реабилитации больных эпилепсией.

Вегетативно-сосудистая регуляция на ранней стадии цереброваскулярной патологии у железнодорожников проанализирована в кандидатской диссертации Е.Г. Черных (2007). Разработан алгоритм диагностики вегетативно-со-

судистых нарушений у лиц, связанных с обеспечением безопасности движения поездов на железнодорожном транспорте. Предложена оптимальная технология лечения, позволяющая ускорить восстановление трудоспособности пациентов, эффективно решать задачи психофизиологического сопровождения труда железнодорожников.

Приоритетное значение для развития неврологии и медицинской генетики в Хабаровском крае приобретает изучение вопросов распространенности и механизмов развития нейрогенетических заболеваний. Исследование представляет интерес в связи с особенностями миграции населения на территорию края, его многонациональным составом (учитывая проживающих на территории края коренных народов Севера), особыми климатическими и экологическими условиями, низкой плотностью населения и большой удаленностью населенных пунктов друг от друга.

В докторской диссертации доцента Т.Н. Проскоковой (2007) приведена оценка распространенности и спектра наследственных заболеваний нервной системы для сельского и городского населения Хабаровского края, проанализирована их генетическая структура и клинический полиморфизм, дана молекулярно-генетическая характеристика отдельных нозологических форм. Установлено, что основу груза наследственных заболеваний нервной системы в Хабаровском крае составляют нервно-мышечные болезни, заболевания с поражением экстрапирамидной системы и аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии. Выявлены ранее неизвестные клинические варианты ряда наследственных заболеваний нервной системы. Изучена взаимосвязь фенотипических особенностей аутосомно-доминантных атаксий, ювенильного паркинсонизма с характером мутаций в соответствующих генах, что подтверждено при ДНК-диагностике. Разработана региональная система медико-генетического консультирования. Создана основа регистров нейрогенетических заболеваний, что имеет большое значение для совершенствования

системы специализированного неврологического наблюдения, медицинской и социально-реабилитационной помощи больным.

Координация и планирование всех научных разработок по неврологии в Хабаровском крае осуществлялись в Хабаровском медицинском институте (с 1996 года – Дальневосточный государственный медицинский университет). Многие научные темы выполнялись совместно с другими подразделениями университета. Ведущие сотрудники кафедры также вели большую организационно-методическую работу в крае, являясь в разные годы главными внештатными специалистами органов здравоохранения.

Итоги научно-практической работы следующие. На кафедре неврологии и нейрохирургии ДВГМУ выполнено 5 докторских диссертаций (В.М. Кантер, Т.А. Козлова, А.М. Хелимский, Т.А. Захарычева, Т.Н. Проскокова). Защищено 14 кандидатских диссертаций (В.М. Кантер, Н.В. Затонская, Е.Я. Злотникова-Дыхно, Е.С. Переплетчик, В.И. Александров, В.И. Толстоногова, Л.В. Максимчук, Т.Н. Погалева (Проскокова), Т.А. Захарычева, Т.Г. Маховская, Н.Э. Посвалюк, В.В. Германович, Т.А. Щербаносова, С.П. Авраменко).

Выпущено 8 монографий, более 900 журнальных статей. Подготовлено 127 клинических ординаторов. Прошли специализацию более 300 врачей практического здравоохранения. Для врачей-неврологов и нейрохирургов написано 24 методических письма.

Таким образом, большинство научных разработок по неврологии в регионе выполнено на кафедре неврологии и нейрохирургии ДВГМУ. Проведенные исследования способствовали совершенствованию методов диагностики, лечения и профилактики поражений нервной системы, имели большую практическую ценность и внесли весомый вклад в охрану здоровья населения Хабаровского края.

Пленум

Проблемной комиссии "Заболевания центральной нервной системы"

(г. Белек, Турция, 20–21 февраля 2008 г.)



Участники Пленума

Пленум Проблемной комиссии "Заболевания центральной нервной системы" Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России состоялся 20–21 февраля 2008 года в Белеке (Турция). Он был организован головным учреждением Совета – Научным центром неврологии РАМН при поддержке компании "Санофи авентис груп" и посвящен эпидемиологии и профилактике заболеваний центральной нервной системы.

В работе Пленума приняли участие 35 членов Проблемной комиссии – ведущих специалистов в области неврологии, кардиологии, сосудистой хирургии и медицинской генетики из 15 городов России (Москва, Санкт-Петербург, Казань, Ростов-на-Дону, Екатеринбург, Томск, Астрахань, Нижний Новгород, Пенза, Уфа, Ульяновск, Ярославль, Якутск, Нальчик, Саратов). Среди участников были ведущие кафедрами, главные неврологи субъектов Российской Федерации, представители академической науки.

Повестка Пленума включала серию фиксированных докладов, коротких рабочих выступлений и семинаров по вопросам эпидемиологии инсульта, первичной и вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения, а также эпидемиологии и профилактики наследственно-дегенеративных заболеваний центральной нервной системы.

Выступавшие в прениях подчеркивали высокую значимость обсуждаемой проблемы, необходимость дальнейшей активной работы, направленной на совершенствование методологии эпидемиологических исследований в клинической неврологии (в первую очередь, при цереброваскулярных заболеваниях), форм и системы профилактики заболеваний центральной нервной системы.

Пленум принял развернутое постановление.

Постановление Пленума

"Эпидемиология и профилактика заболеваний центральной нервной системы"

Пленум Проблемной комиссии "Заболевания центральной нервной системы", заслушав и обсудив доклады и выступления по эпидемиологии и профилактике цереброваскулярных и наследственно-дегенеративных заболеваний нервной системы, отмечает высокую социальную, медицинскую и научную значимость обсуждаемой проблемы.

