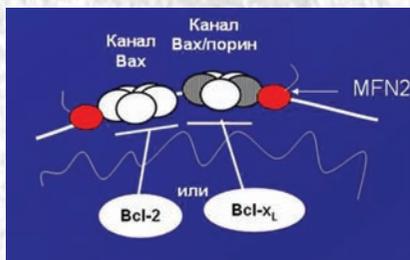
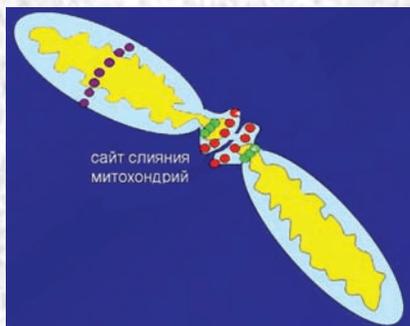


# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

4



## Оригинальные статьи

---

### Клиническая неврология

Врожденная извитость внутренней сонной артерии  
Моторно-сенсорная невропатия ПА типа  
Синдром ригидного человека

### Экспериментальная неврология

Болевой стресс и нейротензин в эксперименте

## Научный обзор

---

Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем

## Технологии

---

Воксел-ориентированная морфометрия в нейровизуализации

## Клинический разбор

---

Рассеянный склероз, вариант Марбурга

## История

---

Санкт-Петербургскому научно-исследовательскому психоневрологическому институту им. В.М. Бехтерева – 100 лет

## Кафедра

---

К истории кафедры душевных и нервных болезней Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии

## Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России

---

Информация о I Российской конференции «Нейроинфекции»

## Юбилей

---

Илья Васильевич Викторov

## Информация

---

Конгресс НАБИ в Санкт-Петербурге

## Память

---

Джуаншер Николаевич Джигладзе



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

NYCOMED

### 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. Хаспекров
В.И. Шмырев	В.П. Чехонин

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Annals of clinical and experimental neurology

Том 1. №4 2007

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

© Издатель ЗАО «РКИ Северо пресс». Шеф-редактор В.Б. Тараторкин, арт-директор О.Н. Валентинов, редакторы: М.И. Лаптева и В.Н. Шмельков, верстка: С.В. Макарова.  
Россия, 119992 г. Москва, улица Трубецкая, 8. Телефон-факс: 8(499) 242 7522, телефон: (495) 245 8618/19, 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.

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. 1, 2 из статьи Е.Л. Дадали, О.А. Щагиной и В.П. Федотова (с. 12).

## **В номере:**

---

### **От редактора** 4

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

---

### **Оригинальные статьи** 5

#### **Клиническая неврология**

Врожденная патологическая извитость внутренней сонной артерии: популяционный скрининг и генетические аспекты

*М.А. Лобов, П.О. Казанчян, С.Н. Иллариошкин, А.О. Четкин, Е.А. Валиков, О.П. Сидорова, Т.Ю. Тараканова, М.А. Лотарева, М.Н. Борисова – Научный центр неврологии РАМН, Москва; МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва*

---

Клинико-генетические особенности моторно-сенсорной невропатии ПА типа 10  
*Е.Л. Дадали, О.А. Шагина, В.П. Федотов – Медико-генетический научный центр РАМН, Москва; Воронежский областной клинический диагностический центр и межобластная медико-генетическая консультация, Воронеж*

---

Синдром ригидного человека с глазодвигательными 15  
и мозжечковыми нарушениями

*Н.Н. Яхно, В.В. Голубева, Ю.В. Мозолевский, О.Е. Зиновьева, Э.А. Катушкина, Б.С. Шенкман, И.Н. Чистяков, З.А. Подлубная, И.М. Выхлянец – Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ММА имени И.М. Сеченова, Москва; Институт медико-биологических проблем РАН, Москва; Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Москва*

---

#### **Экспериментальная неврология** 23

Особенности болевого стресса на фоне введения нейротензина у крыс с токсическим повреждением серотонинергических структур мозга

*Н.П. Шугалев, А.В. Ставровская, А.С. Ольшанский, Н.Г. Ямщикова, Е.В. Калинович – Научный центр неврологии РАМН, Москва*

---

#### **Научный обзор** 28

Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем

*О.Н. Давыдова, А.А. Болдырев – научный центр неврологии РАМН, Москва*

---

#### **Технологии** 35

Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод оценки локальных вторичных атрофических изменений головного мозга

*Ю.А. Колесниченко, В.В. Машин, С.Н. Иллариошкин, Р.Дж. Зайц – Ульяновский государственный университет, Ульяновск; Научный центр неврологии РАМН, Москва; Отделение неврологии Университета Г. Гейне, Дюссельдорф*

<b>Клинический разбор</b>	43
Рассеянный склероз, вариант Марбурга (клиническое описание) <i>О.В. Трифонова, А.В. Переседова, М.Н. Захарова, И.А. Завалишин, Т.С. Гулевская, В.А. Моргунов, М.В. Кротенкова, А.Г. Кориунов, Л.В. Шишкина – Научный центр неврологии РАМН, Москва; НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва</i>	
<b>История</b>	48
Санкт-Петербургскому научно-исследовательскому психоневрологическому институту им. В.М. Бехтерева – 100 лет <i>Н.Г. Незнанов, М.А. Акименко, В.А. Михайлов, П.С. Мокшанцев, О.А. Балунов, Д.В. Захаров – Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева</i>	
<b>Кафедра</b>	52
К истории кафедры душевных и нервных болезней Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии <i>М.М. Одинак, А.А. Михайленко, А.П. Коваленко, И.В. Литвиненко – ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург</i>	
<b>Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России</b>	57
I Национальная конференция «Нейроинфекции»	
<b>Юбилей</b>	59
Илья Васильевич Викторов	
<b>Информация</b>	60
II Российский международный конгресс «Цереброваскулярная патология и инсульт»	
<b>Память</b>	61
Джуаншер Николаевич Джигладзе	



## От редактора

### Уважаемые коллеги и друзья!

---

Нашему журналу исполнился ровно год. Позади – непростой период становления, на протяжении которого проходила проверку выбранная концепция журнала, утверждались основные рубрики, складывалось взаимодействие членов редакционной коллегии и рецензентов, редакторов, художников, корректоров и всех тех, кто принимал прямое участие в подготовке первых выпусков. Мы благодарны нашим авторам, представляющим научные неврологические школы Москвы, Санкт-Петербурга, Красноярска, Ульяновска, Екатеринбургa и других городов России, которые своими материалами поддержали журнал с первых дней его существования.

Мы стремились к тому, чтобы с самого начала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» имели свое собственное узнаваемое лицо. И таким «фирменным знаком» стало отражение на страницах журнала неразрывной связи между клиническими и фундаментальными исследованиями, представление широкого спектра современных нейронаук, новых технологий в неврологии, оригинальных неврологических научных школ Российской Федерации. В качестве печатного органа Научного совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России наш журнал регулярно освещал важнейшие события в жизни неврологического сообщества, информировал о принятых научно-организационных решениях и способствовал координации научных исследований в области неврологии.

Особую благодарность хотелось бы высказать нашим читателям за их искренний интерес к нашему детищу и поддержку журнала. Теплое и заинтересованное отношение аудитории придает нам уверенность и служит лучшим доказательством того, что мы движемся в правильном направлении и делаем нужное дело. В настоящее время журнал «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» внесен в объединенный каталог «Пресса России» том 1 (подписной индекс – 29 662) и доступен по подписке как для индивидуальных читателей, так и для организаций. Мы призываем всех к сотрудничеству и надеемся, что журнал и дальше будет заметным явлением в научной медицинской периодике нашей страны.

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

# Врожденная патологическая извитость внутренней сонной артерии: популяционный скрининг и генетические аспекты

М.А. Лобов<sup>1</sup>, П.О. Казанчян<sup>1</sup>, С.Н. Иллариошкин<sup>2</sup>, А.О. Четкин<sup>2</sup>, Е.А. Валиков<sup>1</sup>,

О.П. Сидорова<sup>1</sup>, Т.Ю. Тараканова<sup>1</sup>, М.А. Лотарева<sup>1</sup>, М.Н. Борисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

<sup>2</sup>Научный центр неврологии РАМН, Москва

*В настоящей работе представлены результаты скрининга различных вариантов патологической извитости внутренних сонных артерий (ПИ ВСА) в общей детской популяции и в отобранной группе детей, страдающих мигренью и мигреноподобной головной болью. Отмечена высокая распространенность ПИ ВСА, в том числе гемодинамически значимых вариантов извитости, в обеих исследуемых группах. Данные клинических, морфологического, генеалогического и генетического исследований подтвердили наследственную детерминированность ПИ ВСА и ее взаимосвязь с наследственной синдромальной патологией соединительной ткани.*

**Ключевые слова:** патологическая извитость внутренних сонных артерий, скрининг, дуплексное сканирование, дисплазия соединительной ткани, синдром Элерса–Данло, сегрегационный анализ.

Эпидемиологические исследования последних лет показали, что нарушения мозгового кровообращения в структуре детской неврологической патологии не являются редкостью (суммарно они достигают 8–10%) [8]. По данным национальных регистров, частота инсультов у детей составляет от 2–3 до 13 на 100 000 [14, 17, 20], а смертность от инсульта – 7–36% [12, 15, 22].

Спектр патологических состояний, приводящих к ишемическим поражениям головного мозга в детском возрасте, достаточно широк. К ним относят врожденные пороки сердца, инфекционно-аллергические васкулиты, токсические поражения сосудов головного мозга, заболевания, проявляющиеся симптоматической артериальной гипертензией, гематологические расстройства, генетические нарушения, вазомоторные дистонии, мигрень и пр. [10, 14, 15, 22, 25]. Однако одной из основных причин острой и хронической церебральной ишемии у детей в настоящее время принято считать врожденные аномалии *прецеребральных и церебральных артерий* [1, 6, 10, 12, 19, 21, 22, 23]. По нашим данным, более 70% транзиторных ишемических атак и инфарктов мозга связаны с врожденной патологией магистральных артерий головы, и прежде всего с патологической извитостью внутренней сонной артерии (ПИ ВСА) – изолированной либо сочетающейся с другими пороками сердечно-сосудистой системы [3].

В литературе последних лет обсуждается вопрос о роли врожденной неполноценности соединительной ткани в формировании ПИ ВСА; приводятся клинические наблюдения сочетания удлинений и деформаций сонных и позвоночных артерий, аневризм церебральных сосудов и др. с синдромами Элерса–Данло (СЭД), Марфана, Штурге–Вебера [7, 9, 13, 18, 26, 27].

По результатам ряда экспериментальных исследований предложена одна из наиболее вероятных гипотез патогенеза конфигурационных сосудистых аномалий: появление дефектов в структуре эластина и коллагена вследствие эндогенного (возможно, генетически детерминированного) усиления активности деградационных энзимов (коллагеназы и эластазы) [16].

Несмотря на значительное количество публикаций по проблеме врожденных аномалий прецеребральных сосудов, ряд вопросов остаются до сих пор спорными и до конца не изученными. В частности, не существует уточненных данных о распространенности ПИ ВСА в общей детской популяции и их структуре, поскольку популяционные скрининговые исследования с использованием верифицирующих ангиологических методов не проводились; помимо этого, не определена в полной мере взаимосвязь ПИ ВСА с синдромальной патологией соединительной ткани и ее наследственная детерминированность.

В настоящей работе представлены результаты скрининга ПИ ВСА в общей детской популяции и отобранной группе детей, страдающей мигренью и мигреноподобными пароксизмами, а также данные генеалогического и генетического исследований.

## Характеристика больных и методов исследования

Нами проведен скрининг ПИ ВСА в общей детской популяции и отобранной группе детей с вазопатическими головными болями с использованием метода цветового дуплексного сканирования магистральных артерий головы (ДС МАГ). Общепопуляционная группа включала 236 детей (112 мальчиков и 124 девочки), учащихся средних школ

г. Серпухова Московской области в возрасте 9–16 лет (группа 1). Параллельно были обследованы 200 детей (79 мальчиков и 121 девочка) в возрасте 7–16 лет, страдающих мигренью и мигренеподобной цефалгией (группа 2).

Генеалогическое исследование проведено на примере полных семей 16 пробандов с двусторонними гемодинамически значимыми ПИ ВСА, сочетавшимися у 7 пациентов с аномалиями позвоночных артерий (гипоплазии, аномалии положения, патологическая извитость).

Методом ДС обследовано 47 родственников первой линии родства (32 родителя и 31 sibс). ДС МАГ проводилось по стандартной методике на аппаратах "Aspen" фирмы "Siemens" (Германия) и "Aloka-3500" фирмы "Aloka" (Япония). Гемодинамическая значимость выявляемой деформации ВСА определялась в спектральном режиме по изменению качественных и количественных характеристик кровотока, соответствующих "эффекту стенозирования", диапазону прироста пиковой систолической скорости кровотока на "выходе из стеноза". За нормативные показатели принимались опубликованные данные [4].

Медико-генетическое консультирование с целью выявления синдромальной патологии соединительной ткани проведено 32 детям с выявленными ПИ ВСА. Диагноз СЭД или недифференцированной дисплазии соединительной ткани устанавливался согласно 9-балльной модифицированной шкале гипермобильности суставов с учетом иных признаков слабости соединительной ткани (пролапсы клапанов сердца, аномальное расположение хорды, повышенная растяжимость кожи, ортопедические дефекты и пр.) [11].

Для определения возможной модели наследования ПИ ВСА проведен сегрегационный анализ методом неполной регистрации Вайнберга (простая, единичная регистрация). При сегрегационном анализе учитывали только семьи с двумя и более sibсами (4 семьи), типом брака родителей Аа × аа. Группу исследования составили 6 семей пробандов без признаков синдромальной патологии соединительной ткани. При использовании данного метода наблюдаемая сегрегационная частота определяется как отношение "больных" sibсов-пробандов ко всем sibсам. Расчет ведется по формулам:

$$p = \frac{r - N}{s - N} \quad \sigma = \sqrt{\frac{p(1-p)}{\sum s - N}} \quad t = \frac{p - p}{\sigma}$$

где  $p$  – наблюдаемая сегрегационная частота,  $p$  – ожидаемая сегрегационная частота для данного типа брака,  $\sigma$  – стандартное отклонение,  $r$  – пораженные потомки,  $s$  – общая численность потомков,  $N$  – число всех семей,  $t$  – критерий Стьюдента.

Гипотезу об аутосомно-рецессивном или аутосомно-доминантном типе наследования отвергают, если разность между ожидаемой и наблюдаемой сегрегационной частотой больше удвоенного стандартного отклонения (дисперсии) [5].

## Результаты и их обсуждение

В результате проведенного популяционного скрининга различные варианты ПИ ВСА выявлены у 69 (29,2%) детей

(табл. 1). С- и S-образные извитости ВСА без нарушений гемодинамики обнаружены у 50 (21,1%) детей. Кровоток в парных ВСА соответствовал возрастным нормативам и имел обычные спектральные характеристики.

ПИ ВСА с образованием острых углов, перегибов, петель с эхографическими признаками нарушения гемодинамики, соответствующими "эффекту стеноза", выявлены у 19 (8%) детей. У 6 (2,5%) мальчиков "эффект стенозирования" составлял более 50%. Двусторонние варианты ПИ ВСА обнаружены у 28 (11,8%) детей, сочетание извитости ВСА с аномалиями позвоночных артерий наблюдалось у 6 (2,5%) обследованных.

ПИ ВСА чаще встречалась у мальчиков, чем у девочек: 35,7% и 23,3% соответственно. Соотношение гемодинамически значимых вариантов извитости при этом составило 16,1% и 0,8%.

В отобранной группе детей ПИ ВСА обнаружена у 59 (29,5%) пациентов (табл. 2). С- и S-деформации без гемодинамических нарушений выявлены у 21 (10,5%) ребенка. ПИ ВСА с образованием острых углов, перегибов и петель, признаками "эффекта стенозирования" обнаружена у 38 (19%). У 25 (12,5%) детей "эффект стенозирования" превы-

таблица 1: Структура ПИ ВСА в общей детской популяции

Форма деформации	Распределение по полу		Всего
	мальчики	девочки	
Конфигурация ВСА не нарушена	72 (30,5%)	95 (40,3%)	167 (70,8%)
С- и S-образные варианты извитости без нарушений гемодинамики	22 (9,3%)	28 (11,9%)	50 (21,2%)
Деформации (с образованием острых углов, петель) с умеренными нарушениями гемодинамики, «эффектом стенозирования» <50%	12 (5,1%)	1 (0,4%)	13 (5,5%)
Деформации с выраженными нарушениями гемодинамики, «эффектом стенозирования» >50%	6 (2,5%)	-	6 (2,5%)
Итого	112 (47,5%)	124 (52,5%)	236 (100%)

таблица 2: Структура ПИ ВСА в группе детей с вазопатической головной болью

Форма деформации	Распределение по полу		Всего
	мальчики	девочки	
Конфигурация ВСА не нарушена	34 (17,0%)	107 (53,5%)	141 (70,5%)
С- и S-образные варианты извитости без нарушений гемодинамики	11 (5,5%)	10 (5,0%)	21 (10,5%)
Деформации (с образованием острых углов, петель) с умеренными нарушениями гемодинамики, «эффектом стенозирования» <50%	11 (5,5%)	2 (1,0%)	13 (6,5%)
Деформации с выраженными нарушениями гемодинамики, «эффектом стенозирования» >50%	23 (11,5%)	2 (1,0%)	25 (12,5%)
Итого	79 (39,5%)	121 (60,5%)	200 (100%)

шал 50%. Двусторонние варианты ПИ ВСА выявлены у 38 (19%) обследованных, сочетание извитости ВСА с аномалиями позвоночных артерий – у 23 (11,5%). Как и в общей популяции, в данной группе детей (группа 2) ПИ ВСА чаще обнаруживалась у мальчиков, чем у девочек (56,9% и 11,5% соответственно). Соотношение гемодинамически значимых вариантов извитости составило 43% и 3,3%.

При медико-генетическом консультировании пациентов с ПИ ВСА в 21,8% случаев был диагностирован СЭД, в 37,5% случаев – недифференцированный синдром недостаточности соединительной ткани (НДСТ). Между тем "неспецифический фон" в виде отдельных маркеров неполноценности соединительной ткани (нарушение осанки, неправильный рост зубов, гипермобильность суставов, гиперэластичность кожных покровов, плоскостопие, воронкообразная деформация грудины, пролапсы митрального клапана, аномалии расположения хорды) выявлялся у большинства детей обеих групп. Однако степень "фенотипической напряженности" признаков не достигала выраженности, соответствующей критериям диагностики синдромальной патологии соединительной ткани.

Взаимосвязь ПИ ВСА и врожденных коллагенопатий подтверждают и результаты гистологических исследований резецированных при операции участков артерий. Так, в зоне

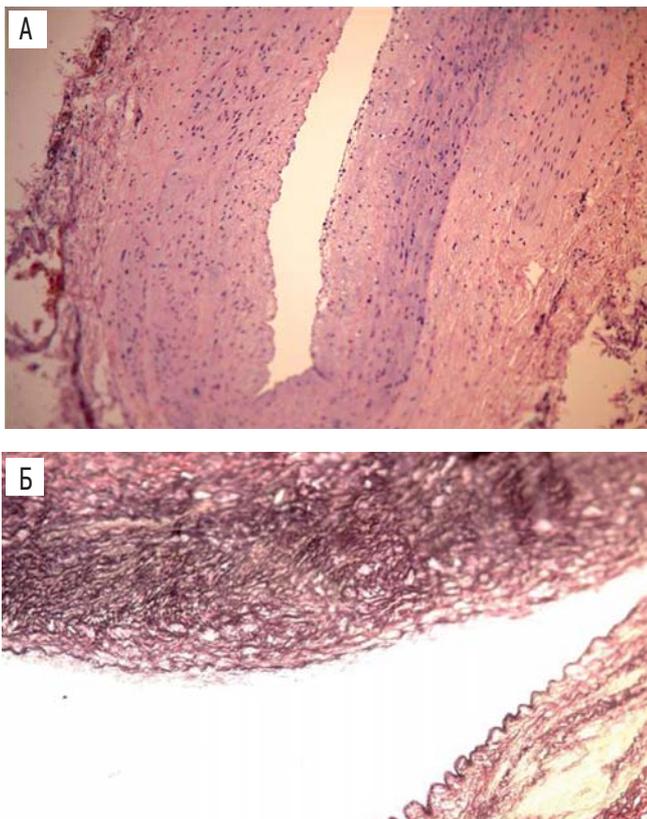


рис. 1: Гистологическое исследование извитых участков артерий, резецированных при операции (исследование выполнено профессором И.А. Казанцевой, МОНКИ)

А – сужение просвета артерии. Окрашивание гематоксилином и эозином.  
Б – вверху разволокнение внутренней эластической мембраны, гиперэластоз; внизу деструкция и очаговое исчезновение эластических волокон, гофрированность эластической мембраны. Окрашивание по ван Гизону–Вейгерту (на соединительную ткань и эластину).

извитости (рис. 1) выявлялись дегенеративные изменения эластических волокон с компенсаторным гиперэластозом и мультипликацией внутренней эластической мембраны, развитие мукоидного отека и пролиферация гладкомышечных клеток [2].

При обследовании родственников первой степени родства различные варианты ПИ ВСА, аналогичные таковым у пробандов, обнаружены у трех отцов, четырех матерей и трех сибсов. Общее число семейных случаев составило 50% (8 семей). Во всех наблюдениях деформации сонных артерий у родителей были односторонними и в целом гемодинамически менее значимыми, чем у детей. Характерный пример родословной представлен на рисунке 2.