Расчеты, выполненные Научным центром неврологии РАМН на базе материалов регистров, показали, что в России ежегодно происходит 400–450 тыс. инсультов. Развитие инсульта нередко приводит к смерти (летальность в острой стадии заболевания составляет 30–35%, а к концу первого года умирают 55–65% больных) или к тяжелой инвалидизации. Около 10% пациентов, переживших инсульт, в резидуальной стадии заболевания полностью

зависимы в повседневной жизни от помощи окружающих. К концу первого года с момента развития заболевания почти у половины больных сохраняются парезы конечностей и у 28% нарушения речи, чтения и письма. Почти в 50% случаев развиваются выраженные нарушения когнитивных функций.

Единственным методом, позволяющим получить достоверную информацию о масштабах проблемы, оценить эффективность существующей в регионе системе помощи больным с ОНМК, уровне и сроках госпитализации, возможности использования в острой стадии заболевания современных высокотехнологичных и высокоинформативных диагностических методов (КТ и МРТ), наличии специализированных отделений для больных ОНМК, доступности для них полноценного реабилитационного лечения, являются регистры инсульта.

Регистры позволяют не только получать базовые данные об инсульте в популяции, но и при специальной организации работы дают возможность изучить динамику основных эпидемиологических характеристик инсульта под влиянием проводящихся национальных профилактических программ. В настоящее время во многих регионах страны выполняются программы борьбы с артериальной гипертензией, осуществляемые в рамках федеральной целевой программы "Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007–2011 годы". Предполагается, что эта работа позволит снизить смертность населения от инсульта на 16–18%. Регистр инсульта становится единственным объективным методом, позволяющим оценить эффективность профилактики инсульта. В связи с этим особое внимание требует контроль качества таких исследований, обеспечивающий высокий уровень верификации данных. Неадекватность проведения регистра и оценки результатов может скомпрометировать проводимую профилактическую работу.

Клинические аспекты профилактики первичного инсульта включают прежде всего активное выявление и адекватное лечение больных с артериальной гипертензией, а также применение антикоагулянтов непрямого действия у пациентов с мерцательной аритмией. Профилактика повторных ОНМК предполагает дифференцированный подход в зависимости от механизма развития первичного инсульта и его патогенетического подтипа. Это возможно определить только при условии, что стационар, в который госпитализируются пациенты с ОНМК, располагает современными высокотехнологичными и высокоинформативными методами диагностики характера инсульта (нейровизуализационными, кардиологическими и др.).

Вторичная профилактика предполагает, наряду с проведением адекватной антигипертензивной терапии и приема варфарина больными с мерцательной аритмией, длительное применение антиагрегантов.

Эффективным средством вторичной профилактики ОНМК является каротидная эндартэктомия у больных с ТИА и малым инсультом при стенозе более 70% диаметра ипсилатеральной сонной артерии. Перспективно применение транслюминальной ангиопластики (стентирование) и разработка новых "щадящих" оперативных вмешательств на магистральных артериях головы.

Применение статинов у больных со стенозирующим поражением магистральных артерий головы становится новым направлением вторичной профилактики инсульта. Длительный прием гиполипидемических препаратов (статинов) позволяет улучшить структуру атеросклеротической бляшки, замедляет ее рост, делает менее "агрессивной", уменьшает риск артерио-артериальной эмболии и окклюзии сосуда.

Существенное значение приобретает система экстренной помощи больным с инсультом, включающая оптимальные уровни и сроки госпитализации не менее 70–75% больных, большинство из которых должны доставляться в специализированный стационар в первые 36 часов с момента развития заболевания.

В настоящее время имеются рекомендации Европейского бюро ВОЗ (2006 г.), включающие как основные принципы ведения больных с инсультом, так и оценочные показатели эффективности лечения этих пациентов, которые могут быть достигнуты к 2015 году. Летальность больных инсультом к концу первого месяца заболевания не должна превышать 15%, более 70% выживших лиц должны быть независимы в повседневной жизни уже через три месяца после инсульта, частота развития повторного инсульта в течение первых двух лет можно реально снизить до 10%.

Серьезную проблему современной медицины представляют дегенеративные и наследственные заболевания нервной системы. Распространенность основных форм нейродегенеративных заболеваний составляет не менее 3–4 на тысячу населения (3–5% у лиц старше 65 лет), а общий груз наследственных заболеваний нервной системы — около 25–40 на 100 000. Принимая во внимание, что эти заболевания, как правило, характеризуются тяжелым неуклонно прогрессирующим течением с физической, психической и социальной дезадаптацией, а эффективные методы лечения в большинстве случаев отсутствуют, вопросы профилактики данных форм патологии приобретают особую актуальность и значимость.

Современные возможности профилактики наследственных заболеваний нервной системы в рамках медико-генетического консультирования отягощенных семей базируются на молекулярно-генетических технологиях. В Российской Федерации в ряде городов (Москва, Санкт-Петербург, Томск, Уфа) существуют специализированные центры, обеспечивающие молекулярную диагностику наиболее распространенных наследственных заболеваний нервной системы. Такая диагностика возможна на сегодняшний день при более чем 50 прогрессирующих наследственных заболеваниях с поражением ЦНС. Важным звеном медико-генетического консультирования является проведение доклинической ДНК-диагностики носительства мутантных генов, что существенно расширяет возможности вторичной профилактики поражения нервной системы. Однако практика пренатальной диагностики, позволяющей осуществлять первичную профилактику нейрогенетических заболеваний, остается (в масштабах страны) достаточно ограниченной. В России практически не проводится преимплантационная диагностика наследственных болезней. Лишь в единичных центрах ведутся исследования, направленные на разработку экспериментальных протоколов генной и клеточной терапии наследственных болезней нервной системы (третичная профилактика).