При медико-генетическом консультировании СЭД и НДСТ диагностированы у 10 пробандов (по 5 случаев каждого синдрома).

Шесть семей пробандов без признаков синдромальной патологии соединительной ткани составили, как было указано, группу для проведения сегрегационного анализа. В двух семьях ПИ ВСА наблюдалась только у одного из детей, а у родителей патологии ВСА не выявлено. В четырех семьях извитость обнаружена у одного из родителей, то есть родословная соответствовала аутосомно-доминантному типу наследования (рис. 3). Случаев обнаружения ПИ ВСА у сибсов при отсутствии извитости у родителей не отмечено; таким образом, родословных, соответствующих аутосомно-рецессивному типу наследования, не выявлено. ПИ ВСА наблюдалась у детей обоих полов, что исключает X-сцепленный рецессивный тип наследования; варианты извитости обнаруживались у отцов и сыновей, что исключает также и X-сцепленный доминантный тип наследования.

С учетом полученных данных проведено исследование соответствия наследования ПИ ВСА аутосомно-доминантному типу наследования. Наблюдаемая сегрегационная частота равна:  $p = 0,429$ ,  $\sigma = 0,19$ ,  $t = 0,374$ . Различия между ожидаемой и наблюдаемой сегрегационной частотой статистически значимы при  $t > 2,2$ . Таким образом, полученное

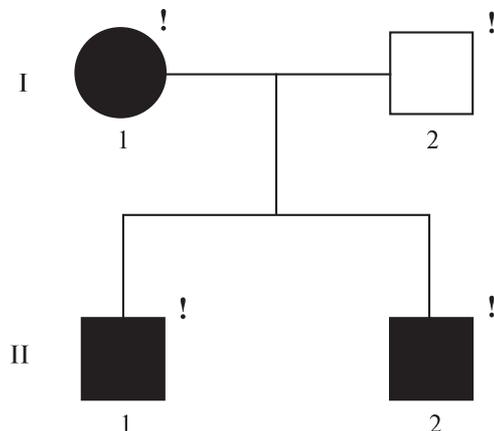


рис. 2: Родословная семьи В

I-1 – S-деформация ВСА справа, угловой изгиб ВСА слева, С-изгиб позвоночной артерии справа на уровне С4-С5, извитость позвоночной артерии слева в сегменте V1 и на уровне С2-С3. II-1 – S-деформация ВСА справа, спиралевидный изгиб ВСА слева, вхождение позвоночной артерии справа на уровне С4 позвонка. II-2 – перегиб ВСА справа, петлеобразный изгиб ВСА слева, вхождение позвоночной артерии слева на уровне С5 позвонка, извитость обеих позвоночных артерий.

различие в нашем случае недостоверно и позволяет предположить аутосомно-доминантный тип наследования.

Обсуждая результаты проведенного скрининга, следует отметить:

- достаточно высокую распространенность ПИ ВСА в обеих обследованных группах;
- преобладание в структуре ПИ ВСА в общей детской популяции изолированных С- и S-деформаций без нарушения кровотока, а в отобранной группе пациентов с цефалгиями – гемодинамически значимых вариантов извитости (более чем в половине случаев двусторонних и часто сочетающихся с аномалиями позвоночных артерий);
- существенное различие распространенности ПИ ВСА, прежде всего гемодинамически значимых, у мальчиков и девочек.

Результаты клинического обследования, а также морфологических и генетических исследований, подтверждают наследственную детерминированность ПИ ВСА и их взаимосвязь с синдромальной патологией соединительной ткани (СЭД, НДСТ). В то же время, как показал сегрегационный анализ (сегрегационная частота 43%), ПИ ВСА может быть "изолированной патологией" с аутосомно-доминантным типом наследования либо соответствовать мультифакториальной модели с ведущей ролью главного гена.

Данные литературы о значимости ПИ ВСА в развитии цереброваскулярной недостаточности у детей и результаты настоящего исследования обосновывают целесообразность проведения широкого популяционного скрининга, и в ча-

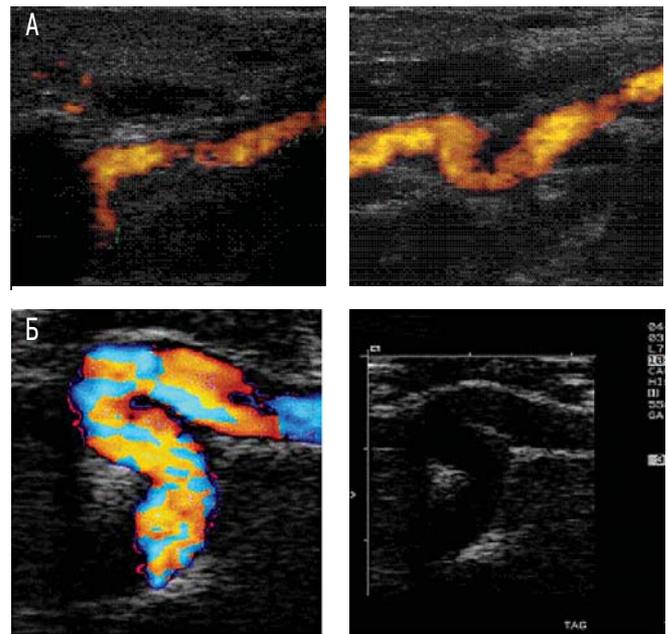


рис. 3: Деформации сонных артерий у матери и ребенка в семье В  
А – ПИ ВСА у матери (слева показан угловой изгиб левой ВСА, справа – S-деформация правой ВСА).  
Б – ПИ ВСА у сына (S-деформация левой и правой ВСА).

стности, неинвазивного ангиологического обследования больных, страдающих мигренью и мигренеподобными головными болями, а также пациентов с явными признаками соединительнотканной недостаточности. Целью такого скрининга является формирование групп риска и проведение возраст-зависимой профилактики ишемических поражений головного мозга.

## Список литературы

1. Деев А.С., Захарушкина И.В. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2000; 1: 14–17.
2. Казанчян П.О., Валиков Е.А. Патологические деформации внутренних сонных и позвоночных артерий. М.: Медицина, 2005.
3. Лобов М.А. Ишемические поражения мозга при врожденных аномалиях пре- и церебральных сосудов. В сб.: Материалы Всероссийского симпозиума "Патология сосудов головы и шеи у детей и у подростков". М., 2003: 36–37.
4. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов. Ультразвуковая диагностика патологии магистральных артерий головы. Транскраниальное дуплексное сканирование. В кн.: Руководство по ультразвуковой диагностике. Москва, 1997.
5. Математические методы в изучении генетики мультифакториальных заболеваний. В кн.: Учебно-методическое пособие для студентов вузов и врачей. М., 1994: 80–106.
6. Мацкевичус З.К., Паулюкас П.А. Морфологические изменения стенки сонных и позвоночных артерий при их патологических перегибах и петлях. Арх. патол. 1990; 10: 53–58.

7. Нарычева И.А., Ронкин Я.А., Соколова Н.А. и др. Неврологические проявления синдрома Элерса–Данло. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1989; 10: 48–53.
8. Трошин В.М., Бурцев Е.М., Трошин В.Д. Ангионеврология детского возраста. Руководство для врачей. Нижний Новгород, 1995.
9. Abdul Wahab A., Janahi I.A. A new type of Ehlers–Danlos syndrome associated with tortuous systemic arteries in a large kindred from Qatar. Arch. Paediatr 2003; 92: 456–462.
10. Askalan R., Laughlin S., Mayank S. et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. Stroke 2001; 32: 1257–1262.
11. Beighton P. The Ehlers–Danlos syndromes in heritable disorders of connective tissue. St. Louis: Mosby, 1993: 189–250.
12. Bojinova V., Dimova P., Belopitova L. Clinical manifestation of cerebrovascular hipoplasias in childhood. J. Child. Neurol. 2000; 15: 166–171.
13. Croisile B., Deruty R. et al. Aneurysm of the internal carotid artery and cervical mega-dolicho-arteries in Marfan syndrome. Neurochirurgie 1988; 34: 342–347.
14. de Veber G. Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. Curr. Opin. Neurol. 2002; 15: 133–138.

15. *de Veber G., Chan A., Monagle P. et al.* Anticoagulation therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis: a cohort study. *Neurology* 1998; 51: 1622–1688.
16. *Dobrin P.B., Mrkvicka R.* Failure of elastin or collagen as possible critical connective tissue alterations underlying aneurysmal dilatation. *Cardiovasc. Surg.* 1994; 2: 484–448.
17. *Fisher R.G.* Stroke in children. Their relationship to intrinsic pathology of the carotid artery. *Am. Surg.* 1982; 48: 344–350.
18. *Gardella R., Zoppi N., Assanelli D. et al.* Exclusion of candidate genes in a family with arterial tortuosity syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2004; 30: 221–228.
19. *Giroud M., Lemesle M., Madinier G., Manceau E. et al.* Stroke in children under 16 years of age, clinical and etiological difference with adults. *Arch. Neurol. Scand.* 1997; 96: 401–406.
20. *Huemer M., Emminger W.* Kinking and stenosis of the carotid artery associated with homolateral ischaemic brain infarction in a patient treated with cyclosporine A. *Eur. J. Pediatr.* 1998; 157: 599–601.
21. *Keidan I., Shahar E., Barzilay Z., Passwell J., Brand N.* Predictor of outcome of stroke in infants and children based on clinical data and radiologic correlates. *Arch. Paediatr.* 1994; 83: 762–765.
22. *Kirkham F.J., Prengler M., Hewes D.K., Ganesan V.* Risk factors for arterial ischemic stroke in children. *J. Child. Neurol.* 2000; 15: 299–307.
23. *Kittner S.J., Adams R.J.* Stroke in children and young adults. *Curr. Opin. Neurol.* 1996; 9: 53–56.
24. *Kramarow E., Lentzner H.* Health and Aging Chartbook US, 1999. Hyattsville, National Centre for Health Statistics, 1999.
25. *Menovsky T., van Overbeeke J.J.* Cerebral arteriovenous malformations in childhood: state of the art with special reference to treatment. *Eur. J. Pediatr.* 1997; 156: 741–746.
26. *Pascual-Castroviejo I., Viafio J., Moreno F. et al.* Hemangiomas of the head, neck, and chest with associated vascular and brain anomalies: A complex neurocutaneous syndrome. *Am. J. Neuroradiol.* 1997; 17: 461–467.
27. *Shievink W.I., Limburg M., Oorthuys J.W. et al.* Cerebrovascular disease in Ehlers-Danlos type IV. *Stroke* 1990; 21: 626–632.

## Congenital pathological tortuosity of the internal carotid artery: population screening and genetic aspects

M.A. Lobov<sup>1</sup>, P.O. Kazanchyan<sup>1</sup>, S.N. Illarioshkin<sup>2</sup>, A.O. Chechetkin<sup>2</sup>,  
E.A. Valikov<sup>1</sup>, O.P. Sidorova<sup>1</sup>, T.Yu. Tarakanova<sup>1</sup>, M.A. Lotareva<sup>1</sup>, M.N. Borisova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>MONIKI named after M.V. Vladimirov, Moscow

<sup>2</sup>Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Key words:** pathological tortuosity of the internal carotid artery, screening, duplex scanning, dysplasia of connective tissue, Ehlers–Danlos syndrome, segregation analysis.

In the present work results of screening of different variants of pathological tortuosity of internal carotids in a general children population and in a selected group of children suffering from migraine and migraine-like headache are presented. High prevalence of pathological tortuosity of internal carotids, including

hemodynamically significant variants of tortuosity in both investigated groups, is noted. Data of clinical, morphological, genealogical and genetic investigations confirmed hereditary determinancy of pathological carotid tortuosity and its interrelation with hereditary syndromal pathology of connective tissue.

# Клинико-генетические особенности моторно-сенсорной невропатии IIА типа

Е.Л. Дадали<sup>1</sup>, О.А. Шагина<sup>1</sup>, В.П. Федотов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медико-генетический научный центр РАМН, Москва;

<sup>2</sup>Воронежский областной клинический диагностический центр и межобластная медико-генетическая консультация, Воронеж

В работе проанализированы клинические проявления наследственной моторно-сенсорной невропатии типа IIА (НМСН IIА, или болезнь Шарко–Мари–Тута 2А) у 22 больных, причиной заболевания которых стали различные мутации гена *MFN2*. Молекулярно-генетический анализ показал, что в обследованной выборке российских семей с аксональной формой наследственной моторно-сенсорной невропатии случаи НМСН IIА составили 17%. Восемнадцать из 22 наблюдавшихся больных с НМСН IIА были членами трех больших семей с сегрегацией заболевания в двух и более поколениях, что позволило определить размах клинического полиморфизма НМСН IIА, а также оценить внутри- и межсемейную вариабельность клинических признаков и проследить динамику формирования клинического фенотипа по мере прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** наследственная моторно-сенсорная невропатия, аксональный тип, митофузин 2, клинико-генетическая характеристика.

**Н**аследственные моторно-сенсорные невропатии (НМСН) – большая группа генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся прогрессирующим поражением различных структур периферических нервов [3, 6, 10]. К настоящему времени идентифицировано более 25 генетических вариантов НМСН, которые еще до недавнего времени описывались как единая нозологическая форма – болезнь Шарко–Мари–Тута [28].

Принято выделять два основных типа НМСН. Первый представлен миелинопатиями, характеризующимися изменением структуры миелиновой оболочки периферических нервов, а ко второму типу относят аксонопатии, обусловленные нарушением функционирования различных структур осевых цилиндров аксонов (нейрофиламентов, микротрубочек и др.) [9, 19]. Дифференциация этих двух типов НМСН осуществляется при проведении элетронейромиографического обследования больного на основании показателей скоростей проведения импульса (СПИ) по срединному нерву. В качестве порогового значения для дифференциации I и II типа НМСН принята величина 38 м/с [1, 4, 5]. Установлено, что при миелинопатиях этот показатель существенно снижен, в то время как при аксонопатиях соответствует нормальным значениям или незначительно снижается.

Клинические симптомы всех генетических вариантов НМСН имеют существенное сходство, и их диагностика осуществляется на основании проведения ДНК-анализа, направленного на идентификацию мутаций в различных генах [7, 8]. Существенное значение при формировании алгоритма молекулярно-генетической диагностики НМСН I и II типов имеют различия в частотах встречаемости отдельных генетических вариантов этих групп заболеваний. Установлено, что наиболее частым генетическим вариантом НМСН I типа является НМСН IA, обусловленная дупликацией участка короткого плеча хромосомы 17 в области локализации гена *PMP22*. На долю этого варианта

приходится около 70% всех случаев НМСН, что предполагает проведение первоочередного исследования указанной мутации при наличии клинических признаков полиневропатии и снижения СПИ по периферическим нервам [17, 19, 28].

Что касается НМСН II типа, то в литературе имеются лишь единичные работы, посвященные изучению частот встречаемости отдельных генетических вариантов невралных аксонопатий. К настоящему времени известно 11 генов, мутации которых ответственны за развитие данного фенотипа [28, 29]. Продуктами этих генов являются белки, участвующие либо в построении нейронального цитоскелета и аксональном транспорте, либо принадлежащие к семейству динаминов, обеспечивающих процессы слияния и разделения клеточных мембран. Исследованиями ряда авторов показано, что одним из наиболее распространенных вариантов этой группы является НМСН типа IIА2 (которую в дальнейшем мы будем называть НМСН IIА); ее причиной являются мутации в гене митофузина 2 (*MFN2*) [15, 16, 18, 22, 26, 27]. Ген *MFN2* локализован на коротком плече первой хромосомы в области 1р36.22, содержит 19 экзонов, 17 из которых являются кодирующими; его длина составляет 33 156 пар нуклеотидов. Продуктом гена является белок митофузин 2 типа, локализованный на наружной мембране митохондрий, основной функцией которого является образование и поддержание функционирования митохондриальных сетей (так называемого хондриома) в аксонах периферических нервов [23]. Митофузин 2 состоит из нескольких доменов, которым отводится различная роль в обеспечении его функционирования. Показано, что третий и четвертый экзоны гена кодируют N-концевую часть белковой молекулы, экзоны с 5-го по 9-й – ГТФ-азный домен, обеспечивающий связывание и гидролиз молекулы АТФ, 10-й и 11-й экзоны – срединный домен, 13–17-й – трансмембранный домен, а 12-й и 18-й экзоны кодируют два кольцевых (CC1 и CC2) домена, необходимых для обеспечения правильной пространственной ориентации остальных доменов. Считается, что сохранение

структуры этих доменов чрезвычайно важно для правильной мембранной топологии митофузина 2, которая обеспечивается путем взаимодействия СС1 и СС2 доменов с трансмембранным доменом. Экзон 19-го гена *MFN2* кодирует С-концевой домен, являющийся эффектором ГТФ-азы и участвующий вместе со срединным доменом в процессах олигомеризации белковой молекулы [20, 23].

Цель настоящей работы – изучение частоты встречаемости НМСН ПА типа, спектра мутаций в гене *MFN2* и клинико-генетических характеристик в выборке больных, проживающих на территории Российской Федерации.

### Характеристика больных и методов исследования

Под нашим наблюдением находились 110 больных из 72 неродственных семей (52 мужчины и 58 женщин) в возрасте от 4 до 60 лет с НМСН II типа. В 28 семьях наблюдалась аутосомно-доминантная сегрегация заболевания в двух и более поколениях, в трех семьях предполагалось аутосомно-рецессивное наследование, а в 41 семье зарегистрирован единственный больной. Диагностика заболевания проводилась на основании клинического осмотра, электромиографического обследования и молекулярно-генетического анализа, направленного на идентификацию мутаций в гене митофузина 2 (*MFN2*).

Клиническая диагностика осуществлялась в соответствии с критериями Европейского консорциума по изучению нервно-мышечных заболеваний [28]. Электромиографическое обследование проводилось с использованием 4-канального электромиографа "Нейро-МВП" фирмы "Нейрософт" по стандартной методике.

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови выполняли с помощью набора реактивов для выделения DIAtom™ DNA Prep100 ("Isogene Lab. Ltd.", Россия) по протоколу производителя.

Аmplификацию всех исследуемых фрагментов ДНК проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на программируемом термоциклере МС2 фирмы "ДНК-технология" (Россия) с использованием оригинальных олигонуклеотидных праймеров, которые синтезировались в НПФ "Литех" или НПО "SYNTOL".

Для выявления изменений нуклеотидной последовательности гена *MFN2* использовался метод анализа конформационного полиморфизма одноцепочечной ДНК (SSCP) со щелочной денатурацией и автоматическое секвенирование, которое проводилось согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABI Prism 3100 ("Applied Biosystems", США). В качестве матрицы для секвенирования использовали фрагменты ДНК, полученные после проведения ПЦР. Анализ результатов секвенирования осуществлялся с помощью программ Chromas и BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>).

### Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования мутации в гене митофузина, ответственные за возникновение НМСН ПА, были выявлены в 12 из 72 семей (17% всех обследованных семей с аксональной формой НМСН). Интересно отме-

тить, что этот показатель был значительно выше в выборке семей с аутосомно-доминантной сегрегацией, среди которых мутация обнаружена в 25% семей. Полученные результаты в целом соответствуют литературным данным, основанным на исследовании выборок из других популяций, в которых на долю НМСН типа ПА приходилось от 11% до 25% всех наследственных аксонопатий, а в группе больных с аутосомно-доминантной сегрегацией – около 30% [15, 16, 18, 20, 22].

Спектр выявленных мутаций в гене *MFN2* представлен в таблице 1. Как видно из таблицы, наиболее частой причиной возникновения НМСН ПА в обследованной выборке больных явилась замена аминокислоты аргинина в 94-м положении полипептидной цепи митофузина 2. На долю двух замен Arg94Gln и Arg94Trp приходилось 58% всех выявленных мутаций. Таким образом, в гене *MFN2* имеется "горячая точка" возникновения мутаций, что позволяет значительно оптимизировать ДНК-диагностику этой формы наследственных невропатий.

Нами проанализированы клинические проявления НМСН ПА у 22 больных обследованной выборки, 18 из которых были членами трех больших семей с сегрегацией заболевания в двух и более поколениях. Это позволило определить не только размах клинического полиморфизма заболевания, но и проследить динамику формирования клинического фенотипа по мере прогрессирования болезни.

Клинические проявления у всех больных с НМСН ПА были типичными для наследственных моторно-сенсорных невропатий и характеризовались сочетанием комплекса моторных, сенсорных и координаторных расстройств. Возраст манифестации заболевания варьировал от 2 до 27 лет и в среднем составил  $9,3 \pm 5,7$  лет. Первыми в патологический процесс вовлекались мышцы перонеальной группы голени и стоп, что клинически проявлялось вальным парезом стоп, снижением мышечной силы в сгибателях голени и появлением специфической "степпажной" походки. У всех больных отмечалось раннее выпадение ахиллова рефлекса и у большинства отмечено также выпадение карпорадиального рефлекса. Карпорадиальный рефлекс оставался сохранным лишь у двух пациентов в возрасте 14 и 27 лет, не имеющих деформаций и слабости мышц кисти. Снижение или отсутствие коленного рефлекса отмечено лишь у 58% больных. Еще более длительное время сохранялся рефлекс двуглавых мышц, угнетение которого выявлено только у 7 больных

таблица 1: Спектр выявленных мутаций в гене *MFN2*

Экзон	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Клинический фенотип	Тип наследования	Число семей
4	с.280С>Т	Arg94Trp	НМСН II	АД, de novo	2
4	с.281G>А	Arg94Gln	НМСН II, НМСН II с глухотой	АД	5
7	с.617С>Т	Thr206Ile	НМСН II с ранним началом	de novo	2
8	с.745С>G	Ser249Cys	НМСН II	АД	1
18	с.2113G>А	Val705Ile	НМСН II	АД	1
18	с.2065G>А	Leu724Pro	НМСН II	АД	1

(38%) с длительностью заболевания от 17 до 54 лет. У 16 из 22 больных в патологический процесс вовлекались мышцы кистей (межкостные, а также мышцы тенара и гипотенара), у остальных 7 больных в возрасте от 6 до 27 лет с длительностью заболевания от 2 до 14 лет дистальные мышцы рук были интактны.