Серьезной проблемой, выявленной в процессе экспедиционных исследований, является недостаточная связь неврологических и медико-генетических служб регионов, из-за чего многиеотягощенные семьи (особенно с больными взрослого возраста) не получают современную и своевременную медико-генетическую помощь.

В настоящее время для некоторых наиболее значимых мультифакториальных нейродегенеративных заболеваний ЦНС (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и др.) предложены маркеры "высокого риска", позволяющие выявлять лиц с повышенной предрасположенностью к развитию болезни. Эти маркеры могут быть генетическими (аллель e4 гена апоЕ при болезни Альцгеймера, гетерозиготные перестройки в гене паркина при болезни Паркинсона и др.), электрофизиологическими (когнитивные вызванные потенциалы и другие параметры биоэлектрической активности мозга), нейровизуализационными и т. д. Разработка данного подхода позволит поставить вопрос о возможности широкого популяционного скрининга для выявления соответствующих индивидуумов из группы риска и реализации стратегии превентивной нейропротекции.

Пленум постановляет:

– Считать проблему эпидемиологического изучения цереброваскулярных заболеваний и наследственных болезней нервной системы, а также вопросы профилактики инсульта, приоритетным направлением НИР, имеющим большую социальную и медицинскую значимость.

– Продолжить в регионах страны эпидемиологические исследования цереброваскулярных заболеваний, усилив контроль за качеством этих работ, соблюдением участниками таких исследований основных требований проведения программ регистра инсульта, изложенных в методических материалах, подготовленных совместно НАБИ, ГУ НЦН РАМН и Институтом терапии СО РАМН.

– ГУ НЦН РАМН совместно с НАБИ подготовить методические рекомендации по мониторингованию основных эпидемиологических показателей, относящихся к острому инсульту.

– Считать важнейшим направлением создания современной системы оказания помощи больным с инсультом оборудование стационаров для больных с ОНМК современной высокотехнологичной аппаратурой (КТ, МРТ), позволяющей проводить достоверную диагностику инсульта, определение его характера и возможных механизмов развития на европейском уровне.

– Способствовать организации амбулаторных кабинетов (отделений) профилактики сосудистых заболеваний мозга.

– Активизировать просветительскую работу (радио, телевидение, информационные листки, научно-популярные брошюры) по здоровому образу жизни, правильному питанию, контролю АД и уровня холестерина с целью профилактики сосудистых заболеваний нервной системы, обусловленных артериальной гипертензией и атеросклерозом.

– Расширить взаимодействие неврологических учреждений с региональными медико-генетическими консультациями и профильными научными центрами, осуществляющими медико-генетическое консультирование.

– Повысить информированность неврологов о современных возможностях медико-генетической помощи больным с наследственными заболеваниями нервной системы (в процессе обучения на кафедрах неврологии вузов и учреждений последиplomного образования, путем публикаций в неврологической печати, создания и использования электронных баз генетических данных и интернет-сайтов генетических учреждений и лабораторий).

– Способствовать созданию и организации работы лабораторий молекулярной диагностики в крупных городах Российской Федерации на базе ведущих межрегиональных медико-генетических консультаций и неврологических центров для практического внедрения высокотехнологичных методов профилактики наследственно-дегенеративных заболеваний ЦНС (в первую очередь – методов пресимптоматической, пренатальной и преимплантационной ДНК-диагностики).

– Интенсифицировать исследования, направленные на разработку научных и организационных основ создания "генетического паспорта" с целью повышения эффективности профилактики наследственных и частых мультифакториальных заболеваний нервной системы, с проведением соответствующего популяционного скрининга для создания баз данных, ориентированных на осуществление превентивной нейропротекции в группах риска.

– Ходатайствовать перед Минздравсоцразвития России о возрождении статуса главного невролога на всех территориальных уровнях управления, что будет способствовать более оперативному решению организационных аспектов совершенствования специализированной неврологической помощи населению страны, включая профилактику целого ряда социально значимых (в силу их распространенности и тяжести последствий) заболеваний нервной системы.

Реализация программы "Академия неврологии и инсульта" на уровне специализированного городского противоинсультного центра

И.И. Кухтевич, В.Г. Лапатухин, И.Г. Золкорняев

Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза

В 1992 году на базе городской больницы в г. Пензе по инициативе кафедры неврологии Пензенского института усовершенствования врачей был организован противоинсультный центр. Создание центра основывалось на практических разработках по проблеме цереброваскулярной патологии Института неврологии РАМН (ныне — Научный центр неврологии РАМН), а научно-методическое обеспечение соответствующей работы в последние годы осуществлялось в рамках рекомендаций программы "Академия неврология и инсульта", реализуемой Научным центром неврологии РАМН при поддержке компании "Никомед" на территории Российской Федерации.

Несмотря на очевидность и необходимость улучшения результатов лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) и их профилактики как веления времени, создание центра потребовало большой и настойчивой разъяснительной работы с местными органами здравоохранения.

В структуру организованного противоинсультного центра в составе многопрофильной больницы были включены: отделение неотложной неврологии — 60 коек, нейрохирургическое сосудистое отделение — 20 коек, отделение реанимации — 9 коек. На станции скорой медицинской помощи сформирована неврологическая бригада. В штатном расписании было учтено необходимое количество ставок врачей — невролога, нейрохирурга, кардиолога, офтальмолога, логопеда, а также среднего и младшего медперсонала для осуществления круглосуточной работы в экстренном режиме. Из методов нейровизуализации использовались рентгеновская компьютерная томография и доплерографическое исследование мозгового кровообращения.