Поражение дистальных мышц ног достаточно быстро приводило к формированию "полой" стопы, в то время как деформация кистей по типу "когтистой лапы" наблюдалась лишь у 4 больных. По мере прогрессирования заболевания у 7 больных возникла более выраженная генерализация процесса с распространением поражения на мышцы бедер, что клинически проявлялось возникновением приемов Говерса. Расстройства чувствительности в зоне пораженных мышц ног отмечены у 15 больных, причем у 6 наблюдалось нарушение только поверхностной чувствительности, а у 3 – только глубокой чувствительности. Одновременное выпадение всех видов чувствительности отмечено лишь у 6 больных с длительностью заболевания от 17 до 54 лет. Интересно отметить, что расстройство глубокой чувствительности зарегистрировано лишь у 9 больных, в то время как координаторные нарушения в виде неустойчивости в пробе Ромберга и дисметрии отмечены у 16 больных. Принимая во внимание тот факт, что расстройство поверхностной чувствительности возникает при поражении тонких, слабомиелинизированных волокон, а появление признаков сенситивно-мозжечковой атаксии возникает лишь в том случае, когда расстройства глубокой чувствительности достигают некоего критического уровня, можно предположить, что при НМСН ПА нет четкой синхронизации процессов дегенерации различных аксональных структур.

Характерным симптомом заболевания был тремор постурально-кинетического характера, который отмечен у 17 больных (77%). Существует несколько гипотез, объясняющих возникновение тремора у больных с аксонопатиями. Так, одни авторы связывают его появление с ретроградным поражением мотонейронов передних рогов спинного мозга, в то время как другие объясняют его происхождение селективной деафферентацией, при которой ограничивается импульсация от мышечных веретен, но сохраняется импульсация от суставов.

У двух больных в возрасте 54 и 60 лет с длительностью заболевания от 44 до 54 лет отмечалось снижение глоточного и небного рефлекса и двусторонняя нейросенсорная тугоухость. Ни у одного из обследованных нами больных с НМСН ПА не было выявлено атрофии дисков зрительных нервов, которая иногда описывается в других популяциях [16, 29].

При электромиографическом обследовании у всех больных отмечались признаки аксонального поражения в виде снижения амплитуд сенсорных потенциалов и М-ответов, появления потенциалов фибрилляций. Показатели СПИ по срединному нерву варьировали от 41,6 до 66,8 м/с и в среднем составляли  $53,6 \pm 8,2$  м/с.

Анализ значений возраста манифестации заболевания и особенностей клинических проявлений в трех больших семьях показал отсутствие их значимой межсемейной вариабельности. Интересно отметить наличие феномена антиципации в двух из трех обследованных семей – более раннего возраста манифестации и большей тяжести болез-

ни в каждом последующем поколении. Наличие этого феномена отмечалось рядом других авторов при обследовании семей из европейских популяций [16, 27], однако в настоящее время нет адекватной гипотезы для его объяснения.

Суммируя полученные результаты, можно сделать следующие заключения:

1) В российской популяции, как и в большинстве популяций мира, НМСН типа ПА является наиболее распространенным вариантом наследственных аксональных невропатий, на долю которого приходится не менее 17% аксональных невропатий.

2) Наибольшую вероятность обнаружения мутации в гене митофузина 2 можно ожидать у больных из семей с аутосомно-доминантной сегрегацией заболевания.

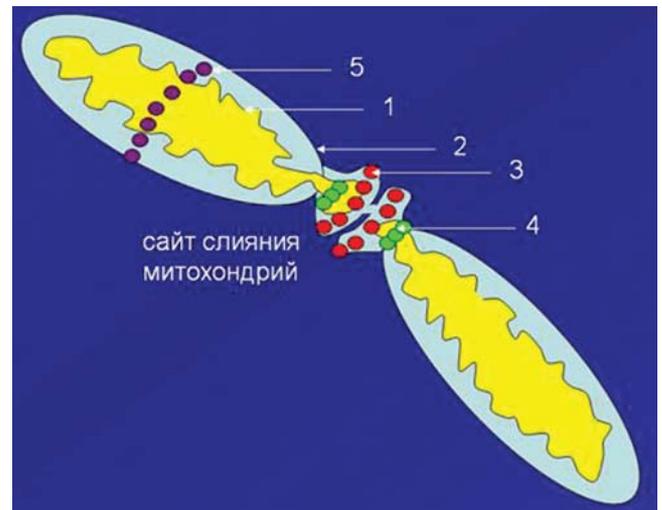


рис. 1: Сайт слияния митохондрий  
1 – внутренняя мембрана митохондрии; 2 – наружная мембрана митохондрии; 3 – митофузин 2; 4 – белок ОРА1, выполняющий во внутренней мембране митохондрий те же функции, что и митофузин 2 в наружной мембране; 5 – динамин 2.

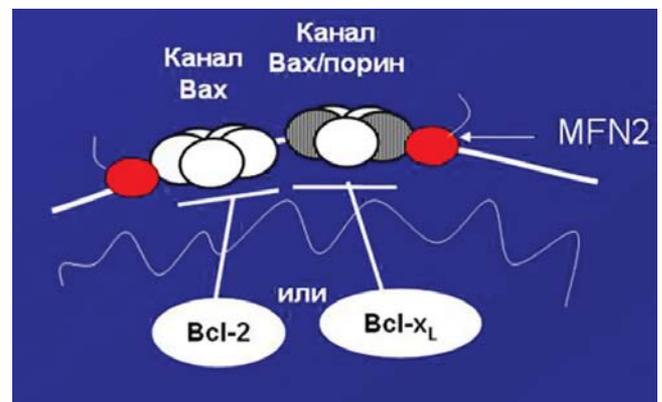


рис. 2: Колокализация митофузина 2 с белками наружных мембран митохондрий  
В наружной мембране митохондрий митофузин 2 (MFN2) локализуется совместно с белками, образующими каналы, регулирующие выход в цитоплазму проапоптотического медиатора цитохрома С.

3) Клинико-электромиографические показатели у больных с НМСН ПА соответствуют тяжелой аксональной полиневропатии, особенностями которой являются одновременное поражение передних и задних мышц голени, преобладание двигательных нарушений над расстройствами чувствительности в зоне пораженных мышц, отсутствие выраженных расстройств чувствительности на ранних стадиях заболевания, деформация стоп по типу "полых", рано возникающие координаторные расстройства, а также тремор пальцев вытянутых рук постурально-кинестического характера. У ряда больных отмечается распространение слабости на мышцы бедер, а также появление нейросенсорной тугоухости.

Анализируя литературные данные о структуре и функциях митофузина 2, патогенетические механизмы развития НМСН ПА можно представить следующим образом. Известно, что снижение концентрации или изменение функций митофузина 2 в аксонах периферических нервов приводит к нарушению динамических процессов в хондриоме (митохондриальных сетях) аксонов (рис. 1). Митохондриальная сеть аксонов периферических нервов выполняет роль своеобразного "электрического кабеля", четкое функционирование которого способствует быстрому синтезу в любом

участке молекул АТФ, а также транспорту ионов  $H^+$ ,  $Ca^{2+}$ , молекулярного кислорода, жирных кислот и ацилкарнитина, необходимых для эффективного функционирования клеток [14]. Появление фрагментации митохондриальной сети при мутации в гене *MFN2* приводит к уменьшению интенсивности энергетического обеспечения аксонов и нарушению соотношения концентрации динаминов различных классов. Это, в свою очередь, приводит к снижению резистентности клеток к апоптотическим сигналам и стимуляции программы запрограммированной клеточной гибели. К настоящему времени все детали сложного процесса стимуляции механизма апоптоза клеток с участием митофузина окончательно не выяснены. Установлено, что в норме митофузин 2 ингибирует переход проапоптотического белка Вах из цитоплазмы в мембрану митохондрий (рис. 2). Рассматриваются два возможных механизма такого ингибирования: 1) митофузин препятствует встраиванию белка Вах в наружную мембрану митохондрий; 2) митофузин, колокализированный с встроенным в наружную мембрану митохондрий белком Вах, ингибирует его функциональную активность. Увеличение концентрации Вах приводит к интенсификации формирования комплексов Вах/Вах и Вах/Вах, выходу в цитоплазму цитохрома С и запуску каспазного цикла, являющегося ключевым механизмом реализации апоптоза [24].

## Список литературы

1. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электронейромиография. М.: Медицина, 1986.
2. Брам К.Б., Сузин С.А. Митохондрии в программированной гибели клетки: различные механизмы гибели. Биохимия 2005; 2: 284–293.
3. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. М.: Медицина, 1982.
4. Гехт Б.М., Меркулова Д.М. Практические аспекты клиники и лечения полиневропатий. Неврол. журн. 1997; 2: 4–9.
5. Гехт Б.М., Меркулова Д.М., Касаткина Л.Ф. Клиника, диагностика и лечение демиелинизирующих полиневропатий. Неврол. журн. 1996; 1: 12–17.
6. Гринберг Д.А., Аминофф М.Д., Саймон Р.П. Клиническая неврология. М.: Мед-пресс-информ, 2004.
7. Дадали Е.Л. Наследственные нервно-мышечные заболевания: диагностика и медико-генетическое консультирование. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.
8. Дадали Е.Л., Узаров И.В., Шаркова И.В., Кириленко Н.Б. Проблемы классификации наследственных нейропатий. Мед. генетика 2003; 5: 194–200.
9. Левин О.С. Полиневропатии. М.: МИА, 2005.
10. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004.
11. Поляков В.Ю., Файс Д. Как сливаются, фрагментируются и делятся митохондрии. Биохимия 2003; 8: 1026–1039.
12. Скулачев В.П. Биоэнергетика. Мембранные преобразователи энергии. Биохимия мембран. М.: Высшая школа, 1989.

13. Ченцов С.А. Введение в клеточную биологию. М.: Академкинга, 2004.
14. Baloh R.H., Schmidt R.E., Pestronk A. et al. Altered axonal mitochondrial transport in the pathogenesis of Charcot–Marie–Tooth disease from mitofusin 2 mutations. J. Neurosci. 2007; 27: 422–430.
15. Cho H.J., D. Sung B., Kim B. et al. Mitochondrial GTPase mitofusin 2 mutations in Korean patients with Charcot–Marie–Tooth neuropathy type 2. Clin. Genet. 2007; 71: 267–272.
16. Chung K.W., Kim S.B., Park K.D. et al. Earlyonset severe and lateonset mild Charcot–Marie–Tooth disease with mitofusin 2 (*MFN2*) mutations. Brain 2006; 129: 2103–2118.
17. De Jonghe P., Timmerman V., Nelis E. et al. Charcot–Marie–Tooth disease and related peripheral neuropathies. J. Peripher. Nerv. Syst. 1997; 2: 370–387.
18. Engelfried K., Vorgerd M., Hagedorn M. et al. Charcot–Marie–Tooth neuropathy type 2A: novel mutations in the mitofusin 2 gene (*MFN2*). BMC Med. Genet. 2006; 7: 53.
19. Harding A.E., Thomas P.K. Genetic aspects of hereditary motor and sensory neuropathy (types I and II). J. Med. Genet. 1980; 17: 329–336.
20. Kijima K., Numakura C., Izumino H. et al. Mitochondrial GTPase mitofusin 2 mutation in Charcot–Marie–Tooth neuropathy type 2A. Hum Genet. 2005; 116: 23–27.
21. Kluck R.M., Bossy–Wetzel E., Green D.R., Newmeyer D.D. The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. Science 1997; 275: 1132–1136.
22. Lawson V.H., Graham B.V., Flanigan K.M. Clinical and electrophysiologic features of CMT2A with mutations in the mitofusin 2 gene. Neurology 2005; 65: 197–204.
23. Mozdy A.D., Shaw J.M. A fuzzy mitochondrial fusion apparatus comes into focus. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003; 4: 468–478.

24. Sugioca R., Shimizu S., Tsujimoto Y. Fzo1, a protein involved in mitochondrial fusion, inhibits apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 52726–52734.

25. van der Heiden M.J., Thompson G.B. BCL-2 proteins: regulators of apoptosis or of mitochondrial homeostasis? *Nat. Cell Biol.* 1999; 1: 209–216.

26. Zuchner S., De Jonghe P., Jordanova A. et al. Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in mitofusin 2. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 276–281.

27. Zuchner S., Mersiyanova I.V., Muglia M. et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot–Marie–Tooth neuropathy type 2A. *Nat. Genet.* 2004; 36: 449–451.

28. <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/time/hmsn.html>. NEUROMUSCULAR DISEASE CENTER.

29. <http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/DataSource/MutByGene.cfm>. CMT mutation data base.

## Clinical and genetic characteristics of hereditary motor and sensory neuropathy type IIA

O.A. Schagina<sup>1</sup>, E.L. Dadali<sup>1</sup>, V.P. Fedotov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup>Voronezh Regional Clinical and Diagnostic Centre and Genetics Consulting Centre, Voronezh

**Key words:** hereditary motor and sensory neuropathy, axonal type, mitofusin 2, clinical and genetic characteristics.

In this study, clinical manifestations of hereditary motor and sensory neuropathy type IIA (HMSN IIA, or Charcot–Marie–Tooth disease type 2A) were analyzed in 22 patients with the disease caused by different mutations of the *MFN2* gene. Molecular genetic analysis showed that in the examined cohort of Russian families with axonal form of hereditary motor and sensory neuropathy, HMSN IIA accounted for

17% cases. Eighteen from 22 patients under observation were members of three large families with the disease segregating in two or more generations, which enabled us to determine the scope of clinical polymorphism of HMSN IIA, as well as to assess intra- and interfamilial variability of clinical features and follow up the dynamics of clinical phenotype formation upon the disease progression.

# Синдром ригидного человека с глазодвигательными и мозжечковыми нарушениями

Н.Н. Яхно<sup>1</sup>, В.В. Голубева<sup>1</sup>, Ю.В. Мозолевский<sup>1</sup>, О.Е. Зиновьева<sup>1</sup>, Э.А. Катускина<sup>1</sup>,

Б.С. Шенкман<sup>2</sup>, И.Н. Чистяков<sup>2</sup>, З.А. Подлубная<sup>3</sup>, И.М. Вихлянцев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ММА имени И.М. Сеченова, Москва

<sup>2</sup>Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

<sup>3</sup>Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Москва

*Синдром ригидного человека — редкое спорадическое заболевание центральной нервной системы с неизвестной этиологией. В статье представлено описание пациентки с синдромом ригидного человека, проявляющимся ригидностью аксиальной мускулатуры в сочетании с мозжечковыми и глазодвигательными нарушениями. Выявлено повышение титров антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, при электромиографическом исследовании обнаружена повышенная активность аксиальных мышц в покое. При электрофоретическом исследовании белков биоптата мышцы впервые показана деструкция титина и небулина, определяющих эластические свойства мышечной ткани.*

**Ключевые слова:** синдром ригидного человека, глазодвигательные и мозжечковые нарушения, антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, титин, небулин.

**С**индром ригидного человека (СРЧ) — заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся прогрессирующей ригидностью и болезненными мышечными спазмами аксиальной мускулатуры и проксимальных групп мышц при интактности дистальных групп мышц, связанное с гиперактивностью двигательных единиц. Термин "stiff-man syndrome" введен впервые в 1956 г. американскими неврологами F.P. Moersch и H.W. Woltman, описавшими 14 пациентов, страдавших напряжением и ригидностью аксиальной мускулатуры [37]. Впоследствии было установлено, что СРЧ с одинаковой частотой встречается среди мужчин и женщин, в связи с чем термин был заменен на "stiff-person syndrome". В 1966 г. R.Young выдвинул предположение об аутоиммунной природе заболевания [48]. Антитела вырабатываются против декарбоксилазы глутаминовой кислоты (ДГК) — фермента, метаболизирующего глутаминовую кислоту до  $\gamma$ -аминоасляной кислоты (ГАМК) — одного из основных тормозных медиаторов ЦНС.

Антитела к ДГК выявляются в 60–80% случаев СРЧ [30, 31]. С 1996 года в литературе обсуждается роль антител к ДГК в случаях СРЧ с мозжечковой симптоматикой [25, 36, 40]. Описываются глазодвигательные расстройства при СРЧ, также предположительно связанные с наличием антител к ДГК [10, 23].

Представляем собственное наблюдение СРЧ с глазодвигательными и мозжечковыми нарушениями.

## **Клиническое наблюдение и результаты специальных исследований**

Больная Г., 49 лет, поступила в клинику с жалобами на на-

пряжение и скованность в мышцах шеи, спины, бедер; двоение предметов в вертикальной плоскости; неустойчивость при ходьбе; нечеткость речи.

Из анамнеза известно, что примерно за два года до того появились преходящие эпизоды напряжения и скованности в мышцах шеи, распространявшиеся на мышцы спины и бедер. Подобные эпизоды возникали при ходьбе, длились несколько минут, регрессировали самостоятельно. Постепенно их длительность и выраженность нарастали, напряжение и скованность в мышцах шеи и туловища стали постоянными, что привело к затруднению при подъеме с кровати из положения лежа на спине, стало трудно подниматься и спускаться по лестнице. Отмечались общая утомляемость и потливость, усиливающиеся при физических и эмоциональных нагрузках.

Одновременно с эпизодами напряжения мышц появились неустойчивость и пошатывание при ходьбе, которые постепенно прогрессировали, что привело к значительному снижению повседневной активности. Пациентка также обратила внимание на замедленность речи, а некоторые звуки и слова произносила с трудом. В это же время появилось двоение в вертикальной плоскости при взгляде прямо и вверх, которое исчезало при закрытии одного глаза.

Наследственный анамнез по материнской линии отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям. Со стороны отца наследственность неизвестна. Пациентка имеет двух здоровых дочерей 22 и 27 лет.

*Неврологический статус.* Выявляется разностояние глазных яблок по вертикали при взгляде прямо, замедленность вертикальных и горизонтальных саккад. Объем движений глазных яблок ограничен за счет недоведения правого глаз-

ного яблока вверх. Отмечается отклонение левого глазного яблока кнаружи при взгляде вверх. Нарушение конвергенции за счет отставания левого глаза. При движении глаз возникает вертикальный нистагм, амплитуда которого увеличивается при взгляде вверх. Глоточные рефлексы – живые, симметричные. Отмечается хоботковый рефлекс, вызывание которого сопровождается разгибанием головы (ретракционный рефлекс). Голос приглушенный, умеренный дефект артикуляции (дизартрофония).

Выявляются сколиоз, плечи приподняты, правое плечо выше левого, напряжение паравертебральных мышц, мышц шеи, живота, бедер, наклон корпуса вперед. Выраженный поясничный гиперлордоз, сохраняющийся в положении лежа – между поясничным отделом позвоночника и кушеткой свободно проходит рука. Из-за напряжения мышц спины пациентка не может встать из положения лежа на спине, встает из положения на боку при помощи рук.

Сила во всех группах мышц сохранена. Сухожильные рефлексы вызываются с расширением рефлексогенных зон, больше справа. Патологических пирамидных рефлексов нет. При вызывании рефлекса с ключицы отмечается стартл-реакция в виде вздрагивания и подтягивания ног к туловищу. Поверхностная и глубокая чувствительность не изменены. На легкое болевое раздражение кожи лица возникает реакция в виде разгибания головы. Динамические координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга пошатывается в стороны. При ходьбе возникает наклон туловища вперед, отсутствуют содружественные движения рук, база шага расширена, отмечается пошатывание. Ходьба по прямой линии при уменьшении площади опоры (тандемная ходьба) невозможна. Стояние на одной ноге невозможно даже при наличии опоры для рук. При малейшем напряжении появляется гипергидроз в области лица, подмышечных ямок. Нарушений когнитивных функций не выявлено.

*Лабораторные и инструментальные методы исследования.* В общем и биохимическом анализах крови, анализах мочи, при исследовании тиреоидных гормонов патологии не выявлено. Исследование гликемического профиля обнаружило повышение уровня глюкозы (до 10,0 ммоль/л). Общий анализ cerebroспинальной жидкости (ЦСЖ) без патологии. Содержание иммуноглобулинов А, М, G в ЦСЖ – в норме. (Из-за выраженного поясничного гиперлордоза обычное проведение люмбальной пункции было технически невозможно, в связи с чем введено 20 мг реланиума. Релаксирующий эффект препарата оказался значительным, он проявился уменьшением напряжения мышц спины и шеи и сохранялся в течение двух суток). Иммуноглобулины крови, комплемент – в норме. Ревматологические пробы отрицательные. Антитела к ДГК умеренно повышены – 1,4 ЕД/мл (норма до 1 ЕД/мл).

Суммарная ЭМГ выявила повышенную активность аксиальных мышц в покое (грудино-ключично-сосцевидной мышцы, мышцы, выпрямляющей позвоночник, трапециевидной мышцы), невозможность их полного расслабления. При активном сокращении исследуемых мышц регистрируется насыщенная интерференционная кривая. В дистальных группах мышц (мышца, отводящая мизинец, короткий разгибатель пальцев) в покое – полное расслабление, при активном сокращении – насыщенная интерференционная кривая (рис. 1).

Игольчатая ЭМГ (мышца, выпрямляющая позвоночник, трапециевидная мышца): в покое патологической спонтанной активности в виде потенциалов фибрилляций, положительных острых волн, потенциалов фасцикуляций не зафиксировано, параметры потенциалов действия двигательных единиц (ПДДЕ) в норме.

Стимуляционная ЭМГ: скорость распространения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей, амплитуды моторных и сенсорных ответов в пределах норм. Н-рефлекс с мышц кисти и стопы не вызывается, что соответствует норме. Н-рефлекс с камбаловидной мышцы – латентность 28 мсек (N – до 35 мсек);  $H_{\text{макс}}/M_{\text{макс}} - 39\%$  ( $N \leq 50\%$ ).

Вызванные потенциалы всех модальностей и параметры мигательного рефлекса в норме.

При проведении транскраниальной магнитной стимуляции вызванные суммарные потенциалы действия мышц регистрировались при минимальных пороговых значениях магнитного стимула, что можно расценить как относительную гипервозбудимость центрального мотонейрона. Признаков нарушения проводящей функции кортико-цервикальных и кортико-люмбальных пирамидных путей не выявлено.

Консультация окулиста (Согреева Е.Н.): правый глаз стоит прямо, левый глаз отклонен вверх – 15° по Гиршбергу. Степень выстояния глазных яблок одинакова. Зрачки D=S, 3,5 мм, прямая и содружественная реакция на свет сохранены. Вертикальный нистагм при взгляде вверх (грубо) и в стороны. Глазное дно: без патологии.

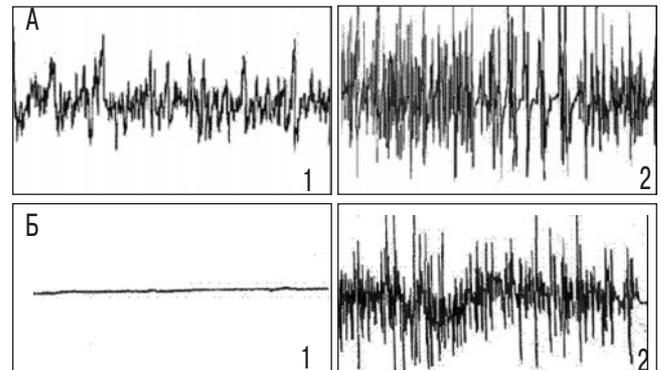


рис. 1: Результаты ЭМГ-исследования  
А: Грудино-ключично-сосцевидная мышца. 1 – миограмма в покое, заметно отсутствие расслабления; 2 – во время произвольного сокращения.  
Б: Мышца, отводящая мизинец. 1 – полное расслабление в покое; 2 – миограмма во время произвольного сокращения.

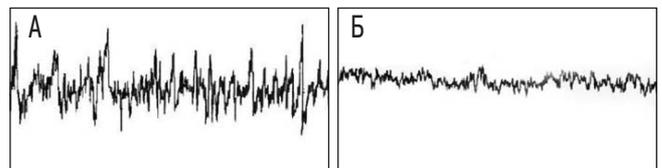


рис. 2: Электромиограмма грудино-ключично-сосцевидной мышцы в покое  
А – до лечения. Б – после лечения.

При МРТ головы в режимах T1, T2 и FLAIR патологии не выявлено. МРТ шейного отдела позвоночника обнаруживает умеренно выраженные дегенеративно-дистрофические изменения на уровне С3–С5 позвонков.

При КТ грудной клетки объемных образований не выявлено.

ЭКГ и УЗИ брюшной полости – без патологии.

*Морфологическое исследование* биоптата мышцы, выпрямляющей позвоночник, выявило нормальную структуру мышечной ткани. При иммуногистохимическом исследовании было обнаружено преобладание медленных волокон I типа. Методом гель-электрофореза исследовались белки саркомерного цитоскелета – титин и небулин, определяющие эластические свойства мышцы. Выявлено двукратное уменьшение количества титина и небулина. Деградация титина сопровождалась двукратным увеличением количества титина-2 – протеолитического фрагмента титина, повышающегося при его распаде. Полученные результаты свидетельствуют об ухудшении опорных и эластических свойств саркомерного цитоскелета мышцы.

Дебют заболевания с эпизодов напряжения мышц туловища и проксимальных отделов конечностей, прогрессивный характер течения патологического процесса в виде нарастания ригидности мышц и присоединения глазодвигательных и мозжечковых симптомов, повышение антител к ДГК, а также результаты дополнительных методов исследования, свидетельствующие о гипервозбудимости верхнего мотонейрона и постоянной активности аксиальных мышц в покое, отчетливый положительный эффект диазепама позволили диагностировать синдром ригидного человека с глазодвигательными и мозжечковыми нарушениями.

В клинике проводилось лечение: диазепам – 15 мг в сутки внутрь; метилпреднизолон – 500,0 мг внутривенно капельно № 5 ("пульс-терапия"), далее метилпреднизолон перорально в дозе 1 мг/кг веса с последующим постепенным снижением дозы в течение 1,5 месяца до полной отмены.

Пациентка отметила, что ей стало легче ходить, вставать из положения лежа на спине, значительно уменьшилось ощущение напряжения и скованности, исчезло двоение, уменьшились неустойчивость и пошатывание при ходьбе. При осмотре: уменьшилась выраженность гиперлордоза – в положении лежа рука не проходит в просвет между поясничным отделом и кушеткой, однако сохраняется умеренное напряжение мышц надплечий и длинных мышц спины. Разностояния глазных яблок нет, объем их движений – полный. Сохраняется вертикальный нистагм при взгляде в стороны. В пробе Ромберга устойчива, уменьшилось пошатывание при ходьбе, стало возможным стояние на одной ноге. Сохраняется дизартрофония.

Таким образом, на фоне лечения ГАМК-ергическими препаратами и кортикостероидами у пациентки отмечалось уменьшение ригидности мышц, а также мозжечковых и глазодвигательных нарушений.

При повторном ЭМГ-исследовании зафиксировано снижение биоэлектрической активности мышц (грудино-ключично-сосцевидная мышца, мышца, выпрямляющая позвоночник, трапециевидная мышца) в покое (рис. 2).

Наблюдение в динамике через три месяца выявило регресс мозжечковых и глазодвигательных нарушений. Однако на фоне самостоятельного снижения дозы диазепама до 5 мг в сутки возросло напряжение аксиальных мышц, усилился гиперлордоз. Рекомендовано увеличить дозу диазепама до 10 мг/сутки (по 5 мг 2 раза), к лечению добавить баклофен – 10 мг/сутки (по 5 мг 2 раза).

## Обсуждение

Представления о клинических проявлениях СРЧ в последние годы претерпевают изменения, в литературе все чаще встречаются описания случаев СРЧ с мозжечковыми и глазодвигательными нарушениями [10, 23, 40]. В качестве ведущего клинического синдрома рассматривается ригидность аксиальной мускулатуры и проксимальных отделов конечностей как в синергистах, так и в антагонистах, сопровождающаяся фиксированным поясничным лордозом, возникновением спонтанных, рефлекторных, акционных спазмов, усиленной стартл-реакцией [3, 5]. Характерна флуктуация симптомов в течение суток, ото дня ко дню [6, 24]. Интеллект и чувствительная сфера не страдают. Избирательная ригидность и мышечный спазм аксиальной мускулатуры обусловлены особенностями ее иннервации: мотонейроны передних рогов спинного мозга, связанные с аксиальной мускулатурой, расположены медиально. В этой зоне оканчиваются волокна нескольких нисходящих путей: вестибулоспинальных (медиального и латерального) и ретикулоспинального, которые контролируют функции мышц туловища. Усиление стартл-реакции при СРЧ связывают с функциональной недостаточностью нисходящих тормозных влияний на структуры ствола головного мозга, основу которых составляют нарушения нейромедиаторного обмена [14].

Особенностью представленного случая явилось отсутствие болезненных спазмов при наличии выраженной ригидности аксиальной мускулатуры и усиленной стартл-реакции.

Электромиографическое исследование при СРЧ выявляет постоянную активность двигательных единиц, которая не исчезает при попытке расслабить мышцу или при напряжении мышцы-антагониста. Указанные изменения наиболее выражены в аксиальных (особенно параспинальных) мышцах и проксимальных отделах конечностей. При этом параметры потенциалов действия двигательных единиц соответствуют норме, не выявляются признаки денервации или реиннервации, что свидетельствует об отсутствии структурных повреждений периферического нейромоторного аппарата. Активность мышц регрессирует во время сна (особенно во время сна с быстрыми движениями глаз), при внутривенном введении ГАМК-ергических препаратов (бензодиазепины, барбитураты, баклофен) [30, 31]. Аналогичные изменения были выявлены при ЭМГ-исследовании наблюдаемой пациентки. Внутривенное введение большой дозы диазепама сопровождалось снижением мышечной активности в покое и способствовало расслаблению мышц.

Гипервозбудимость двигательных нейронов в покое и, как следствие, постоянное напряжение мышц связывают с недостаточностью ГАМК-ергического торможения. М.К. Floeter с соавторами проводили нейрофизиологические исследования спинальных сегментарных тормозных кругов у пациентов с СРЧ для выявления связи клиничес-

ких симптомов с селективной дисфункцией ГАМК-ергических нейронов спинного мозга [24]. Их рабочая гипотеза предполагала недостаточность тормозной ГАМК-ергической системы при интактности глицинергической системы. С целью выявления гипервозбудимости мотонейронов на сегментарном уровне проведено исследование соотношения максимальной амплитуды Н-рефлекса и М-ответа ( $H_{\max}/M_{\max}$ ), отражающее возбудимость нейронального пула в ответ на стимуляцию быстропроводящих сенсорных волокон. Это соотношение было нормальным у большинства обследованных пациентов с СРЧ [24]. Аналогичные результаты получены при исследовании  $H_{\max}/M_{\max}$  у нашей больной.

Считается, что при СРЧ первично страдает центральный мотонейрон, и вследствие недостаточности тормозных надсегментарных влияний развивается гипервозбудимость сегментарного аппарата спинного мозга [24]. У представленной пациентки, в частности, это проявляется в феномене разгибания головы при легком болевом раздражении лица и стартл-реакции, расширении зоны вызывания глубоких рефлексов (при отсутствии патологических пирамидных стопных и кистевых рефлексов). Исследования возбудимости моторной коры при СРЧ методом транскраниальной магнитной стимуляции показали, что при предъявлении парных стимулов значительно усиливалось внутрикорковое облегчение и ослаблялось внутрикорковое торможение [30]. Известно, что ГАМК-ергические нейроны реализуют внутрикорковое торможение, а также модулируют активность возбуждающих корковых нейронов. При исследовании тех же параметров после лечения ГАМК-ергическими препаратами (бензодиазепины, баклофен) было обнаружено, что указанные средства значительно снижают внутрикорковое облегчение, но не влияют на внутрикорковое торможение [30]. Таким образом, ГАМК выполняет функции как нейротрансммитера, генерирующего тормозный постсинаптический потенциал, так и нейромодулятора, действующего на пресинаптические ГАМК-рецепторы.

При морфологическом исследовании в отдельных случаях СРЧ наблюдается уменьшение количества вставочных нейронов в передних рогах спинного мозга, атрофия и глиоз спинного мозга, снижение численности нейронов в медиальных отделах передних рогов, иннервирующих аксиальную мускулатуру. Выявлено снижение численности ГАМК-ергических нейронов в коре мозжечка [12, 33].

Установленная связь СРЧ с аутоиммунными заболеваниями, такими как латентный аутоиммунный диабет взрослых, пернициозная анемия, витилиго, тиреоидит Хашимото, паранеопластические синдромы, при которых обнаруживаются антитела к ДГК (ключевому ферменту синтеза ГАМК), привела к гипотезе об аутоиммунной природе заболевания. Основная локализация ДГК – ЦНС, где фермент обнаруживается в нейронах, использующих ГАМК в качестве медиатора [30].

Существуют две изоформы фермента ДГК соответственно молекулярному весу – ДГК 65 и ДГК 67. Предполагается, что ДГК 67 регулирует базальный синтез ГАМК; в свою очередь, ДГК 65 обеспечивает необходимый уровень ДГК в ситуациях, связанных с повышенной потребностью в ГАМК [41]. Большинство пациентов с СРЧ имеют высокие титры антител к обоим изоформам ДГК. Однако наличие антител к ДГК еще не является прямым свидетельством снижения ГАМК в головном мозге. Исследования с приме-

нением магнитно-резонансной спектроскопии и позитронно-эмиссионной томографии выявили у пациентов с СРЧ снижение уровня ГАМК, особенно значительное в моторной и премоторной зонах коры [31, 38].

Анализ влияния уровня антител к ДГК 65 на возбудимость корковых нейронов показал, что возбудимость коры коррелировала с уровнем антител в ликворе. В то же время не выявлено связи между возбудимостью коры и уровнем антител в сыворотке крови, что обусловлено интраклеточной выработкой антител и отсутствием прямой связи между уровнем антител в крови и ликворе [30].

Антитела к ДГК 65 обнаруживаются у пациентов с эндокринной патологией, а также с такими заболеваниями нервной системы, как наследственная мозжечковая атаксия, лекарственно-резистентная эпилепсия, рассеянный энцефаломиелит [12, 39, 46]. Однако у пациентов с неврологической патологией антитела к ДГК выявляются как в крови, так и в ликворе, в то время как у пациентов с эндокринопатией – только в сыворотке крови.

Последние годы в литературе обсуждается связь синтеза антител к ДГК с мозжечковой атаксией [2, 16, 44]. Описаны 38 пациентов с СРЧ, которые, подобно нашей пациентке, имели мозжечковые нарушения [40]. Мозжечковые расстройства в виде атаксии и дизартрии предшествовали развитию ригидности мышц или возникали одновременно. МРТ головы патологии не выявляла, лишь в отдельных случаях отмечалась умеренно выраженная атрофия червя мозжечка. Отмечался повышенный интраклеточный синтез антител к ДГК. Установлено, что у больных с мозжечковыми нарушениями уровень антител к ДГК в ликворе был в 2,5 раз выше, чем при типичном варианте СРЧ [40]. Применявшиеся в этих случаях препараты, содержащие ГАМК, уменьшали ригидность мышц, а иммуносупрессивная терапия влияла на мозжечковые расстройства. На основании полученных результатов ряд авторов предложили выделить отдельную клиническую форму в рамках СРЧ – СРЧ с мозжечковой симптоматикой, характеризующуюся более тяжелым течением [11, 28, 44].

Описаны также случаи СРЧ с глазодвигательными расстройствами, включавшие горизонтальный и вертикальный нистагм, нарушения следящих движений глаз, ограничение объема движения глазных яблок [10, 49]. Подобные расстройства связывают с нарушением функции ГАМК-ергических стволовых структур, участвующих в регуляции горизонтального и вертикального зрения, к которым относятся медиальное вестибулярное ядро, дорзлатеральное ядро варолиева моста, ядро зрительного тракта. В экспериментах на животных показано, что введение антагонистов ГАМК в эти ядра вызывает различные глазодвигательные нарушения [49]. Важную роль играет также нарушение связей стволовых структур с нейронами премоторной области коры и мозжечка, используемыми в качестве нейромедиатора ГАМК [23]. Глазодвигательные нарушения при СРЧ могут предшествовать ригидности и мышечным спазмам или развиваться одновременно.

В 1993 году установлено, что помимо ДГК существует другой аутоантиген – амфифизин, регулирующий плотность ГАМК-ергических рецепторов на мембране аксонов [21]. Антитела к амфифизину могут отрицательно влиять на экспрессию ГАМК-рецепторов, приводя к повышению возбудимости нейронов. Экспериментальные работы по-

казали роль антител к амфифизиину при паранеопластическом варианте СРЧ [43]. В рамках паранеопластического процесса при СРЧ также обнаружены антитела к гефирину — белку постсинаптической мембраны тормозных синапсов, где он образует связи с ГАМК-ергическими и глициновыми рецепторами [19]. Таким образом, в настоящее время доказан антигенный полиморфизм различных клинических вариантов СРЧ.

К клиническим симптомам СРЧ относятся и проявления вегетативной дисфункции перманентного и/или кризового течения, связанные, вероятно, с дефектностью ГАМК-ергических центральных вегетативных структур лимбикоретикулярного комплекса — передних отделов гипоталамуса и структур переднего мозга (преоптической области и перегородки) [22]. В качестве подтверждения данной гипотезы рассматриваются случаи СРЧ с клиническими проявлениями психовегетативного синдрома в виде панических атак [9]. К проявлениям вегетативных нарушений при СРЧ относятся также нарушения потоотделения и ортостатическая гипотензия, что может быть связано с дисфункцией и периферических отделов вегетативной нервной системы [22].

В литературе обсуждается значительная частота фобических расстройств и случаев алкогольной зависимости среди пациентов с СРЧ, что связывают с дефицитом ГАМК-ергической нейротрансмиттерной системы [18].

К особенностям наблюдавшегося нами случая следует отнести наличие ретракционного рефлекса, заключающегося в разгибании головы в ответ на сенсорные стимулы в области лица и представляющего собой рудиментарный кожно-мышечный стволочный рефлекс, который в норме заторможен. По данным литературы, ретракционный рефлекс отмечается у 50% больных СРЧ [17]. Наличие этого рефлекса в совокупности с ригидностью и спазмами мышц позволяет предотвратить ошибочный диагноз психогенного характера двигательных нарушений при СРЧ. В ряде случаев в дебюте заболевания диагностировали психогенное двигательное расстройство из-за наличия сопутствующих эмоциональных расстройств, флуктуации двигательных нарушений и отсутствия объективных неврологических симптомов, специфичных для СРЧ [27].

При морфологическом исследовании биоптатов мышечной ткани в случаях СРЧ не выявляется патологии, либо обнаруживаются неспецифические изменения в виде атрофии, фиброза, дегенерации и регенерации, иногда отека и инфильтрации мышечных волокон, которые связывают с ишемией, вызванной интенсивными длительными мышечными сокращениями [45]. В нашем наблюдении при проведении морфологического и иммуногистохимического исследования мышечной ткани было впервые выявлено преобладание медленных ("тонических") волокон I типа. Морфофункциональная перестройка мышечных волокон происходит вследствие повышения синтеза молекул медленных изоформ миозина и уменьшения синтеза быстрых изоформ. Подобная трансформация имеет компенсаторное значение, так как медленные волокна способны к более длительному сокращению и устойчивы к утомлению, что актуально в условиях повышенной сократительной активности мышц при СРЧ [7]. Особый интерес представляет факт снижения содержания в исследуемой мышце титина и небулина в сочетании с увеличением содержания продуктов их деградации, что свидетельствует о деструкции этих белков цитоскелета, определяющих упруго-эластичные свойства мышечного волокна. Известно также, что ти-

тин и небулин выполняют функцию матриц, на которых происходит сборка миозиновых и актиновых нитей [8]. Повреждение цитоскелетного каркаса может привести к деструкции актина и миозина — основных сократительных белков мышечного волокна. Каков же вероятный механизм, запускающий деструктивные процессы в мышце при СРЧ? Известно, что на  $\alpha$ -мотонейронах передних рогов спинного мозга располагаются аксо-аксональные синапсы, при активации которых на пресинаптическом окончании благодаря ГАМК-В рецепторам активируется белок, снижающий проницаемость мембраны для ионов Са. Таким образом, в норме пресинаптическое торможение уменьшает проводимость для ионов Са. В настоящее время в экспериментальных исследованиях доказана ключевая роль избыточного накопления Са в процессах протеолиза. Установлено также, что использование кальций-связывающих агентов предотвращает распад молекул титина и небулина [42]. В случаях СРЧ, когда имеет место ГАМК-ергическая недостаточность, активность тормозных интернейронов снижается, что приводит к накоплению Са в мышечных волокнах и усилению процессов распада белков цитоскелета. Предполагаемый механизм поражения скелетной мускулатуры при СРЧ делает обоснованным использование агонистов ГАМК-рецепторов с целью предотвращения структурного повреждения мышцы.

Диагностика СРЧ совершенствовалась по мере развития представлений о природе и клинических проявлениях заболевания. Основу первых диагностических критериев составляли различные клинические проявления ригидности аксиальной мускулатуры [26]. Развитие инструментальных и лабораторных методов позволило дополнить данные клинического осмотра результатами электромиографического обследования и определением антител к ДГК [33, 45]. В настоящее время в диагностике СРЧ рекомендовано использование всего комплекса клинических, нейрофизиологических лабораторных данных [4].

Клинические критерии:

- постепенное начало с болезненности и напряжения аксиальных мышц;
- медленное прогрессирование с последовательным вовлечением аксиальных мышц, мышц нижних конечностей, в меньшей степени рук, и появлением затруднений при ходьбе и других сложных движениях;
- постоянное напряжение тораколумбальных, парапинальных и абдоминальных мышц;
- патологический гиперлордоз поясничного отдела позвоночника;
- доскообразная ригидность мышц живота;
- исчезновение ригидности во сне;
- болезненные мышечные спазмы, длящиеся от нескольких секунд до нескольких минут и вызываемые эмоциональными или сенсорными стимулами;
- отсутствие других неврологических симптомов;
- сохранный интеллект;

- отсутствие вовлечения (минимальное вовлечение) краниальных мышц.