Больные доставлялись в центр в возможно ранние сроки от начала заболевания: до 3 часов от начала инсульта поступило 2% больных, от 3 до 6 часов — 14%, в течение 12 часов — 35%, от 12 до 24 часов — 31%, спустя сутки и более — 18% больных. За период 2003–2006 гг. в центре ежегодно оказывалась помощь 1100–1200 больным с инсультами и преходящими нарушениями мозгового кровообращения. До 85% пациентов были доставлены в центр службой скорой медицинской помощи. За последние 3 года распределение боль-

ных по формам нарушения мозгового кровообращения выглядело следующим образом: ишемический инсульт — 336 человек (44,3%), кровоизлияние в мозг — 243 (32%), субарахноидальные кровоизлияния — 99 (13,2%), транзиторные ишемические атаки и гипертонический криз — 80 (10%). Длительность пребывания больных с ОНМК в центре составила в среднем 14,5 дня.

Анализ результатов работы за длительный период свидетельствует о снижении больничной летальности от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в городе на 3%, в то время как в целом по области смертность от ЦВЗ не снизилась (рис. 1).

В центре активно проводилось хирургическое лечение кровоизлияний в головной мозг. Хирургическая активность при лечении 243 больных геморрагическими инсультами составила 38,7% (оперировано 94 больных). Показанием к операции служили клинические признаки нарастающего сдавления головного мозга, такие как прогрессирующее ухудшение сознания, наличие внутримозговой гематомы на КТ, сочетающееся со смещением срединных структур мозга, блокада ликвороотводящих путей, выраженный

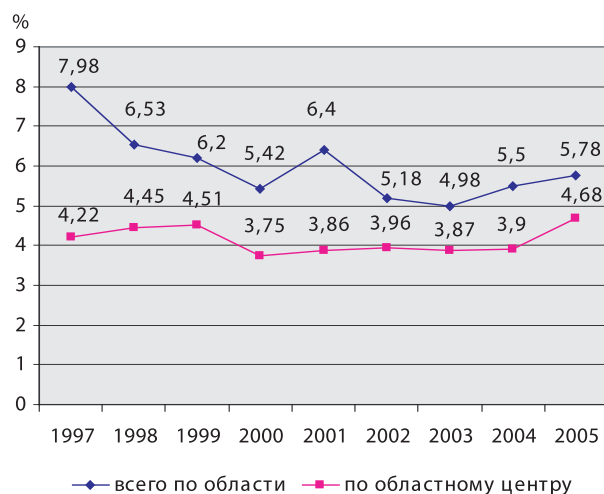


рис. 1: Смертность от цереброваскулярных заболеваний в Пензенском регионе

отек мозга, прорыв крови в желудочки. Результаты лечения геморрагических инсультов хирургическим и консервативным методами представлены в табл. 1.

таблица 1: Результаты лечения геморрагических инсультов хирургическим и консервативными методами

Возраст в годах	Хирургическое лечение		Консервативное лечение		Общее число больных
	Количество больных	Умерли (%)	Количество больных	Умерли (%)	
менее 40	12	3 (25,0)	7	5 (71,4)	19
41–50	25	9 (36,0)	41	21 (52,2)	66
51–60	31	12 (38,7)	61	41 (67,2)	92
более 60	26	15 (57,7)	40	28 (70,0)	66
Всего	94	39 (41,5)	149	95 (63,8)	243

По нашим данным, хирургическое лечение больных с геморрагическими инсультами оправдано в любом возрасте при условии большого объема гематомы или прорыва крови в желудочковую систему.

Оперативные вмешательства применялись и при лечении аневризм головного мозга. Из 64 наблюдавшихся нами больных с аневризмами мозга 43 пациентам произведены операции. 24 из них операции выполнены в остром периоде (58,1%), т.е. в течение первых 14 суток от последнего эпизода субарахноидального кровоизлияния. Послеоперационная летальность составила 27,9%. Не оперирован 21 больной, из них 8 отказались от операции, а 13 не оперированы из-за тяжелого состояния (IV–V степень тяжести по шкале Hunt–Hess). В группе не оперированных больных летальность составила 76,2%.

Работа центра дала возможность улучшить консервативное лечение ишемических инсультов. Одним из главных факторов повышения эффективности лечения является сокращение времени обследования, использование методов нейровизуализации. Даже вне рамок "терапевтического окна" срочная диагностика и, соответственно, лечение повышали шансы на выживаемость больных и уменьшали неврологический дефицит. Поскольку у большинства больных с ишемическим инсультом наблюдалась артериальная гипертензия, коррекция артериального давления проводилась с учетом сохранения достаточного перфузионного давления в сосудах мозга, что достигалось применением блокаторов кальциевых каналов и сернокислой магнезии.

При инсультах средней и легкой степени тяжести в качестве нейропротекции в острой стадии активно использовалось капельное введение глицерина, цитофлавина, мексидола. У больных с тяжелым ишемическим инсультом проводился мониторинг жизненно важных функций, позволявший своевременно активизировать базисную терапию.

Центр упростил задачу реабилитации и долечивания. Тесная связь с загородным санаторием "Хопровские зори" позволила без потери времени прямо из стационара пере-

водить больных в санаторий, где кафедрой был разработан комплекс соответствующего восстановительного лечения.