Электромиографические критерии:

- постоянная активность двигательных единиц, являющаяся в покое и регрессирующая во время сна, при в/в введении диазепама, блокаде периферических нервов, общей анестезии;
- нормальная скорость проведения импульсов по периферическим нервам;
- отсутствие признаков денервации, нормальные параметры потенциалов действия двигательных единиц.

Дополнительные критерии:

- антитела к антигенам ГАМК-ергических нейронов (особенно к декарбоксилазе глутаминовой кислоты);
- наличие сопутствующих аутоиммунных эндокринных заболеваний.

Следует отметить, что в приведенных диагностических критериях отсутствуют указания на наличие в случаях СРЧ мозжечковых и глазодвигательных нарушений. Исходя из данных литературы и собственного наблюдения, представляется целесообразным включить указанные расстройства как возможные при данном заболевании. В качестве критерия диагностики СРЧ следует рассматривать также результаты транскраниальной магнитной стимуляции, свидетельствующие о снижении порога возбудимости мотонейронов коры головного мозга [30].

Подходы к лечению определяются современными представлениями о патогенезе СРЧ, основу которого составляет функциональная недостаточность ГАМК-ергических структур нервной системы. Тормозное влияние ГАМК реализуется благодаря взаимодействию с различными рецепторами. В настоящее время выделяют ионотропные ГАМК-А рецепторы и метаботропные ГАМК-В рецепторы. ГАМК-А рецепторы, формирующие на клеточной мембране каналы для ионов хлора, состоят из нескольких субъединиц, представляющих собой участки связывания бензодиазепинов (диазепам, клоназепам), барбитуратов (фенобарбитал), анестетиков и стероидов. Все эти препараты, имеющие свою точку приложения на ГАМК-А рецепторах, потенцируют действие ГАМК, поддерживая хлорные каналы в открытом состоянии и генерируя тормозной постсинаптический потенциал [1, 15, 41]. В высоких концентрациях указанные соединения могут вызывать гиперполяризацию мембраны и активировать торможение даже в отсутствие ГАМК. Препаратом выбора в группе бензодиазепинов является диазепам. Лечение начинают с минимальной дозы (2,5 мг 1–2 раза в день). Затем дозу постепенно повышают до эффективной – подавляющей спазмы и уменьшающей ригидность аксиальных мышц. Диапазон эффективных доз весьма велик (от 10 до 200 мг/сут), что отражает различную индивидуальную чувствительность больных. Препарат принимают в 3–4 приема. У части больных дозу диазепама не удается увеличить до эффективной из-за выраженного седативного эффекта. Вместо диазепама может назначаться клоназепам в дозе 2–10 мг/сут (1 мг клоназепама примерно эквивалентен 4–5 мг диазепама) [4].

ГАМК-В рецепторы с помощью специального G-белка, передающего сигнал с рецептора на внутриклеточные мембраны, открывают каналы для ионов К. Пресинаптические ГАМК-В рецепторы закрывают каналы для ионов Са и тормозят освобождение ГАМК. Агонистом ГАМК-В рецепторов является баклофен. Учитывая взаимодействие с различными типами ГАМК рецепторов, обоснованным является сочетанное применение бензодиазепинов и баклофена, но возможно использование последнего и в виде монотерапии. Дозу препарата титруют постепенно, доводя максимально до 100–200 мг/сут (в 3 приема). Наиболее частым побочным эффектом баклофена, как и бензодиазепинов, является сонливость. При комбинации бензодиазепина и баклофена терапевтический эффект может быть достигнут с помощью более низких доз препаратов, чем при монотерапии, что уменьшает риск развития побочных эффектов. В тяжелых случаях рекомендуют интратекальное введение баклофена с помощью инфузионной помпы, при котором достигается высокая концентрация препарата в спинном мозге, в то время как его системное действие минимально [35].

При неэффективности или непереносимости указанной терапии могут быть назначены противосудорожные препараты, усиливающие ГАМК-ергическую передачу. С этой целью используют вальпроат натрия (депакин, 600–2000 мг/сут), стимулирующий синтез ГАМК, тиагабин (4–12 мг/сут), блокирующий нейрональный захват ГАМК пресинаптическими окончаниями, или вигабатрин (1500 мг/сут), препятствующий инактивации ГАМК [46].

Данные о возможном аутоиммунном генезе заболевания послужили основанием для использования кортикостероидов как метода иммуносупрессивной терапии. Наиболее эффективной считается следующая схема: метилпреднизолон в дозе 500 мг внутривенно в течение 5 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата с постепенным снижением дозы по 5–10 мг внутрь через день в качестве поддерживающей дозы [34]. Терапевтический эффект в виде уменьшения выраженности мозжечковых и глазодвигательных нарушений, а в ряде случаев и ригидности мышц, наступает в период от нескольких недель до нескольких месяцев. Обращает внимание, что на фоне лечения концентрация антител к ДГК оставалась повышенной, несмотря на клиническое улучшение, что предполагает иной возможный механизм действия кортикостероидов. Взаимодействуя со специфическими для них участками ГАМК-А рецепторов в ЦНС, стероиды модулируют функцию хлорных каналов, облегчают синаптическую передачу и потенцируют тормозной эффект ГАМК. Предполагают также, что высокие дозы кортикостероидов оказывают влияние непосредственно на процессы освобождения медиатора из терминали аксона [15, 29].

Помимо кортикостероидов в качестве иммунокорректирующей терапии используют плазмаферез. Курсы плазмафереза при СРЧ включают от 3 до 7 сеансов с интервалами 2–3 дня, объем эксфузии плазмы составляет 30–40 мл/кг с последующим плазмозамещением. Иммунотропное действие плазмафереза связано с эксфузией из кровеносного русла клеток-киллеров, супрессоров, комплексов антиген–антитело, компонентов комплемента [32].

В последние годы в лечении СРЧ используются иммуноглобулины G (IgG) для внутривенного введения, эффективность которых была доказана в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании [20]. IgG вводят внутривенно из расчета 0,4 г/кг на протяжении 5 дней (курсовая

доза – 2 г/кг). Длительность эффекта сохраняется от 6 недель до 1 года. При повторных курсах рекомендовано в/в введение IgG из расчета 1г/кг в течение 1–2 дней. К предполагаемому механизму действия иммуноглобулинов при СРЧ относятся: нейтрализация антител к ДГК, подавление продукции аутоантител, регуляция супрессорной активности, снижение уровня комплемента [20].

При неэффективности указанных мер, а также при паранеопластическом варианте СРЧ возможно длительное применение цитостатиков (азатиоприна или циклофосфамида) [43, 47].

В литературе описан случай СРЧ, рефрактерного к иммуномодулирующей и терапии ГАМК-миметиками, когда

эффект был получен при применении ритуксимаба в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> [13]. Ритуксимаб относится к группе препаратов с иммуносупрессивным действием, блокирующим пролиферацию В-клеток, и представляет собой рекомбинантные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов.

Таким образом, в патогенезе СРЧ имеют важное значение дизиммунные нарушения, вызывающие дефектность ГАМК-ергических нейротрансмиттерных систем на разных уровнях центральной и, возможно, периферической нервной системы. Это делает обоснованным использование в терапии заболевания агонистов ГАМК-А и ГАМК-В рецепторов в сочетании с иммунокорректирующими методами лечения.

## Список литературы

1. Завалишин И.А., Головкина В.И. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. М.: Минздрав России, НИИ неврологии РАМН, 2000.
2. Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и параплегии. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
3. Команденко Н.И., Валикова Т.А., Алиферова В.М. и др. Синдром ригидного человека. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1998; 11: 49–50.
4. Левин О.С. Синдром ригидного человека. В кн.: Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. (ред.). Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. М.: Медпресс-информ, 2002: 435–444.
5. Мальберг С.А. Синдром ригидного человека. В кн.: Яхно Н.Н. (ред.). Болезни нервной системы. М.: Медицина, 2005; 1: 637.
6. Молдовану И.В., Чубарь А.В. Синдром ригидного человека. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1986; 11: 1641–1646.
7. Шенкман Б.С., Любаева Е.В., Попов Д.В. и др. Хронические эффекты низкойчастотной электромиостимуляции разгибателей коленного сустава на фоне их статического пассивного растяжения у человека. Физиология человека 2006; 32 (1): 84–92.
8. Шенкман Б.С., Подлубная З.А., Вихлянец И.М. и др. Сократительные характеристики волокон и белки саркомерного цитоскелета m. soleus человека в условиях гравитационной разгрузки. Роль опорного стимула. Биофизика 2004; 5: 881–890.
9. Ameli R., Snow J., Rakocevic G. et al. A neurophysiological assessment of phobias in patients with stiff person syndrome. Neurology 2005; 64: 1961–1963.
10. Ances B.M., Dalmau J.O., Tsai J. Downbeating nystagmus and muscle spasms in a patient with glutamic-acid decarboxylase antibodies. Am. J. Ophthalmol. 2005; 140: 142–144.
11. Andreadou E., Kattoulas E., Sfagos C. et al. Stiff person: avoiding misdiagnosis. Neurol. Sci. 2007; 28: 35–37.
12. Armon C., Swanson J.W., McLean J.M. et al. Subacute encephalomyelitis presenting as stiff-person syndrome: clinical, polygraphic, and pathologic correlations. Mov. Dis. 1996; 11: 701–709.
13. Baker M.R., Das M., Isaacs J. et al. Treatment of stiff person syndrome with rituximab. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2005; 76: 999–1001.
14. Bakker M., Dijk G., Maagdenberg A.M.J.M. et al. Startle syndromes. Lancet Neurol. 2006; 5: 513–524.
15. Benarroch E.E. Neurosteroids endogenous modulators of neuronal excitability and plasticity. Neurology 2007; 68: 945–947.
16. Berciano J., Infante J., Garcia A. et al. Stiff man-like syndrome and generalized myokymia in spinocerebellar ataxia type 3. Mov. Dis. 2006; 21: 1031–1035.
17. Berger C., Meinck H.M. Head retraction reflex in stiff-man syndrome and related disorders. Mov. Dis. 2003; 18: 906–911.
18. Black J.L., Barth E.M., Williams D.E. Stiff-man syndrome. Results of interviews and psychological testing. Psychosomatics 1998; 39: 38–44.
19. Butler M.H., Hayashi A., Ohkoshi N. et al. Autoimmunity to gephyrin in Stiff-Man syndrome. Neuron 2000; 26: 307–312.
20. Dalakas M.C. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. Pharmacol. Ther. 2004; 102: 177–193.
21. De Camilli P., Thomas A., Cofell R. et al. The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer. J. Exp. Med. 1993; 178: 2219–2223.
22. Diedrich U. Rhythmic circulatory dysregulation in stiff man syndrome. Nervenarzt. 1996; 67: 1027–1029.
23. Economides J.R., Horton J.C. Eye movement abnormalities in stiff person syndrome. Neurology 2005; 65: 1462–1464.
24. Floeter M.K., Valls-Sole J., Toro C. et al. Physiologic studies of spinal inhibitory circuits in patients with stiff-person syndrome. Neurology 1998; 51: 85–93.
25. Giometto B., Miotto D., Faresin F. et al. Anti-gabaergic neuron autoantibodies in a patient with stiff-man syndrome and ataxia. J. Neurol. Sci. 1996; 143: 57–59.
26. Gordon E.E., Januszko D.M., Kaufman L. A critical survey of stiff-man syndrome. Am. J. Med. 1967; 42: 582–599.
27. Henningsen P., Meinck H.M. Specific phobia is a frequent non-motor feature in stiff man syndrome. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2003; 74: 462–465.
28. Honnorat J., Saiz A., Giometto B. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. Arch. Neurol. 2001; 58: 225–230.
29. Hummel M., Durinovic-Bello I., Bonifacio E. et al. Humoral and cellular immune parameters before and during immunosuppressive therapy of a patient with stiff-man syndrome and insulin dependent diabetes mellitus. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1998; 65: 204–208.

30. Koerner C., Wieland B., Richter W. et al. Stiff-person syndromes: motor cortex hyperexcitability correlates with anti-GAD autoimmunity. *Neurology* 2004; 62: 1357–1362.
31. Levy L.M., Dalakas M.C., Floeter M.K. The stiff-person syndrome: an autoimmune disorder affecting neurotransmission of gamma-aminobutyric acid. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 522–530.
32. Lockman J., Burns T. Stiff-person syndrome. *Current Treatment Options in Neurology* 2007; 9: 234–240.
33. Lorish T.R., Thorsteinsson G., Howard F.M. Stiff-man syndrome updated. *Mayo Clin. Proc.* 1989; 64: 629–636.
34. Meinck H.M. Stiff man syndrome. *CNS Drugs* 2001; 15: 515–526.
35. Meinck H.M., Tronnier V., Rieke K. et al. Intrathecal baclofen treatment for stiff-man syndrome: pump failure may be fatal. *Neurology* 1994; 44: 2209–2210.
36. Mitoma H., Song S.Y., Ishida K. et al. Presynaptic impairment of cerebellar inhibitory synapses by an autoantibody to glutamate decarboxylase. *J. Neurol. Sci.* 2000; 175: 40–44.
37. Moersch F.P., Woltman H.W. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm ("stiff-man" syndrome); report of a case and some observations in 13 other cases. *Proc. Staff Meet Mayo Clin.* 1956; 31: 421–427.
38. Perani D. PET evidence of central GABAergic changes in stiff-person syndrome. *Mov. Dis.* 2007; 22: 1030–1033.
39. Raju R., Foote J., Banga J.P. et al. Analysis of GAD65 Autoantibodies in Stiff-Person syndrome patients. *J. Immunol.* 2005; 175: 7755–7762.
40. Rakocevic G., Raju R., Semino-Mora C. et al. Stiff person syndrome with cerebellar disease and high-titer anti-GAD antibodies. *Neurology* 2006; 67: 1068–1070.
41. Roth R.H., Deutch A.Y.  $\gamma$ -Aminobutyric Acid: The major inhibitory neurotransmitter. In: Squire L.R., Bloom F.E., McConnell S.K. et al. (eds). *Fundamental Neuroscience*. San Diego: Academic Press, 2003: 179–181.
42. Shenkman B.S., Nemirovskaya T.L., Podlubnaya Z.A. et al. Afferent and peripheral control of muscle fiber properties during gravitational unloading. *J. Gravit. Physiol.* 2004; 11: 111–114.
43. Sommer C. Paraneoplastic stiff-man syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet* 2005; 365: 1406–1411.
44. Takenoshita H., Shizuka-Ikeda M., Mitoma H. et al. Presynaptic inhibition of cerebellar GABAergic transmission by glutamate decarboxylase autoantibodies in progressive cerebellar ataxia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 70: 386–389.
45. Thompson P.D. Stiff people. In: Marsden C.D., Fahn S. (eds). *Movement disorders 3*. Cambridge: Butterworth Heinemann, 1994: 373–405.
46. Vulliamoz S., Vanini G., Truffert A. et al. Epilepsy and cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007; 78: 187–189.
47. Wessig C., Klein R., Schneider M.F. et al. Neuropathology and binding studies in anti-amphiphysin-associated stiff-person syndrome. *Neurology* 2003; 61: 195–198.
48. Young W. The Stiff-Man syndrome. *Br. J. Clin. Pract.* 1966; 20: 507–510.
49. Zivotofsky A.Z., Siman-Tov T., Gadoth N. et al. A rare saccade velocity profile in Stiff-Person Syndrome with cerebellar degeneration. *Brain Res.* 2006; 1093: 135–140.

## Stiff-person syndrome with oculomotor and cerebellar disturbances

N.N. Yakhno<sup>1</sup>, V.V. Golubeva<sup>1</sup>, Yu.V. Mozolevsky<sup>1</sup>, O.E. Zinovyeva<sup>1</sup>, E.A. Katushkina<sup>1</sup>, B.S. Shenkman<sup>2</sup>,  
I.N. Chistyakov<sup>2</sup>, Z.A. Podlubnaya<sup>3</sup>, I.M. Vikhlyanzen<sup>3</sup>

<sup>1</sup>A.Ya. Kozhevnikov Nervous Diseases Clinic, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

<sup>2</sup>Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Science, Moscow

<sup>3</sup>Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Science, Moscow

**Key words:** stiff-person syndrome, eye movement and cerebellar disturbances, antibodies to glutamic acid decarboxylase, titin and nebulin.

Stiff-person syndrome is a rare sporadic disorder of the central nervous system of unknown etiology. In the paper, a case of a woman with axial muscle rigidity, cerebellar and eye movement disturbances is presented. High level of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase is detected, and electromyographic

examination showed continuous motor unit activity of the axial muscles at rest. On electrophoretic investigation of muscle tissue proteins, it was shown for the first time destruction of titin and nebulin, the proteins determining elastic properties of the muscle.

# Особенности болевого стресса на фоне введения нейротензина у крыс с токсическим повреждением серотонинергических структур мозга

Н.П. Шугалев, А.В. Ставровская, А.С. Ольшанский, Н.Г. Ямщикова, Е.В. Калинович

Научный центр неврологии РАМН, Москва

*Целью исследования было выяснение влияния нейротензина на реализацию двигательных реакций пассивного избегания и последствий болевого стресса у крыс с повреждением серотонинергических структур мозга. Показано, что введение избирательного нейротоксина 5,7-дигидрокситриптамина в дорзальное ядро шва усиливало, а введение в черную субстанцию, наоборот, ослабляло воспроизведение пассивных оборонительных реакций у крыс. В условиях последствия болевого стресса введение нейротоксина в указанные образования мозга вызывало разнонаправленные изменения двигательной активности крыс и их поведения в приподнятом Х-образном лабиринте. Микроинъекции нейротензина в черную субстанцию и хвостатые ядра ослабляли эффекты нейротоксина и, таким образом, повышали адаптивный характер оборонительного поведения крыс с дефицитом функции серотонинергических нейронов. Ослабление негативного влияния болевого стресса на поведение животных на фоне действия нейротензина может быть проявлением анксиолитических свойств этого пептида и указывать на его протекторное значение в условиях эмоционального стресса.*

**Ключевые слова:** нейротензин, нейротоксин, дофамин, серотонин, черная субстанция, условный рефлекс активного избегания, поведение.

В последние годы интерес исследователей привлекают нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе индивидуальной устойчивости к развитию патологических последствий стресса. Предметом дискуссии является потенциальная роль серотонина в развитии тревожности, которая представляет один из негативных синдромов, возникающих в условиях эмоционально-стрессовых состояний. Существуют две противоположные гипотезы, согласно одной из которых, серотонин способствует, а согласно другой – наоборот, препятствует развитию тревожности [8]. В пользу последней точки зрения свидетельствует высокая эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при лечении тревожных расстройств. Кроме того, высказана гипотеза о двойственной роли серотонина, согласно которой он увеличивает тревожность, действуя на структуры переднего мозга, но подавляет через действие в дорзальном околосредном сером веществе [14]. Из вышесказанного следует, что для предупреждения развития тревожного состояния необходимо комплексное влияние на серотонинергические структуры на уровне различных образований мозга. В соответствии с нашими собственными [7] и некоторыми литературными данными [11] такое влияние на серотонинергические структуры может оказывать нейротензин.

Функция нейротензина в ЦНС осуществляется в тесной связи с дофаминергической системой и поэтому может

быть вовлечена в заболевания, в основе патогенеза которых лежат нарушения регуляции дофаминергической передачи. К таким заболеваниям относятся шизофрения, наркомания и болезнь Паркинсона [9]. Нейроны, продуцирующие нейротензин, и их проекции широко распределены в ЦНС, что объясняет широкий диапазон эффектов этого пептида. Наиболее высокие концентрации нейротензина выявлены в областях, связанных с дофаминергическими проекциями, таких как хвостатое ядро, скорлупа и прилежащее ядро [16]. В среднем мозге наибольшее число нейротензин-позитивных клеток определяется в вентральной области покрышки и черной субстанции [20]. Подавляющее большинство дофаминергических нейронов в этих образованиях экспрессируют нейротензиновые рецепторы, с преобладанием подтипа  $NT_1$  [12]. В пределах стриатума  $NT_1$  нейротензиновые рецепторы расположены на дофаминергических, глутаматергических и ГАМК-ергических аксонах, а  $NT_2$  рецепторы – на глиальных клетках. Введение нейротензина в вентральную область покрышки или черную субстанцию вызывает увеличение высвобождения дофамина в прилежащем ядре или хвостатых ядрах. Очевидно, это объясняется уменьшением способности дофаминовых  $D_2$  рецепторов оказывать пресинаптическое торможение на уровне тел и дендритов дофаминергических нейронов, а также увеличением скорости их разрядов [24].

В дополнение к широко изученному взаимодействию нейротензина с дофаминергической системой существуют

данные, свидетельствующие о его взаимодействии с серотонинергическими нейронами ядер шва [17]. Например, подведение нейротензина к этим нейронам вызывает увеличение скорости разряда, и этот эффект блокируется антагонистом нейротензина SR48692 [10]. Функциональная роль нейротензина в ядре шва, возможно, связана с модуляцией некоторых из известных функций серотонинергической системы, включая обусловленные стрессом реакции [9].

Цель данного исследования — анализ поведенческих эффектов нейротензина у контрольных животных и животных с повреждением серотонинергических структур. В работе определяли изменения воспроизведения условного рефлекса пассивного избегания, а также особенности последствий болевой стимуляции на поведение крыс после введения нейротензина в различные образования мозга.