Организация противоишемического центра позволила оптимизировать преподавание сосудистой патологии врачам-курсам, приезжающим на циклы последипломного обучения. Они получили возможность наблюдать и принимать участие в обследовании, лечении больных в острой стадии инсульта. Оценка динамики неврологической картины, данных нейровизуализации, исследование мозгового кровообращения — все это серьезно повышает мотивацию к профессиональному росту врачей и развитию клинического мышления. Противоишемический центр оказывает консультативную помощь городским неврологам, внедряя в практику общепринятые стандарты лечебной помощи больным с цереброваскулярной патологией.

На базе центра проводится научно-исследовательская работа по изучению прогностических критериев тяжести ишемического инсульта.

Гетерогенность механизмов ишемического повреждения мозга, вовлеченность большого числа факторов значительно усложняют изучение церебральной ишемии. Можно допустить, что некоторые факторы острого периода ишемического инсульта, оказывая кратковременное действие, тем не менее влияют на течение и прогноз заболевания в дальнейшем. Нами была изучена динамика биохимических показателей, отражающих состояние основных патогенетических механизмов (воспаления, оксидантного стресса, состояния нитроокислительной системы, уровня вазоактивных ферментов) в остром периоде ишемического инсульта. Тяжесть неврологического дефицита в остром периоде оценивалась в баллах по Скандинавской шкале инсульта и шкале Оргозо.

Выявлена активация процессов свободнорадикального окисления и воспаления в течение первых 12 часов инсульта, с нарастанием выявленных нарушений на протяжении 3 суток и последующим снижением этих показателей к 14-м суткам заболевания до уровня, сопоставимого с показателями контрольной группы (табл. 2). Установленные закономерности могут указывать на сопряженность и взаимозависимость воспалительных процессов и механизмов оксидантного стресса в остром периоде ишемического инсульта.

Концентрация С-реактивного белка (СРБ) и малонового диальдегида (МДА) достоверно повышались до макси-

таблица 2: Динамика показателей воспаления и свободнорадикального окисления в остром периоде ишемического инсульта

Показатель	Контроль, Ме [25%; 75%]	Ишемический инсульт, Ме [25%; 75%]				
		12 час	1 сут	3 сут	7 сут	14 сут
С-реактивный белок (мкг/мл)	8,16 [5,4; 10,9]	26,0# [9,5; 46,5]	25,0# [18,0; 39,0]	25,5# [20,1; 44,3]	25,0# [17,7; 41,0]	13,0* [4,9; 27,3]
Малоновый диальдегид (нмоль/л)	1,29 [0,62; 1,64]	2,38# [1,23; 3,69]	2,56# [1,52; 3,39]	1,92 [1,43; 2,87]	2,15#* [1,0; 3,4]	1,27* [0,92; 2,25]

*p<0,05 по сравнению с первыми часами инсульта; # – p<0,05 по сравнению с группой контроля.

мальных значений в течение первых трех суток заболевания, постепенно снижаясь к 7–14-м суткам ($\chi^2=12,47$, $p<0,02$). Обнаружена отрицательная корреляция между величиной клинического балла на начало инсульта и концентрацией СРБ на 1-е и 3-е сутки заболевания, что указывает на негативное прогностическое значение этого острофазного белка при ишемическом инсульте. Коррелятивная связь в ряде случаев имела двустороннюю направленность, что может указывать не только на имеющуюся связь между тяжестью ишемического повреждения и выраженностью воспалительного ответа, но и на влияние воспалительных процессов на последующее течение заболевания.

Активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) достоверно повышалась в течение первых суток заболевания, не коррелируя с тяжестью инсульта. Несмотря на то, что не было обнаружено связи между исходной активностью АПФ и тяжестью инсульта, определялась зависимость между активностью АПФ в первые часы заболевания и выраженностью неврологического дефицита на 7–14-е сутки, что может указывать на роль данного фермента как независимого предиктора течения и прогноза ишемического процесса (рис. 2).

Обнаружено раннее повышение активности каталазы сыворотки крови в течение всего периода исследования. Поскольку содержание каталазы в ткани мозга невелико и фермент преимущественно циркулирует в крови, а в ткани мозга основным антиоксидантным ферментом является глутатионпероксидаза, можно предположить, что повыше-

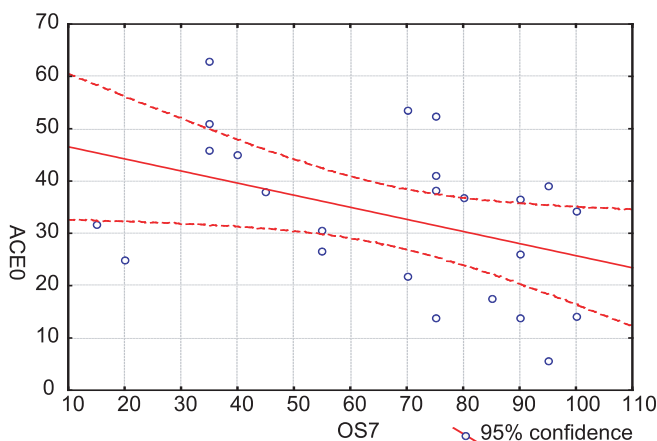


рис. 2: Взаимосвязь активности АПФ в первые часы инсульта и величины суммарного клинического балла к 7-м суткам заболевания

ние активности фермента отражает компенсаторные процессы, в которые вовлечены не только тканевые органеллы системы, но также принимают участие системы на уровне целостного организма. Это указывает на адаптивный характер антиоксидантной системы.

Результаты регрессионной модели свидетельствуют о наличии достоверного влияния на суммарный клинический балл на 14-е сутки инсульта уровня неврологического дефицита в первые его часы, величины ишемического очага по данным КТ, исходной концентрации СРБ (табл. 3).

Кроме того, была обнаружена зависимость между концентрациями метаболитов NO и СРБ в первые часы ишемического инсульта и размерами ишемического очага по данным КТ ($R=0,89$; $F=17,6$; $p<0,001$).

Таким образом, в качестве маркеров тяжести и прогноза развития заболевания в остром периоде ишемического инсульта могут выступать показатели воспалительной реакции (СРБ), нейронального повреждения (метаболиты NO) и перекисного окисления липидов (МДА), которые способны быть одними из основных мишеней терапевтического воздействия.

На наш взгляд, 15-летний практический и научный опыт работы городского противоишемического центра в г. Пензе может быть распространен на другие специализированные медицинские учреждения аналогичного профиля нашей страны.

таблица 3: Влияние показателей воспаления и перекисного окисления липидов на динамику клинических проявлений

Показатель	β	R^2	F	p
Клинический балл в первые часы заболевания	0,713	0,51	36,23	<0,0001
Объем ишемического очага по данным КТ	-0,589	0,35	6,89	<0,02
СРБ	-0,519	0,27	5,52	<0,05
МДА	-0,274	0,07	1,21	<0,2
Метаболиты NO	-0,144	0,02	0,53	<0,4

Ирина Анатольевна Иванова-Смоленская

В мае 2008 года исполнилось 70 лет со дня рождения и 47 лет трудовой деятельности одного из лидеров отечественной нейрогенетики, руководителя нейрогенетического отделения Научного центра неврологии РАМН, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Ирины Анатольевны Ивановой-Смоленской.

Вся врачебная и научная жизнь Ирины Анатольевны неразрывно связана с Научным центром (институтом) неврологии, в котором она прошла большой и славный путь, последовательно являясь клиническим ординатором, аспирантом, младшим, старшим научным сотрудником, заместителем директора по научной работе, а с 1988 года — руководителем нейрогенетического отделения. В 1967 году она защитила кандидатскую диссертацию, в 1987 — докторскую, с 1994 года — профессор.

И.А. Иванова-Смоленская — ведущий специалист страны по проблеме наследственно-дегенеративных заболеваний нервной системы, ее глубокие и разнообразные исследования получили широкое признание в России и за рубежом. Будучи ученицей Н.В. Коновалова и Р.А. Ткачева, она может служить ярким примером преемственности традиций и духа московской неврологической школы, характерная черта которой — сочетание высокого академизма с творческим подходом к решению клинических и научных задач. Не случайно все основные результаты научных исследований И.А. Ивановой-Смоленской и созданной ею школы носят пионерский характер.

Ириной Анатольевной выполнены первые в России работы по изучению клинического и биохимического полиморфизма, патогенеза, разработке новых методов диагностики и лечения болезни Вильсона—Коновалова, эссенциального тремора, хореи Гентингтона, наследственных атаксий, паркинсонизма, мышечных дистрофий. Присущее Ирине Анатольевне чувство нового, дар научного предвидения позволили ей организовать при НИИ неврологии РАМН одну из первых в стране ДНК-лабораторий для больных с неврологическими заболеваниями, что подняло на качественно новый уровень исследования в области молекулярной нейрогенетики. Значителен ее вклад в создание



стройной системы медико-генетического консультирования при наследственных нейродегенеративных заболеваниях и разработку научных основ профилактики данной патологии в нашей стране. Возглавляемый Ириной Анатольевной исследовательский коллектив картировал на хромосомах гены нескольких новых форм наследственных заболеваний нервной системы, и этот приоритетный вклад в изучение генома человека отражен в Каталоге В. МакКьюсика.

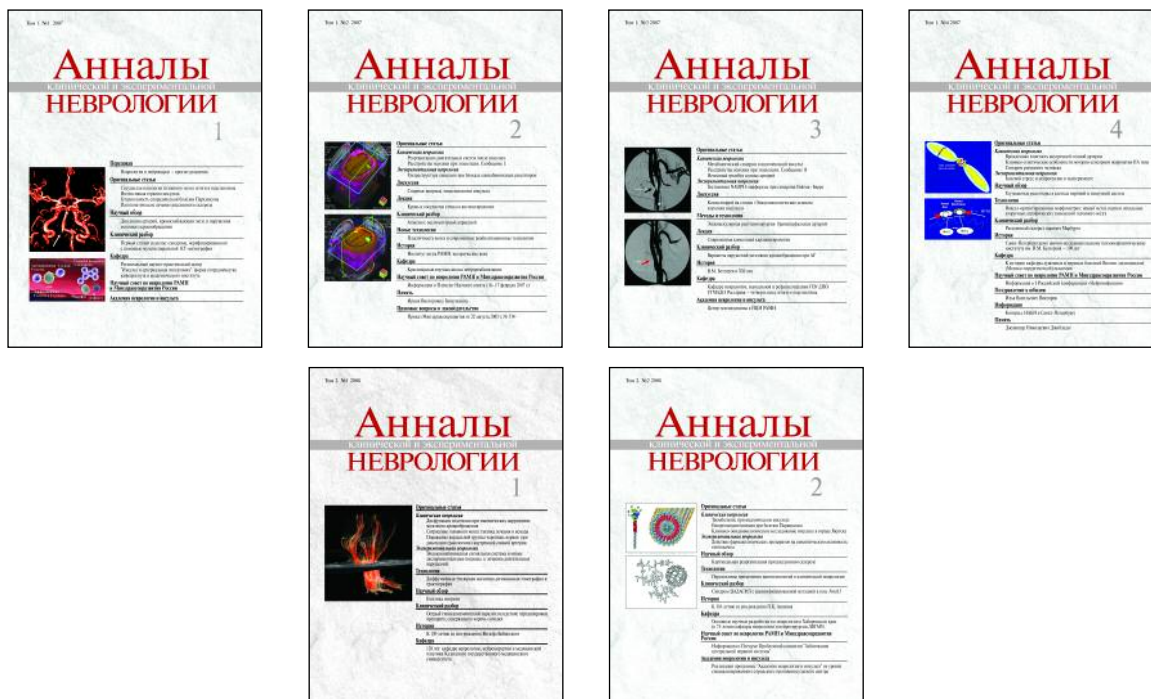
Поистине необъятна многолетняя консультативная деятельность Ирины Анатольевны. Она по праву считается одним из наиболее опытных и квалифицированных клиницистов-нейрогенетиков нашей страны, и ее клинические обходы или консилиумы