### Методы исследования

Работа проводилась на белых крысах-самцах массой 250–300 г, которые содержались в условиях вивария при свободном доступе к пище и воде, а также естественном чередовании суточной освещенности. Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals". Эффективность пассивного оборонительного поведения оценивали по величине латентного периода перехода крыс из ярко освещенной камеры в темную камеру, в которой животные накануне получали сильное электрическое раздражение (2 мА, 3 с). Если крысы в течение 3 мин. не заходили в темную камеру, их возвращали в клетку. Тестирование таких реакций проводили в течение 4 дней после предъявления электрического раздражения. Сразу после болевой раздражения проводили тестирование двигательной активности крыс в "открытом поле" в течение 3 мин. Учитывали число пересеченных квадратов и количество стоек. Затем крыс помещали в Х-лабиринт, где в течение 3 мин. оценивалось поведение животных по следующим параметрам: предпочтение открытого (ОР) или закрытого (ЗР) рукавов в начале эксперимента, латентный период захода и время пребывания в ОР и ЗР. Регистрация поведения осуществлялась с помощью web-видеокамеры.

Крысам вживляли металлические направляющие канюли билатерально в черную субстанцию (преимущественно в компактную часть) и в хвостатые ядра, а также одну канюлю в дорзальное ядро шва. Использовали следующие стереотаксические координаты [11] от брегмы, средней линии и от поверхности мозга соответственно: черная субстанция — 4,2, 1,9, 7,0; хвостатые ядра — 1,0, 2,5, 4,5; дорзальное ядро шва — 7,0, 1,8, 5,5 (под углом 15 градусов). Канюли фиксировались на черепе с помощью двух винтов и зубного акрила. Хирургическую операцию проводили под анестезией с помощью внутривенного введения кетамина (50 мг/кг) и бензодиазепаина (5 мг/кг).

Повреждение серотонинергических структур осуществляли с помощью локального введения в черную субстанцию или дорзальное ядро шва селективного нейротоксина — 5,7-дигидрокситриптамина в дозе 7 мкг в 0,7 мкл 0,05%-ного раствора аскорбиновой кислоты.

При определении влияния внутримозговых микроинъекций нейротензина на выработку условного рефлекса пассивного избегания вещества вводили за 7 мин. до предъявления электрического: раздражения. Процедура экспери-

мента была следующей: в хвостатые ядра или черную субстанцию билатерально вводили 2,5 мкг нейротензина в 1,0 мкл физиологического раствора. Контрольным животным вводили только физиологический раствор в том же объеме. Для микроинъекций использовали металлическую иглу, выступающую на 1 мм из кончика направляющей канюли и соединенную переходной трубкой с микрошприцем. Инъекцию осуществляли вручную со скоростью 1 мкл/мин. Иглу оставляли в направляющей канюле в течение 2 мин., а затем ее удаляли и заменяли металлическим мандреном. Перед нанесением болевого раздражения определяли латентный период входа животных в темный отсек экспериментальной камеры. Тестирование оборонительных реакций проводили через 24, 48, 72 часа после болевого раздражения. По окончании экспериментов проводили морфологический контроль положения кончиков канюль в мозге крыс на срезах, окрашенных по Нисслю. При статистической обработке данных поведенческих экспериментов использовали непараметрический метод Вилкоксона (Манна–Уитни). Различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

Исследование показало, что микроинъекции нейротоксина 5,7-дигидрокситриптамина в дорзальное ядро шва и в черную субстанцию мозга оказывали разное влияние на воспроизведение условного рефлекса пассивного избегания. На рис. 1 (А и Б) видно, что контрольные животные в течение трех дней после нанесения болевого раздражения либо не заходили в темный отсек камеры, либо заходили с большим латентным периодом. Введение нейротоксина в дорзальное ядро шва (рис. 1А) облегчало воспроизведение условного рефлекса, что сопровождалось развитием негативного эмоционального состояния. У крыс при помещении их в экспериментальную камеру наблюдались одышка, голосовые реакции и дефекация. Инъекции этим животным нейротензина в черную субстанцию ослабляли воспроизведение рефлекса и проявление негативных эмоциональных реакций. У крыс, которым вводили нейротоксин в черную субстанцию, латентный период реакций пассивного избегания был существенно короче, чем у контрольных животных. Введение нейротензина в хвостатые ядра таким животным инвертировало эффект нейротоксина и восстанавливало воспроизведение рефлекса.

Последствие болевой стимуляции на поведение животных проявлялось в угнетении двигательной активности контрольных крыс в "открытом поле" (рис. 2). Эффекты введения нейротензина в черную субстанцию (рис. 2А) и хвостатые ядра (рис. 2Б) заключались в ослаблении угнетения горизонтальной активности крыс после болевой стимуляции. Действие нейротоксина после введения в указанные образования мозга было разнонаправленным: у крыс с нейротоксическим повреждением дорзального ядра шва болевая стимуляция не вызывала снижения двигательной активности, а у крыс с повреждением черной субстанции двигательная активность после болевой стимуляции значительно снижалась. Введение нейротензина в черную субстанцию и хвостатые ядра инвертировало эффекты нейротоксина: в первом случае двигательная активность снижалась так же, как у контрольных животных, а во втором — действие нейротензина сопровождалось существенным ослаблением угнетающего влияния болевой стимуляции на двигательную активность животных.

Тестирование поведения крыс в приподнятом Х-лабиринте после болевой стимуляции (рис. 3) показало, что введение нейротоксина в черную субстанцию мозга приводило к резкому уменьшению времени пребывания животных в открытых рукавах. Введение нейротензина в хвостатые ядра мозга предупреждало развитие последствий болевой стимуляции у этих животных.

## Обсуждение

В проведенном исследовании повреждение серотонинергических нейронов с помощью локального введения избирательного нейротоксина 5,7-дигидрокситриптамина в дорзальное ядро шва усиливало воспроизведение пассивных оборонительных реакций и вызывало негативное эмоциональное состояние животных. Биохимическое исследование показало [4], что действие токсина сопровождается снижением концентрации серотонина и его метаболита, 5-оксиндолюксусной кислоты, в хвостатых ядрах. Введение крысам нейротензина в черную субстанцию с повреждением серотонинергических нейронов вызывало резкое ослабление воспроизведения рефлекса и выраженности негативных эмоциональных реакций. Введение 5,7-дигидроксит-

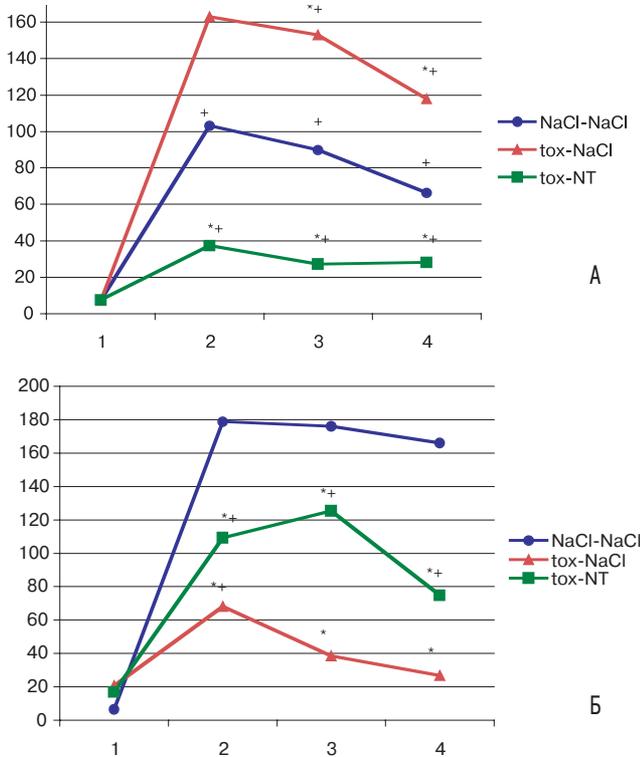


рис. 1: Латентный период реакций пассивного избегания у крыс с нейротоксическим повреждением дорзального ядра шва после микроинъекции нейротензина в черную субстанцию (А) и у крыс с нейротоксическим повреждением черной субстанции после микроинъекции нейротензина в хвостатые ядра (Б)

По оси ординат: время (с); по оси абсцисс: 1 – фон, 2, 3, 4 – сразу, через 24 и 48 часов после болевого воздействия соответственно; + – различия с фоновыми значениями; \* – различия между группами (при  $p \leq 0,05$ ). NT – нейротензин, tox – токсин. Здесь и на других рисунках: NaCl-NaCl – крысы без нейротоксического повреждения и микроинъекций нейротензина; NT-NaCl – крысы без нейротоксического повреждения, но после микроинъекции нейротензина; NaCl-tox – крысы с нейротоксическим повреждением, но без микроинъекций нейротензина; NT-tox – крысы с нейротоксическим повреждением после микроинъекций нейротензина.

риптамина в черную субстанцию в меньшей степени ослабляло воспроизведения условного рефлекса. На уровне черной субстанции действие нейротоксина, очевидно, связано с частичным повреждением окончаний серотонинергических нейронов и развитием компенсаторных процессов. Последние сглаживают выраженность признаков дефицита функции серотонинергических структур. Введение этим животным нейротензина в хвостатые ядра мозга ослабляло эффект нейротоксина и приводило к частичному восстановлению воспроизведения рефлекса. Таким образом, в обоих случаях нейротензин противодействовал развитию эффекта нейротоксина.

Поведенческие эффекты нейротензина зависят от места его введения в ЦНС. На уровне стриатума эти эффекты в значительной степени связаны с угнетающим влиянием на дофаминергические структуры [13]. Большая часть нейротензиновых рецепторов расположена на пресинаптических дофаминовых терминалях [22]. Также известно, что нейротензин, введенный в стриатум, поглощается терминалями и ретроградно транспортируется в дофаминергические нейроны черной субстанции [19]. Возможно, такой механизм вовлекается в развитие эффектов нейротензина при его введении в хвостатые ядра мозга оперированных животных.

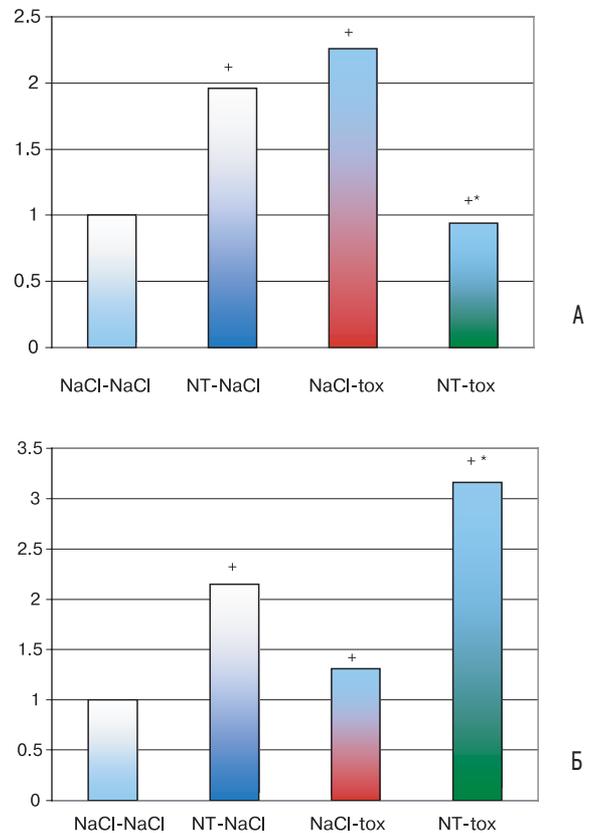


рис. 2: Двигательная активность в «открытом поле» сразу после нанесения болевого воздействия у крыс с нейротоксическим повреждением дорзального ядра шва после микроинъекции нейротензина в черную субстанцию (А) и у крыс с нейротоксическим повреждением черной субстанции после микроинъекции нейротензина в хвостатые ядра (Б)

По оси ординат: число пересеченных квадратов (в относительных единицах – за единицу принята двигательная активность контрольных животных без нейротоксического повреждения и микроинъекций нейротензина); + – различия с фоновыми значениями; \* – различия между группами (при  $p \leq 0,05$ ).

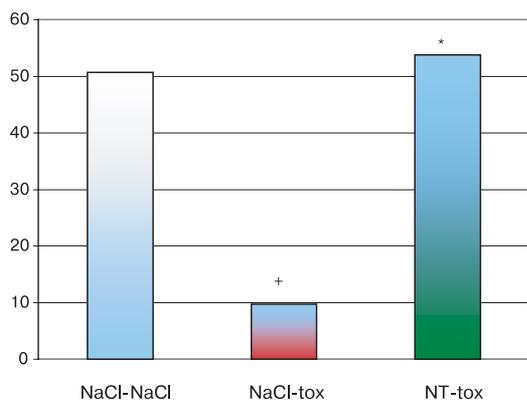


рис.3: Время нахождения в открытых рукавах приподнятого Х-лабиринта крыс с нейротоксическим повреждением черной субстанции, получивших микроинъекции нейротензина в хвостатые ядра сразу после нанесения им болевого воздействия  
По оси ординат: время (с).

Действие нейротензина в пределах черной субстанции может быть связано со стимулирующим действием на тела дофаминергических нейронов и блокадой сомато-дендритных ауторецепторов [13, 22]. Блокада дофаминовых D2 ауторецепторов в пределах черной субстанции приводит к увеличению синтеза и высвобождения дофамина из терминалей. Кроме того, введение нейротензина в вентральную область покрышки и черную субстанцию мозга усиливает подкрепляющие свойства психостимуляторов [7, 21]. Исходя из указанного выше, можно предположить, что участие нейротензина в механизмах подкрепления способствует ослаблению негативного эмоционального состояния крыс в условиях оборонительного поведения.

Вместе с тем в черной субстанции эффект нейротензина может быть связан с воздействием не только на дофаминергические, но также на серотонинергические структуры. Существуют данные [1, 3], свидетельствующие о вовлечении дофамина и серотонина в регуляцию двух различных процессов, обеспечивающих воспроизведение условной реакции пассивного избегания. Предполагается, что вовлечение дофамина больше связано с нейронными механизмами информационного процесса, определяющего стратегию поведения, а серотонина – с эмоциогенными механиз-

мами памяти. Хорошо известна роль серотонина в механизмах устойчивости животных к стрессу [2, 15]. В литературе существуют свидетельства того, что поведение животных с долгосрочным дефицитом серотонина может быть более чувствительным к аверсивным ситуациям [14]. Нами показано [6], что введение агониста серотониновых 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов – вещества 8-ОН-ДРАТ – в черную субстанцию, как и введение нейротензина, вызывало резкое ослабление реакций избегания, тогда как после введения в дорзальное ядро шва действие препаратов было противоположным. Было также показано, что у животных, которым в начале процесса обучения вводили нейротензин в черную субстанцию, наблюдалось повышение концентрации серотонина и его метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты в хвостатых ядрах мозга. Исходя из данных литературы [3], указанные различия эффектов нейротензина следует объяснить тем, что в черной субстанции его влияние может быть обусловлено действием на постсинаптические, а в дорзальном ядре шва – на сомато-дендритные серотониновые ауторецепторы. Разнонаправленный характер влияния нейротензина на серотонинергические структуры на разных уровнях мозга обеспечивает поддержание баланса взаимодействия дофамин- и серотонинергических систем мозга в механизмах регуляции адаптивного поведения.

Проведенное исследование показало, что повреждение серотонинергических структур дорзального ядра шва и черной субстанции мозга вызывало разнонаправленные изменения воспроизведения пассивных оборонительных реакций, двигательной активности и поведения крыс в приподнятом Х-образном лабиринте. В условиях последствия болевого стресса микроинъекции нейротензина в черную субстанцию и хвостатые ядра мозга ослабляли эффекты нейротоксина и, таким образом, повышали адаптивный характер оборонительного поведения крыс с дефицитом функции серотонинергических нейронов. Ослабление негативного влияния болевого стресса на поведение животных на фоне действия нейротензина может быть проявлением анксиолитических свойств этого нейропептида и указывать на его протекторное значение в условиях эмоционального стресса.

*Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 06-04-48799).*

## Список литературы

1. Дубровина Н.И., Попова Е.В., Ильющенок Р.Ю. Компенсаторно-восстановительные эффекты квинпиrolа при угашении условного навыка и амнезии у мышей с альтернативными стереотипами поведения. Эксперим. клин. фармакология 2001; 64: 13–16.
2. Исмаилова Х.Ю., Семенова Т.П., Искандерова М.Д., Фаст А.Е. Особенности влияния тафцина на поведение и на уровень биогенных аминов мозга крыс с различной устойчивостью к акустическому стрессу. Журн. высш. нервн. деят. 1998; 48: 1043–1050.

3. Молодцова Г.Ф. Различная роль дофамина и серотонина в процессе воспроизведения условной реакции пассивного избегания у крыс. Журн. высш. нервн. деят. 2006; 56: 242–246.
4. Ставровская А.В., Шугалев Н.П., Хартманн Г. О функциональном значении влияния нейротензина на серотонинергические структуры мозга. В сб.: Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга. М., 2005: 262–265.
5. Федотова Ю.О., Сапронов Н.С. Поведенческие эффекты L-триптофана и p-хлорфенилаланина после адреналэктомии или введения дексаметазона у крыс. Журн. высш. нервн. деят. 2002; 52: 609–617.

6. Шугалев Н.П., Ставровская А.В., Ольшанский А.С. и др. О серотонинергических механизмах влияния нейротензина на поведения пассивного избегания у крыс. Журн. высш. нервн. деят. 2007; 57: 341–346.
7. Шугалев Н.П., Хартманн Г., Кертеш Е. Последствие микроинъекций нейротензина в черную субстанцию мозга на условные двигательные реакции крыс с повреждением серотонинергических нейронов. Журн. высш. нервн. деят. 2003; 53: 802–807.
8. Argyropoulos S.V., Sandford J.J., Nutt D.J. The psychobiology of anxiolytic drug. Part 2: pharmacological treatments of anxiety. Pharmacol Ther. 2000; 88: 213–227.
9. Binder E.B., Kinkead B., Owens M.J. et al. Neurotensin and dopamine interactions. Pharmacol. Rev. 2001; 53: 453–456.
10. Corley K.S., Phan T.H., Daugherty W.P. et al. Stress induced activation of median raphe serotonergic neurons in rats is potentiated by neurotensin antagonist, SR48692. Neurosci. Lett. 2002; 319: 1–14.
11. Dilts R.P., Novitzki M.R., Phan T.H. et al. Neurotensin inhibits the activation of midbrain serotonergic neurons produced by random inescapable sound. Brain Res. 1996; 742: 294–298.
12. Fassio A., Evans G., Grisshammer R. et al. Distribution of neurotensin receptor NTS1 in the rat CNS studied using an amino-terminal directed antibody. Neuropharmacology 2000; 39: 1430–1442.
13. Fuxe K., O'Connor W., Antonelli T. Evidence for substrate of neuronal plasticity based on pre- and postsynaptic neurotensin-dopamine receptor interaction in the neostriatum. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1992; 89: 5591–5594.
14. Graeff F.G. On serotonin and experimental anxiety. Psychopharmacology 2002; 163: 467–476.
15. Grahm R., Will M., Hammack S. Activation of serotonin immunoreactive cells in the dorsal raphe nucleus in rats exposed to an uncontrollable stressor. Brain Res. 1999; 826: 35–43.
16. Jennes L., Stumpf W.E., Kalivas P.W. Neurotensin: topographical distribution in rat brain by immunohistochemistry. J. Comp. Neurol. 1982; 210: 211–224.
17. Jolash T., Aghajanian G.K. Neurotensin and the serotonergic system. Progr. Neurobiol. 1997; 52: 455–458.
18. Jolicoeur F.B., Gagne M.A., Rivest R. et al. Atypical effect-like behavioral of neurotensin. Brain Res. Bul. 1993; 32: 487–491.
19. Landuron P.M. Functional consequences of retrograde axonal transport of receptor-bound neurotensin. Trends Pharmacol. Sci. 1995; 16: 338–343.
20. Levant B., Nemeroff C.B. Further studies on the modulation of regional brain neurotensin concentration by antipsychotic drugs: focus on haloperidol and BMY 14802. J. Pharmacol. Exp. Therap. 1992; 262: 348–355.
21. Rompre P.P. Psychostimulant-like effect of central microinjection of neurotensin on brain stimulation reward. Peptides 1995; 16: 1417–1420.
22. Shi W.X., Bunney B.S. Effects of neurotensin on midbrain dopamine neurones: are they mediated by formation of neurotensin-dopamine complex. Synapse 1991; 9: 157–164.
23. Wang Q.P., Guan J.L., Nakai Y. Synaptic relations of neurotensinergic neurons in dorsal raphe nucleus. Peptides 1995; 16: 1421–1427.
24. Werkman T.R., Kruse C.G., Nievelstein H. et al. Neurotensin attenuates the quinpirol-induced inhibition of the firing rate of dopamine neurons in the rat substantia nigra pars compacta and the ventral tegmental area. Neuroscience 2000; 95: 417–423.

## Peculiarities of painful stress after neurotensin administrations in rats with toxic damage of serotonergic brain structures

N.P. Shugalev, A.V. Stavrovskaja, A.S. Olshanskij, N.G. Yamshikova, E.V. Kalinovich

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

**Key words:** neurotensin, neurotoxin, dopamine, serotonin, substantia nigra, passive avoidance conditioning, behavior.

The purpose of this study was to elucidate the influence of neurotensin on realization of locomotor reactions of passive avoidance and painful stress after-actions in rats with lesion of serotonergic brain structures. It was shown that administration of selective neurotoxin, 5,7-dihydroxytryptamine, into raphe dorsalis nucleus enhanced, while administration into substantia nigra, on the contrary, weakened reproduction of passive defence reactions at rats. In painful stress after-action the neurotoxin administration into the specified brain formations

caused different-directed changes of locomotor activity of rats and its behaviour in the elevated X-maze. Neurotensin microinjections into substantia nigra and nuclei caudatus weakened neurotensin effects and, thus, increased adaptive character of defensive behaviour in rats with deficit of serotonergic neuron function. Alleviation, by neurotensin, of negative influence of painful stress on animal behaviour can be manifestation of anxiolytic properties of this neuropeptide and specify its protective role in emotional stress.

# Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем

О.Н. Давыдова, А.А. Болдырев

Научный центр неврологии РАМН, Москва

*Роль глутаматных рецепторов в процессах синаптической трансмиссии и эксайтотоксичности достаточно хорошо изучена. Наряду с этим на сегодняшний день становится очевидной экспрессия глутаматных рецепторов в различных типах нейрональных клеток, где они выполняют иные, зачастую еще неизвестные функции. Несмотря на то, что роль глутаминовой кислоты вне нервной системы пока мало изучена, это соединение можно рассматривать как регуляторную молекулу широкого спектра действия, функции которой не ограничены ЦНС. В частности, недавние исследования показали, что глутаматные рецепторы, экспрессирующиеся в лимфоцитах, участвуют в процессах активации данного типа клеток. В связи с этим в рамках сложившихся представлений о взаимной регуляции иммунной и нервной систем глутамат может рассматриваться как нейроиммунomodлятор. Действие глутамата на иммунокомпетентные клетки может играть важную роль в патогенезе различных заболеваний, в частности, сопровождающихся процессами нейровоспаления и/или повышением уровня глутамата в веществе мозга и периферическом кровотоке.*

**Ключевые слова:** глутамат, NMDA-рецепторы, нейроны, центральная нервная система, лимфоциты, внутриклеточная сигнализация.

## Взаимосвязь нервной и иммунной систем

В современном естествознании сложилось представление о сложной взаимосвязи нервной и иммунной систем, совместную работу которых можно рассматривать как единый механизм, обеспечивающий адаптационные реакции организма. Известно, что органы иммунной системы иннервируются нейротрансмиттерными и пептидергическими волокнами, а клетки иммунной системы вступают в непосредственный контакт с терминалями нервных волокон. При этом иммунокомпетентные клетки обладают соответствующими рецепторами к различным нейрорегуляторным факторам: ацетилхолину, дофамину, серотонину, норадреналину и адреналину, нейротрофическим факторам и т.д. [2]. Таким образом, клетки иммунной системы обладают способностью реагировать на сигналы, подаваемые нервной системой, что является структурной основой нейроиммунных взаимодействий.

Влияние на иммунную систему глутаминовой кислоты, представляющей собой основной возбуждающий нейротрансмиттер в нервной системе позвоночных, подтверждается многочисленными клиническими и экспериментальными данными. Более того, работы последних лет показали экспрессию различных классов глутаматных рецепторов в лимфоцитах человека.

Выяснение механизмов взаимодействия нервной и иммунной систем на клеточном и молекулярном уровне, возможно, позволит разработать новые подходы к лечению ряда заболеваний. В первую очередь это относится к патологическим состояниям, характеризующимся воспалительными процессами в ЦНС, в частности, ишемии головного мозга, рассеянному склерозу, болезни Альцгеймера и др.

Общей чертой в их развитии является повышение уровня свободной глутаминовой кислоты, что приводит к повреждению нейронов вследствие развития эксайтотоксических механизмов. Феномен эксайтотоксичности является интегральным фактором патогенеза нейродегенеративных заболеваний, реализуемым на поздней (необратимой) стадии каскада развивающихся в нейронах патохимических реакций [4]. В результате описываемых процессов повышается уровень возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) не только в мозге, но и непосредственно в кровотоке, в результате чего они могут оказывать заметное воздействие на форменные элементы крови, в том числе и на иммунокомпетентные клетки.

С другой стороны, исследование механизмов влияния глутаминовой кислоты на лимфоциты и другие клетки иммунной системы должно способствовать лучшему пониманию патогенеза воспаления нервной ткани. Активированные периферические лейкоциты, моноциты и макрофаги проходят через гематоэнцефалический барьер и выделяют во внеклеточное пространство ряд веществ, представляющих опасность для нервной ткани: различные протеазы, свободные радикалы, окись азота, провоспалительные цитокины, эйкозаноиды и аутоантитела. Последние могут обладать выраженным деструктивным действием на нейрональные структуры, например, аутоантитела к белковым субъединицам ионотропных глутаматных рецепторов играют негативную роль при эпилепсии и ишемии, вызывая значительную активацию системы комплемента, что приводит к лизису нервных клеток [68]. Показано, что в норме система комплемента способствует выживанию нейронов и восстановлению ткани, в то время как чрезмерная активация комплемента оказывает повреждающее воздействие на ткани мозга [66].

Одним из важнейших звеньев в развитии нейровоспалительных заболеваний (рассеянного склероза и др.) является проникновение энцефалитогенных Т-клеток в вещество мозга [43]. Известно, что действие Т-клеток направлено против специфических антигенных детерминант, представляющих собой структурные элементы нервной ткани (такие, как основной белок миелина – МВР), что сопровождается повреждением миелиновой оболочки и олигодендроцитов. Помимо этого активированные Т-клетки способны вызывать повреждение самих нейронов, причем, этот процесс не зависит от способности Т-лимфоцитов узнавать аутоантигены [49]. В исследованиях на модели тонких переживающих срезов, т.е. в условиях, максимально приближенных к естественным (*ex vivo*), показано, что стимуляция Т-клеток делает их способными индуцировать нейрональную смерть посредством прямого межклеточного контакта. При этом вне зависимости от того, каким исходным антигеном активированы Т-клетки, их цитотоксическое действие приводит к увеличению притока кальция внутрь нейронов, последующей кальциевой дисрегуляции и клеточной смерти. Интересно, что ингибирование нейрональных NMDA-рецепторов с помощью антагонистов блокирует негативное воздействие Т-клеток [49]. Таким образом, экзайтотоксичность усугубляет повреждающее действие Т-клеток на нейрональные структуры. Более того, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что именно глутамат является медиатором, вовлекающим Т-клетки в аутоиммунные процессы, протекающие в зоне повреждения нервной ткани [59].

С другой стороны, имеются данные о том, что активированные энцефалитогенные Т-клетки, специфичные к МВР, характеризуются усиленным синтезом различных цитокинов и нейротрофических факторов [48]. Вследствие этого, проникая в зону повреждения, они могут оказывать протекторное действие на нейроны благодаря секреции нейротрофических факторов, которые препятствуют клеточной смерти и нейродегенерации.

Таким образом, в процессе нейровоспаления сложным образом задействованы различные звенья иммунной системы, а их роль может быть как позитивной, так и деструктивной – в зависимости от множества факторов.

### **Классификация и роль глутаматных рецепторов в ЦНС**

Глутаматергические механизмы передачи представлены примерно в 40% нейронов ЦНС. В реализации действия глутамата участвуют различные классы глутаматных рецепторов, различающихся по своей структуре и функции. В результате глутамат, в дополнение к классической нейротрансмиттерной функции, выступает как регулятор множества процессов, протекающих в нервной системе на разных этапах ее развития, начиная с регуляции пролиферации эмбриональных клеток-предшественников и процессов нейрональной дифференцировки вплоть до формирования различных форм синаптической пластичности, лежащих в основе когнитивных функций. В процессе развития ЦНС стимуляция глутаматных рецепторов модулирует процессы миграции нейронов, обеспечивает их выживаемость и формирование нейрональных сетей [3].

Традиционно глутаматные рецепторы подразделяются на ионотропные, связанные с ионными каналами, и метаботропные, индуцирующие изменение метаболических про-

цессов в нейронах через систему вторичных мессенджеров и сопряженные с G-белками.

Ионотропные глутаматные рецепторы отвечают за быструю синаптическую передачу. В зависимости от того, с каким селективным агонистом (синтетическим аналогом глутаминовой кислоты) взаимодействуют глутаматные рецепторы, они подразделяются на NMDA-, AMPA- и канинатный подтипы. Характерной чертой ионотропных рецепторов NMDA-класса является присущая им функция регуляции проводимости ионных каналов для  $Ca^{2+}$ . Благодаря этому NMDA-рецепторы играют важную роль в регуляции длительности возбуждающего потенциала, тем самым участвуя в осуществлении когнитивных функций [11].

Метаботропные глутаматные рецепторы относятся к семейству G-связанных белков, семикратно пронизывающих цитоплазматическую мембрану и участвующих в активации сигнальных путей клетки. На сегодняшний день известно 8 различных видов метаботропных рецепторов, подразделяемых на 3 группы на основании их структурной гомологии и фармакологических свойств. Благодаря изменению метаболизма активируемого нейрона они опосредуют множество процессов в мозге, таких как обучение и память, моторная координация и боль, пролиферация и дифференцировка нейронов в процессе эмбриогенеза.

На нейрональной мембране одновременно представлены разные типы глутаматных рецепторов, взаимодействующие между собой, что приводит к возможности варибельного ответа клетки на данный медиатор. Метаботропные рецепторы, благодаря изменению метаболического статуса клеток, оказывают влияние на ионотропные глутаматные рецепторы и связанные с ними каналы. Так, изменение активности ионотропных глутаматных рецепторов под влиянием метаботропных рецепторов лежит в основе модуляции активности глутаматергических синапсов в гиппокампе [24].

Ионотропные рецепторы различных классов также подвергаются сложному взаимному влиянию. Быстрый синаптический ответ, опосредуемый канинатными или AMPA-рецепторами, приводит к изменению мембранного потенциала (деполяризации), снятию так называемого "магниевый блока" с NMDA-рецепторов и их активации [11]. Вследствие этого увеличивается проницаемость клеточной мембраны для ионов  $Ca^{2+}$ , что приводит к запуску различных  $Ca^{2+}$ -зависимых сигнальных механизмов, в частности, активации ряда протеинкиназ, что, в свою очередь, оказывает влияние на другие классы ионотропных глутаматных рецепторов.

Глутаматные рецепторы NMDA-класса играют основную роль в запуске экзайтотоксических процессов. Их чрезмерная активация сопровождается резким увеличением трансмембранного кальциевого тока внутрь клетки, последующим высвобождением ионов  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо, деполяризацией митохондриальной мембраны и, как следствие, длительным увеличением уровня ионизированного кальция в цитоплазме (кальциевой дисрегуляции) [35]. Это инициирует множество необратимых деструктивных реакций, приводящих в конечном итоге к увеличению внутриклеточного уровня свободнорадикальных соединений и гибели нейронов. Следует отметить, что работа NMDA-рецепторов модулируется большим количеством

молекул, от ионов до ферментов, участвующих в механизмах передачи сигнала [10]. К числу таких регуляторных механизмов в нейронах относятся различные посттрансляционные модификации, изменение состояния фосфорилирования, осуществляемое различными внутриклеточными киназами и фосфатазами, модуляция процессов формирования функционально активных рецепторов и встраивания рецепторных субъединиц в плазматическую мембрану нейрональной клетки (регуляция плотности рецепторов в синапсе). Все эти динамические процессы в конечном счете лежат в основе различных форм синаптической пластичности [9].

Помимо этого модуляция работы ионотропных глутаматных рецепторов совершенно необходима для защиты нейронов от токсического эффекта высоких концентраций возбуждающих аминокислот. Одним из примеров такой регуляции является десенсibilизация NMDA-рецепторов. Известно, что в случае длительного воздействия глутамата ответ, опосредованный NMDA-рецепторами, снижается с течением времени [10, 11]. Также имеет место так называемая "протонная" десенсibilизация: при физиологических значениях pH до 50% NMDA-рецепторов находится в инактивированном состоянии за счет ингибирования протонами, а снижение pH во внутриклеточном пространстве приводит к еще большему подавлению ионных токов через каналы [40]. Поскольку при ишемии головного мозга имеет место увеличение внеклеточного уровня глутамата и снижение pH, десенсibilизация играет важную роль в подавлении явлений эксцитотоксичности. Таким образом, в нейрональных клетках работают механизмы эндогенной защиты от длительной нейротоксической активации глутаматных рецепторов, в то же время не ограничивающие кратковременную активацию, необходимую для осуществления нормальной нейротрансмиссии.

### Глутаматные рецепторы в не-нейрональных тканях

С момента открытия сигнальной роли глутамата в ЦНС огромное число исследований было посвящено этой проблеме, и лишь сравнительно недавно стало понятно, что глутамат также обладает сигнальной функцией в периферической нервной системе и в не-нейрональных тканях. На сегодняшний день имеются убедительные доказательства прямого участия L-глутаминовой кислоты и рецепторов к ней в функционировании эндокринной и иммунной систем, что позволяет рассматривать глутамат не только как нейротрансмиттер, но и как распространенный цитокин, способный воздействовать на клеточную активность в различных типах тканей [8].

Подтверждением такой точки зрения является доказательство сигнальной функции глутамата в клетках костной ткани. Различными методами в остеобластах и остеокластах была показана экспрессия функционально активных NMDA- [27], AMPA- и каинатных [19] рецепторов, а также метаболитных глутаматных рецепторов [26]. На основании накопленных экспериментальных данных можно с уверенностью утверждать, что в остеобластах и остеокластах млекопитающих глутамат является эндогенным регулятором, вовлеченным во взаимодействие клеток костной ткани [19, 28].

Различные виды глутаматных рецепторов обнаружены и во многих других органах – сердце [22, 23, 69], печени [21, 63],

легких [58], почках и селезенке [21], семенниках [64]. Интересен факт обнаружения функционально активных NMDA-рецепторов в тромбоцитах [16, 20] и доказательство их участия в мегакариопоэзе [29].

Таким образом, глутамат играет важную роль в поддержании клеточного гомеостаза многих тканей организма. Тем не менее, функция глутаматных рецепторов в некоторых тканях и видах клеток остается неясной.

Как известно, в процессе развития нервной системы глутамат регулирует процессы пролиферации, миграции и выживания нейронов [36]. Однако многие характеристики эмбриональных клеток свойственны и другим клеткам организма, включая опухолевые. Исследования последних лет показали экспрессию глутаматных рецепторов и транспортеров в опухолевых клетках различного происхождения, из чего можно сделать вывод о том, что глутаматная система сигнализации также вовлечена и в процессы опухолевого роста [32].

### Глутаматные рецепторы в иммунной системе

Предпосылками для изучения роли глутаминовой кислоты в иммунной системе явились многочисленные клинические наблюдения, свидетельствующие о действии повышенных концентраций данного медиатора на иммунные функции. Сравнительный анализ здоровых доноров и больных СПИДом или опухолевыми заболеваниями показывает, что высокая концентрация глутамата в плазме, имеющая место у пациентов с указанными патологиями, коррелирует со снижением общей реактивности лимфоцитов и сокращением их числа [12–14]. Это подтверждается экспериментами *in vitro*, согласно которым длительная инкубация лимфоцитов в присутствии глутамата приводит к ослаблению пролиферации клеток: в культуре митоген-стимулированных лимфоцитов наблюдается концентрационнозависимое снижение включения [<sup>3</sup>H]-тимидина в клетки под действием возрастающих концентраций глутаминовой кислоты [13].

С другой стороны, в литературе имеются данные об иммуносупрессивном эффекте, наблюдаемом при кратковременном применении неконкурентных антагонистов NMDA-рецепторов, таких как кетамин [65], фенциклидин [15, 34], амантадин [42], оказывающих ингибирующий эффект на пролиферацию Т-клеток. Более того, есть данные о том, что глутамат играет важную роль в поддержании гомеостаза лимфоцита. Известно, что в среде, лишенной глутамата или глутамина, лимфоциты полностью теряют способность к пролиферации [39]. Учитывая, что нормальная концентрация глутаминовой кислоты в плазме здоровых доноров составляет 10–50 мкМ, а при различных патологических состояниях возрастает в несколько раз, регуляция функций лимфоцитов под действием этой аминокислоты может иметь определенное значение.

Первые экспериментальные данные о связывании глутаминовой кислоты с лимфоцитами были опубликованы в 1997 году отечественными исследователями [1], которые показали, что Т-лимфоциты человека имеют на своей мембране участки, обладающие высоким сродством к глутамату и его синтетическому аналогу квискалату. Позднее были проведены эксперименты, демонстрирующие способность глутамата модулировать функциональное состояние

лимфоцитов посредством рецепторных механизмов [39]. Дальнейшие исследования подтвердили наличие различных типов глутаматных рецепторов на лимфоцитарной мембране. Так, было показано, что в Т-лимфоцитах человека экспрессируются функционально активные ионотропные глутаматные рецепторы AMPA-класса, активация которых запускает такие процессы, как интегрин-опосредованная адгезия к ламинину и фибронектину и хемотаксическая миграция [17].

В лимфоцитах человека и грызунов была показана экспрессия NMDA-рецепторов, которые также участвуют в процессах клеточной активации [7, 47]. При стимуляции Т-клеток митогенами наблюдается усиление экспрессии рецепторного белка на внешней мембране, а прединкубация с антагонистами NMDA-рецепторов приводит к подавлению активации лимфоцитов [47]. Помимо этого показано, что в Т- и НК-клетках (натуральных киллерах) инкубация с NMDA блокирует продукцию интерферона- $\gamma$ , индуцированную интерлейкином-2, что свидетельствует об изменении метаболизма этих клеток вследствие активации NMDA-рецепторов [44]. На лимфоцитарной мембране также представлены различные виды метаботропных глутаматных рецепторов [46, 50, 53, 54, 62] и показано их участие в регуляции функционального состояния лимфоцитов.

Возможно наличие корреляции между экспрессией определенных видов глутаматных рецепторов в форменных элементах крови и клетках мозга, что имело бы большое значение для диагностики некоторых неврологических заболеваний. Например, согласно экспериментальным данным [53], уровень экспрессии мРНК метаботропных глутаматных рецепторов 2-го типа в Т-лимфоцитах больных боковым амиотрофическим склерозом снижен по сравнению с нормой, в связи с чем предполагается возможность использования оценки уровня экспрессии данного гена в качестве периферического маркера глутаматергической дисфункции, присущей данному заболеванию.

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, различные типы глутаматных рецепторов по-разному участвуют в процессах активации лимфоцитов. В частности, показано, что при активации Т-клеточного рецептора происходит протеолитическое отщепление субъединицы GluR3 AMPA-рецептора с внешней мембраны лимфоцитов, приводящее к резкому сокращению числа рецепторов, однако через 48 часов с момента начала активации плотность рецепторов на мембране восстанавливается [18]. Совершенно другую кинетику имеет зависимость плотности NMDA-рецепторов на лимфоцитарной мембране от времени, прошедшего с начала активации: изначально только 5% нативных лимфоцитов экспрессируют NMDA-рецепторы, но в процессе активации процент клеток, экспрессирующих NMDA-рецепторы, возрастает до 30% и 50% через 24 и 72 часа соответственно [47]. Судя по всему, изменение экспрессии определенных классов рецепторов на различных стадиях активации лимфоцита отражает их роль в этом процессе.

Таким образом, есть все основания предполагать, что, как и в нейронах, в лимфоцитах имеет место сложное взаимное влияние глутаматных рецепторов различных классов, участвующих в регуляции функционального состояния этих клеток.

## Глутаматные рецепторы и механизмы внутриклеточной сигнализации

Роль глутаматной сигнализации, и в частности, функции разных классов глутаматных рецепторов в нормальных физиологических условиях, представляют на сегодняшний день чрезвычайный интерес. Тот факт, что активация NMDA-рецепторов может оказывать не только повреждающее, но и протекторное действие на нейрональные клетки, в последнее время обращает на себя особое внимание исследователей.

Показано, что сигнальные механизмы, индуцируемые увеличением концентрации ионов  $Ca^{2+}$ , играют критическую роль в трофическом эффекте глутаминовой кислоты. При этом наиболее сильный эффект вызывается при стимуляции рецепторов NMDA-класса [3]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что NMDA-рецепторы участвуют в поддержании жизнеспособности незрелых нейронов *in vitro*, причем в основе такого действия NMDA лежит усиление экспрессии ряда нейротрофических факторов, ингибирующих апоптоз [5, 30]. Считается, что трофический эффект глутамата и NMDA на культуры нервных клеток *in vitro* в значительной степени отражает феномен прекодиционирования ишемии головного мозга, когда предварительное краткосрочное сублетальное ишемическое воздействие обеспечивает формирование резистентности к последующему ишемическому инсульту [31]. В частности, в экспериментах *in vivo* показано, что для реализации протекторного эффекта прекодиционирования необходимы активация NMDA-рецепторов [33], ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) [60] и транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa B*) [6, 55]. Считается, что ERK является важнейшим эффектором в сигнальных каскадах, активирующихся в ответ на митогенную стимуляцию и ведущих преимущественно к подавлению апоптоза в различных типах клеток. В нейронах активация ERK, наблюдающаяся вследствие активации NMDA-рецепторов, обуславливает протекторное действие физиологических концентраций глутаминовой кислоты [41, 71].

Важным сигнальным путем, обеспечивающим протекторный эффект NMDA, является PIP3К-путь [25]. PIP3-киназа (*phosphatidylinositol 3'-OH kinase*) представляет собой один из ключевых регуляторных белков и участвует в различных путях передачи сигнала. При этом наиболее характерным результатом активации PIP3К-зависимого пути в различных типах клеток является ингибирование апоптоза.