с ее участием — это всегда событие для молодых врачей, ординаторов, студентов и, конечно же, пациентов и их родственников.

И.А. Иванова-Смоленская — автор более чем 250 научных трудов, в том числе 4 монографий, 3 изобретений. Под ее руководством успешно защищены 4 докторские и 12 кандидатских диссертаций. Много сил и времени отдает она педагогической работе, щедро делясь богатым научным и клиническим опытом с ординаторами, аспирантами и докторантами, молодыми коллегами. На протяжении последних 10 лет Ирина Анатольевна была руководителем ряда престижных грантов российских и международных научных фондов, имеет большой опыт международного научного сотрудничества. В 1995—2003 годах она признавалась *выдающимся ученым России* в номинации «Фундаментальные проблемы биологии и медицины». В 2005 году ей присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Ирина Анатольевна — яркая личность, красивая женщина и неизменно доброжелательный человек, она пользуется заслуженным уважением коллег и многочисленных учеников и безграничной любовью пациентов.

Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России, редакция журнала, коллеги и ученики от всей души желают Ирине Анатольевне доброго здоровья, оптимизма, большого личного счастья и новых творческих достижений на благо российской науки.



ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» публикует статьи по всем проблемам заболеваний центральной и периферической нервной системы, фундаментальных нейронаук, истории неврологии, деятельности неврологических кафедр страны, а также по смежным с другими медицинскими специальностями проблемам.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, научные обзоры, лекции, клинические разборы, дискуссионные точки зрения, письма в редакцию и другие материалы. Все представляемые материалы проходят обязательное рецензирование и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись должна быть представлена в двух экземплярах, напечатана 12-м шрифтом через 2 интервала на одной стороне белой бумаги форматом А4 (210 x 295 мм) с полями 2,5 см со всех сторон текста. Она должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и сокращенный заголовок; 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографический указатель; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации.

К рукописи в обязательном порядке прилагается электронная версия, идентичная печатной, — на электронном носителе либо в виде файла (файлов), присланного в редакцию по электронной почте.

К статье необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть подпись научного руководителя или иного официального лица, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице — подпись ответственного (корреспондирующего) автора.

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи — информативное и достаточно краткое; 2) фамилии и инициалы авторов; 3) полное название учреждения, в котором выполнялась работа; 4) фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес, номера телефонов и факса, адрес электронной почты автора, ответственного за контакты с редакцией; 5) сокращенный заголовок (колоннитулу) для помещения вверху страниц журнала.

Резюме печатается на отдельной странице, оно должно быть четким, информативным, компактным и полностью отражать основное содержание статьи. В нем следует избегать неконкретных выражений типа «в статье обсуждаются вопросы ...», «разбирается проблема ...» и т.п. Объем резюме — не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются **ключевые слова** (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Обязательно представление резюме **на английском языке**, включая названия статьи и учреждений, фамилии авторов и ключевые слова (при необходимости этот текст будет редактироваться).

Текст. Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–12 страниц, объем клинических разборов — 5–8 страниц, объем лекций и научных обзоров — 12–15 страниц.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые и, по возможности, недавние публикации.

Материалы (характеристика больных) и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных лиц), характеристика экспериментального материала, четко описываются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. Описание методов исследования должно давать возможность их воспроизведения. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна.

Результаты работы. Представляются в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под

соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ). Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в котором дается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. В данном разделе необходимо обобщить и подчеркнуть новые и наиболее важные аспекты результатов проведенного исследования, обязательно в сопоставлении с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», а также дублировать подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение. При сравнительно небольшом объеме статьи разделы «Результаты» и «Обсуждение» могут быть объединены.

Таблицы. Каждая из них печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (при необходимости в таблицах можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. В таблицах желательно указывать статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и значимости полученных различий.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в 2-х экземплярах. Фотографии должны быть выполнены в глянцевом варианте, представлены на электронном носителе с разрешением не менее 300 dpi (1:1). На оборотной стороне иллюстраций мягким карандашом необходимо указать фамилию автора (только первого), номер рисунка, обозначить его верх. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и легенды, разъясняющей части рисунка, символы, стрелки и другие детали, которые могут быть неясны широкой аудитории читателей. В подписях к микрофотографиям указываются окраска (при необходимости) и степень увеличения.

Библиография (список литературы) печатается на отдельном листе или листах через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются по алфавитному принципу: сначала отечественные авторы (или зарубежные, опубликованные на русском языке), затем — зарубежные. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов при этом приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В списки литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Порядок составления списка следующий: а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4-х человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). Если в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия — название издательства, после запятой — год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки — с заглавной буквы ставится «В кн.»: («In:») и фамилия(и) автора(ов) или редактора(ов), затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводятся сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой — номер отечественного журнала (для иностранных журналов номер тома), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц.

Примеры библиографического оформления источников:

Книги

1. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
2. Вольф П. Эпилепсия чтения. В кн.: Темин П.А., Никанорова М.Ю. (ред.) Диагностика и лечение эпилепсий у детей. М.: Можайск-Терра, 1997: 188–195.
3. Harding A.E. The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.
4. Goldman S.M., Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J., Tolosa E. (eds.) Parkinson's disease and movement disorders. 3d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 133–158.

Журналы

1. Верецагин Н.В., Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К. Болезнь Бинсвангера и проблема сосудистой деменции. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1995; 1: 98–103.
2. Block W., Karitzky J., Traber F. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the primary motor cortex in patients with motor neuron disease. Arch. Neurol. 1998; 55: 931–936.

Тезисы докладов

1. Веделаев В.Р., Петров Н.Ю., Ростиславский Н.А. и др. Клинические и биохимические особенности миодистрофии Дюшенна. В сб.: Миология на рубеже веков. Мат.—лы 2-й Всероссийской научно-практич. конф. М., 12–14 июля, 1990: 14–15.
2. Markova E.D., Miklina N.I., Slominsky P.A. et al. Phenotypic polymorphism in large Russian families with dopa-responsive dystonia. In: Eur. J. Neurol. 2005; 12 (Suppl. 2: Proceedings of the IX Congress of the European Federation of Neurological Societies): A99–A100.

Электронные публикации и базы данных

1. Shulman L.M., Gruber-Baldini A.L., Anderson K.E. et al. The evolution of disability in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2008: epub ahead.
2. Ataxia. <http://www.wemove.org/ataxia/>

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал либо сборник, не принимаются.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Российская академия медицинских наук, Министерство здравоохранения
и социального развития РФ, Научный центр неврологии РАМН,
Научный совет по неврологии РАМН и МЗСР РФ
приглашают Вас принять участие в

I Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием).

*Конгресс пройдет 22–23 сентября 2008 года в Москве
в здании мэрии по адресу: ул. Новый Арбат, д. 36.*

Организатор — Научный совет по неврологии РАМН и МЗСР РФ
и его головное учреждение — Научный центр неврологии РАМН.

Основные направления научной программы:

- Эпидемиология болезни Паркинсона и синдромов паркинсонизма в Российской Федерации.
- Болезнь Паркинсона: итоги и перспективы исследований.
- Федеральный протокол ведения больных болезнью Паркинсона.
- Генетические и молекулярные основы болезни Паркинсона.
- Немоторные проявления болезни Паркинсона.
- Расстройства мышечного тонуса и их коррекция.
- Пароксизмальные двигательные расстройства.
- Хирургическое лечение паркинсонизма и других экстрапирамидных заболеваний.
- Неотложные состояния при экстрапирамидных заболеваниях.
- Популяционный скрининг и вопросы ранней диагностики и профилактики паркинсонизма.
- Современные алгоритмы фармакотерапии болезни Паркинсона и других экстрапирамидных заболеваний. Фармакоэкономика.
- Медицинская и социальная реабилитация больных с расстройствами движений. Вопросы качества жизни.

ГУ Научный центр неврологии РАМН

Адрес: 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80.
Тел.: 8 (499) 7408079, (495) 4902201, (495) 4902043, факс: 8 (499) 7408079.
E-mail: nko@neurology.ru, sni@neurology.ru

Ожидаемое количество участников: 2000.

*Дополнительная информация, касающаяся участия в конгрессе,
будет размещена в ближайших номерах журнала
и на сайте ГУ НЦН РАМН: www.neurology.ru*

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Российская академия медицинских наук, Министерство здравоохранения
и социального развития РФ, Научный центр неврологии РАМН,
Научный совет по неврологии РАМН и МЗСР РФ
приглашают Вас принять участие в

I Национальном конгрессе "Кардионеврология" (с международным участием).

*Конгресс пройдет 1–2 декабря 2008 года в Москве
в здании мэрии по адресу: ул. Новый Арбат, д. 36*

Организатор — Научный совет по неврологии РАМН и МЗСР РФ
и его головное учреждение — Научный центр неврологии РАМН.

Основные направления научной программы:

- Болезни системы кровообращения и эпидемиология инсульта в РФ.
- Атеросклероз и атеротромбоз в ангионеврологии и кардиологии.
- Сердце и мозг — органы-мишени артериальной гипертензии. Антигипертензивная терапия при цереброваскулярных заболеваниях.
- Актуальные вопросы первичной и вторичной профилактики инсульта.
- Кардиогенный инсульт: вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики.
- Постинсультная реабилитация больных с кардиологической патологией.
- Хроническая ишемия мозга и когнитивные нарушения при кардиальной патологии.
- Хирургическое лечение при сочетанном поражении сердца и брахиоцефальных артерий. Неврологические осложнения при кардиохирургических вмешательствах.
- Актуальные вопросы нейропротекции (защиты мозга).
- Кардиогенные синкопальные состояния.

ГУ Научный центр неврологии РАМН

Адрес: 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80.

Тел.: 8 (499) 7408079, (495) 4902201, (495) 4902039, факс: 8 (499) 7408079.

E-mail: nko@neurology.ru

Ожидаемое количество участников: 2000.

Дополнительная информация, касающаяся участия в конгрессе,
будет размещена в ближайших номерах журнала
и на сайте ГУ НЦН РАМН: www.neurology.ru