Конечным результатом описываемых процессов является активация различных транскрипционных факторов и последующая экспрессия генов, способствующих выживанию клетки. Например, активация под действием NMDA ядерных факторов CREB (*cAMP-responsive element binding protein*) и NF- $\kappa$ B в нейронах приводит к экспрессии генов, продукты которых важны для подавления апоптоза: супероксид-дисмутазы, белков-ингибиторов апоптоза, нейротрофических факторов и цитокинов [45, 56].

Можно заключить, что в определенных условиях активация NMDA-рецепторов запускает  $Ca^{2+}$ -зависимые сигнальные пути, ответственные за выживание клетки и предотвращающие нейрональную гибель, что показано в различных экспериментальных моделях. Вполне вероятно, что и в других типах клеток глутамат и NMDA могут запускать аналогичные защитные процессы. Подтверждением этой

точки зрения является обнаружение глутаматных рецепторов в клетках опухолевых линий различного происхождения [32]. В ряде работ показано, что антагонисты глутамата ингибируют пролиферацию опухолевых клеток [57, 61, 70]. В частности, антагонисты ионотропных глутаматных рецепторов оказывают концентрационнозависимый антипролиферативный эффект на клетки опухолевых линий различного (в том числе, не-нейронального) происхождения, ингибируют процессы пролиферации и миграции, а также усиливают противоопухолевое действие цитостатиков [57]. При этом антагонист NMDA-рецепторов МК-801 ингибирует ERK-киназный каскад, фосфорилирование транскрипционного фактора CREB и последующую экспрессию антиапоптотических белков.

Трофический эффект глутаминовой кислоты реализуется также через активацию различных видов метаботропных рецепторов. Показано, что активация метаботропных рецепторов в нейронах приводит к запуску MAP-киназных каскадов, хотя механизмы этих процессов отличаются от механизмов, задействованных при активации NMDA-рецепторов [67]. Это может объяснять участие некоторых типов метаботропных глутаматных рецепторов в процессах онкогенеза, поскольку их экспрессия обнаружена в клетках различных опухолевых линий, причем уровень экспрессии коррелирует с развитием опухоли и образованием метастазов [52, 70].

Что касается функции глутаматных рецепторов в лимфоцитах, то этот вопрос крайне мало изучен. Необходимым условием активации лимфоцитов является наличие ионов кальция во внешней среде. Разнообразие кальциевых сигналов, от редких всплесков до частых осцилляций, зависит от взаимодействия различных путей проникновения кальция в цитоплазму лимфоцитарной клетки и его последующей утилизации, что приводит к разным клеточным ответам [37]. Например, для продукции цитокинов Т-клеткам требуется длительный кальциевый стимул, в то время как кратковременной кальциевой стимуляции достаточно для реорганизации цитоскелета и запуска процессов адгезии и миграции. Однако не только длительность, но и кинетические характеристики  $Ca^{2+}$ -сигнала регулируют процесс активации лимфоцитов. Это имеет определенный физиологический смысл: такая частотная кодировка позволяет, с одной стороны, отсекал сигналы ниже порога чувствительности (случайные, низкочастотные осцилляции), а с другой – повышать чувствительность передачи сигнала за счет предотвращения десенситизации. Оказывается, что частота кальциевых осцилляций в значительной степени регулирует эффективность и специфичность процессов активации генов [38].

Все сказанное показывает, что разнообразие  $Ca^{2+}$ -сигналов несет большую информационную нагрузку, помогая лимфоцитам выбирать между различными путями ответа на антигенную стимуляцию. В связи с вышесказанным, изменение проницаемости лимфоцитарной мембраны для ионов  $Ca^{2+}$  при активации ионотропных глутаматных рецепторов может играть важную регуляторную роль. С одной стороны, оно может способствовать инициации клеточной активации или усилению клеточного ответа на имеющийся стимул, с другой – изменять метаболический статус клетки, переключая ее на синтез других генов.

Активация метаботропных рецепторов, в свою очередь, также меняет функциональное состояние лимфоцитарной клетки. Так, показано, что стимуляция метаботропных глутаматных рецепторов I группы (mGluR 1,5) в Т-клетках приводит к активации сигнальных каскадов, вызывающих экспрессию генов раннего реагирования (c-jun и c-fos) [46], причем, данный аппарат вовлечен в регуляцию процессов пролиферации и синтеза цитокинов [50, 51].

Таким образом, лимфоцитарная клетка обладает молекулярным аппаратом, позволяющим ей реагировать на глутаминовую кислоту, причем, наличие на мембране разных типов глутаматных рецепторов свидетельствует о сложности и неоднозначности этого процесса. Поскольку лимфоциты постоянно подвергаются действию глутамата в кровотоке и различных периферических органах, регуляция их функций под действием этого медиатора имеет большое значение.

Несмотря на пристальное внимание к исследованиям механизмов сигнализации, вызываемой глутаминовой кислотой в нервной системе, этот вопрос еще требует длительного изучения, а наши представления о действии глутамата на клетки не-нейронального происхождения и вовсе далеки от полного понимания. Вероятно, универсальность глутамата как сигнальной молекулы является примером того, как природа использует одни и те же пути и механизмы передачи сигнала в различных клетках и тканях для достижения разных целей. В связи с этим ясно, что исследование участия глутаминовой кислоты в регуляции функций разных органов и систем должно иметь фундаментальное значение для понимания многих процессов как в норме, так и при развитии определенных форм патологии.

*Работа поддержана грантом РФФИ № 06-04-49675 и контрактом Федерального агентства РФ по науке и инновациям 05.512.11.2056.*

## Список литературы

1. Костянян И.А., Наволоцкая Е.В., Нуриева Р.И. и др. Взаимодействие L-глутаминовой кислоты с Т-лимфоцитами человека. Биоорг. хим. 1997; 23: 805–808.
2. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сетиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. Руководство. М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003.

3. Balazs R. Trophic effect of glutamate. Curr. Top. Med. Chem. 2006; 6: 961–968.
4. Beal M.F. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Ann. Neurol. 1995; 38: 357–366.
5. Bhawe S.V., Ghoda L., Hoffman P.L. Brain-derived neurotrophic factor mediates the anti-apoptotic effect of NMDA in cerebellar granule neurons: signal transduction cascades and site of ethanol action. J. Neurosci. 1999; 19: 3277–3286.

6. *Blondeau N., Widmann C., Lazdunski M., Heurteaux C.* Activation of the nuclear factor-kappa B is a key event in brain tolerance. *J. Neurosci.* 2001; 21: 4668–4677.
7. *Boldyrev A.A., Kazey V.I., Leinsoo T.A. et al.* Rodent lymphocytes express functionally active glutamate receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 324: 133–139.
8. *Boldyrev A.A., Carpenter D.O., Johnson P.* Emerging evidence for a similar role of glutamate receptors in the nervous and immune systems. *J. Neurochem.* 2005; 95: 913–918.
9. *Carroll R.C., Zukin R.S.* NMDA-receptor trafficking and targeting: implications for synaptic transmission and plasticity. *Trends. Neurosci.* 2002; 25: 571–577.
10. *Danysz W., Parsons C.G.* Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50: 597–664.
11. *Dingledine R., Borges K., Bowie D., Traynelis S.F.* The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol. Rev.* 1999; 51: 7–61.
12. *Droge W., Eck H.P., Betzler M. et al.* Plasma glutamate concentration and lymphocyte activity. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1988; 114: 124–128.
13. *Eck H.P., Frey H., Droge W.* Elevated plasma glutamate concentrations in HIV-1-infected patients may contribute to loss of macrophage and lymphocyte functions. *Int. Immunol.* 1989; 1: 367–372.
14. *Eck H.P., Mertens T., Rosokat H. et al.* T4+ cell numbers are correlated with plasma glutamate and cystine levels: association of hyperglutamataemia with immunodeficiency in diseases with different aetiologies. *Int. Immunol.* 1992; 4: 7–13.
15. *Fiorica-Howells E., Gambale F., Horn R. et al.* Phencyclidine blocks voltage-dependent potassium currents in murine thymocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 252: 610–615.
16. *Franconi F., Miceli M., De Montis M.G. et al.* NMDA receptors play an anti-aggregating role in human platelets. *Thromb. Haemost.* 1996; 76: 84–87.
17. *Ganor Y., Besser M., Ben-Zakay N. et al.* Human T cells express a functional ionotropic glutamate receptor GluR3, and glutamate by itself triggers integrin-mediated adhesion to laminin and fibronectin and chemotactic migration. *J. Immunol.* 2003; 170: 4362–4372.
18. *Ganor Y., Teichberg V.I., Levite M.* TCR activation eliminates glutamate receptor GluR3 from the cell surface of normal human T cells, via an autocrine/paracrine granzyme B-mediated proteolytic cleavage. *J. Immunol.* 2007; 178: 683–692.
19. *Genever P.G., Skerry T.M.* Regulation of spontaneous glutamate release activity in osteoblastic cells and its role in differentiation and survival: evidence for intrinsic glutamatergic signaling in bone. *FASEB J.* 2001; 15: 1586–1588.
20. *Genever P.G., Wilkinson D.J., Patton A.J. et al.* Expression of a functional N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor by bone marrow megakaryocytes. *Blood* 1999; 93: 2876–2883.
21. *Gill S.S., Mueller R.W., McGuire P.F., Pulido O.M.* Potential target sites in peripheral tissues for excitatory neurotransmission and excitotoxicity. *Toxicol. Pathol.* 2000; 28: 277–284.
22. *Gill S.S., Pulido O.M., Mueller R.W., McGuire P.F.* Molecular and immunochemical characterization of the ionotropic glutamate receptors in the rat heart. *Brain. Res.* 1998; 46: 429–434.
23. *Gill S.S., Pulido O.M., Mueller R.W., McGuire P.F.* Immunochemical localization of the metabotropic glutamate receptors in the rat heart. *Brain. Res. Bull.* 1999; 48: 143–146.
24. *Grant S.G.* Synapse signalling complexes and networks: machines underlying cognition. *Bioessays* 2003; 25: 1229–1235.
25. *Hetman M., Kharebava G.* Survival signaling pathways activated by NMDA receptors. *Curr. Top. Med. Chem.* 2006; 6: 787–799.
26. *Hinoi E., Fujimori S., Nakamura Y., and Yoneda Y.* Group III metabotropic glutamate receptors in rat cultured calvarial osteoblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 281: 341–346.
27. *Hinoi E., Fujimori S., Yoneda Y.* Modulation of cellular differentiation by N-methyl-D-aspartate receptors in osteoblasts. *FASEB J.* 2003; 17: 1532–1534.
28. *Hinoi E., Takarada T., Yoneda Y.* Glutamate signaling system in bone. *J. Pharmacol. Sci.* 2004; 94: 215–220.
29. *Hitchcock I.S., Skerry T.M., Howard M.R., Genever P.G.* NMDA-receptor-mediated regulation of human megakaryocytopoiesis. *Blood* 2003; 102: 1254–1259.
30. *Jiang X., Tian F., Mearow K. et al.* The excitoprotective effect of N-methyl-D-aspartate receptors is mediated by a brain-derived neurotrophic factor autocrine loop in cultured hippocampal neurons. *J. Neurochem.* 2005; 94: 713–722.
31. *Jiang X., Zhu D., Okagaki P.* N-methyl-D-aspartate and TrkB receptor activation in cerebellar granule cells: an in vitro model of pre-conditioning to stimulate intrinsic survival pathways in neurons. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003; 993: 134–145.
32. *Kalariti N., Pissimissis N., Koutsilieris M.* The glutamatergic system outside the CNS and in cancer biology. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2005; 14: 1487–1496.
33. *Kato H., Liu Y., Araki T., Kogure K.* MK-801, but not anisomycin, inhibits the induction of tolerance to ischemia in the gerbil hippocampus. *Neurosci. Lett.* 1992; 139: 118–121.
34. *Khansari N., Whitten H.D., Fudenberg H.H.* Phencyclidine-induced immunodepression. *Science* 1984; 225: 76–78.
35. *Khodorov B.* Glutamate-induced deregulation of calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in mammalian central neurones. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2004; 86: 279–351.
36. *Komuro H., Rakic P.* Modulation of neuronal migration by NMDA receptors. *Science* 1993; 260: 95–97.
37. *Lewis R.S.* Calcium signaling mechanisms in T lymphocytes. *Ann. Rev. Immunol.* 2001; 19: 497–521.
38. *Lewis R.S.* Calcium oscillations in T-cells: mechanisms and consequences for gene expression. *Biochem. Soc. Trans.* 2003; Oct. 31 (Pt. 5): 925–929.
39. *Lombardi G., Dianzani Ch., Miglio G. et al.* Characterization of ionotropic glutamate receptor in human lymphocytes. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 133: 936–944.
40. *Low C.M., Lyuboslavsky P., French A. et al.* Molecular determinants of proton-sensitive N-methyl-D-aspartate receptor gating. *Mol. Pharmacol.* 2003; 63: 1212–1222.
41. *Manabe S., Lipton S.A.* Divergent NMDA signals leading to proapoptotic and antiapoptotic pathways in the rat retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 385–392.
42. *Mardiney M.R.Jr., Brecht A.B.* The immunosuppressive effect of amantadine upon the response of lymphocytes to specific antigens in vitro. *Transplantation* 1971; 12: 183–188.
43. *Martino G., Hartung H.P.* Immunopathogenesis of multiple sclerosis: the role of T cells. *Curr. Opin. Neurol.* 1999; 12: 309–321.
44. *Mashkina A.P., Tyulina O.V., Solovyova T. I. et al.* The excitotoxic effect of NMDA on human lymphocyte immune function. *Neurochem. Int.* 2007; article in press (available online 4 May 2007).
45. *Mattson M.P., Meffert M.K.* Roles for NF-kappa B in nerve cell survival, plasticity, and disease. *Cell Death Differ.* 2006; 13: 852–860.
46. *Miglio G., Varsaldi F., Dianzani C. et al.* Stimulation of group I metabotropic glutamate receptors evokes calcium signals and c-jun and c-fos gene expression in human T cells. *Biochem. Pharmacol.* 2005; 70: 189–199.
47. *Miglio G., Varsaldi F., Lombardi G.* Human T lymphocytes express N-methyl-D-aspartate receptors functionally active in controlling T cell activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 338: 1875–1883.
48. *Moalem G., Gdalyahu A., Shani Y. et al.* Production of neurotrophins by activated T cells: implications for neuroprotective autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2000; 5: 331–345.
49. *Nitsch R., Pohl E.E., Smorodchenko A. et al.* Direct impact of T cells on neurons revealed by two-photon microscopy in living brain tissue. *J. Neurosci.* 2004; 24: 2458–2464.
50. *Pacheco R., Ciruela F., Casado V. et al.* Group I metabotropic glutamate receptors mediate a dual role of glutamate in T cell activation. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 33352–33358.

51. Pacheco R., Oliva H., Martinez-Navio J.M. et al. Glutamate released by dendritic cells as a novel modulator of T cell activation. *J. Immunol.* 2006; 177: 6695–6704.
52. Pollock P.M., Cohen-Solal K., Sood R. et al. Melanoma mouse model implicates metabotropic glutamate signaling in melanocytic neoplasia. *Nat. Genet.* 2003; 34: 108–112.
53. Pouloupoulou C., Davaki P., Koliaraki V. et al. Reduced expression of metabotropic glutamate receptor 2mRNA in T cells of ALS patients. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 946–949.
54. Pouloupoulou C., Markakis I., Davaki P. et al. Modulation of voltage-gated potassium channels in human T lymphocytes by extracellular glutamate. *Mol. Pharmacol.* 2005; 67: 856–867.
55. Ravati A., Ahlemeyer B., Becker A. et al. Preconditioning-induced neuroprotection is mediated by reactive oxygen species and activation of the transcription factor nuclear factor-kappa B. *J. Neurochem.* 2001; 78: 909–919.
56. Riccio A., Ahn S., Davenport C.M. et al. Mediation by a CREB family transcription factor of NGF-dependent survival of sympathetic neurons. *Science* 1999; 286: 2358–2361.
57. Rzeski W., Turski L., Ikonomidou C. Glutamate antagonists limit tumor growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 6372–6377.
58. Said S.I., Dey R.D., Dickman K. Glutamate signaling in the lung. *Trends. Pharmacol. Sci.* 2001; 22: 344–345.
59. Schwartz M., Shaked I., Fisher J. et al. Protective autoimmunity against the enemy within: fighting glutamate toxicity. *Trends. Neurosci.* 2003; 26: 297–302.
60. Shamloo M., Rytter A., Wieloch T. Activation of the extracellular signal-regulated protein kinase cascade in the hippocampal CA1 region in a rat model of global cerebral ischemic preconditioning. *Neuroscience* 1999; 93: 81–88.
61. Stepulak A., Sifringer M., Rzeski W. et al. NMDA antagonist inhibits the extracellular signal-regulated kinase pathway and suppresses cancer growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 15605–15610.
62. Storto M., De Grazia U., Battaglia G. et al. Expression of metabotropic glutamate receptors in murine thymocytes and thymic stromal cells. *J. Neuroimmunol.* 2000; 109: 112–120.
63. Storto M., De Grazia U., Knopfler T. et al. Selective blockade of mGluR5 metabotropic glutamate receptors protect rat hepatocytes against hypoxic damage. *J. Hepatol.* 2003; 38: 179–187.
64. Storto M., Sallèse M., Salvatore L. et al. Expression of metabotropic glutamate receptors in the rat and human testis. *J. Endocrinol.* 2001; 170: 71–78.
65. Thomas J., Carver M., Haisch C. et al. Differential effects of intravenous anaesthetic agents on cell-mediated immunity in the Rhesus monkey. *Clin. Exp. Immunol.* 1982; 47: 457–466.
66. Van Beek J., Elward K., Gasque P. Activation of complement in the central nervous system: roles in neurodegeneration and neuroprotection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003; 992: 56–71.
67. Wang J.Q., Fibuch E.E., Mao L. Regulation of mitogen-activated protein kinases by glutamate receptors. *J. Neurochem.* 2007; 100: 1–11.
68. Whitney K.D., McNamara J.O. GluR3 autoantibodies destroy neural cells in a complement-dependent manner modulated by complement regulatory proteins. *J. Neurosci.* 2000; 20: 7307–7316.
69. Winter C.R., Baker R.C. L-glutamate-induced changes in intracellular calcium oscillation frequency through non-classical glutamate receptor binding in cultured rat myocardial cells. *Life Sci.* 1995; 57: 1925–1934.
70. Yoo B.C., Jeon E., Hong S.H. et al. Metabotropic glutamate receptor 4-mediated 5-fluorouracil resistance in a human colon cancer cell line. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 4176–4184.
71. Zhu D., Wu X., Strauss K.I. et al. N-methyl-D-aspartate and TrkB receptors protect neurons against glutamate excitotoxicity through an extracellular signal-regulated kinase pathway. *J. Neurosci. Res.* 2005; 80: 104–113.

## Glutamate receptors in neuronal and immune system cells

O.N. Davydova, A.A. Boldyrev

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

**Key words:** glutamate, NMDA receptors, neurons, central nervous system, lymphocytes, intracellular signaling.

The role of glutamatergic system in synaptic transmission and excitotoxicity is well established. Moreover, expression of glutamate receptors in a number of non-neuronal cells, where they may perform specific, as yet unknown functions, becomes evident. While the role of glutamic acid in the non-neuronal cells is not totally understood, this compound can be considered as a specific regulatory molecule not only for the central nervous system. Actually, recent publications demonstrate that glutamate

receptors expressed in lymphocytes take part in the processes of their activation. Therefore, within the framework of the well-known paradigm of interaction between nervous and immune systems, glutamate can be regarded as neuroimmune modulator. Glutamate action on the immune cells may play an important role in the pathogenesis of different diseases, especially those accompanied by inflammatory reactions and/or increased levels of glutamate in brain and peripheral blood stream.

# Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод оценки локальных вторичных атрофических изменений головного мозга

Ю.А. Колесниченко<sup>1,3</sup>, В.В. Машин<sup>1</sup>, С.Н. Иллариошкин<sup>2</sup>, Р.Дж. Зайц<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ульяновский государственный университет, Ульяновск

<sup>2</sup>Научный центр неврологии РАМН, Москва

<sup>3</sup>Отделение неврологии Университета Г. Гейне, Дюссельдорф

**М**етоды прижизненной компьютерной визуализации, такие как рентгеновская и магнитно-резонансная компьютерная томография (КТ, МРТ), сегодня прочно вошли в повседневную практику клинической медицины. Появление высокопольных МР-томографов и спиральной КТ, а также ряда новейших режимов МРТ- и КТ-исследования, позволяющих оценивать церебральный метаболизм, кровоток и функциональное состояние тех или иных отделов головного мозга, дало мощный импульс для изучения церебрального атрофического процесса. Об этом свидетельствует большое число работ, посвященных КТ/МРТ-характеристике церебральной атрофии [2, 6, 7, 10–13, 17, 18, 42, 60].

У лиц пожилого и старческого возраста церебральная атрофия является облигатным физиологическим состоянием, отражающим инволютивные процессы, происходящие в мозге [9, 14, 17, 23, 48, 57, 69]. Выраженность инволютивных изменений больше у мужчин, причем, у них в процесс преимущественно вовлекается левое полушарие головного мозга, в то время как у женщин церебральная атрофия носит симметричный характер [8, 32, 58]. Считается, что у мужчин при старении в большей степени увеличивается вентрикулярный объем, в то время как у женщин возрастает объем субарахноидальных пространств.

Патологическая церебральная атрофия является морфологическим субстратом различных неврологических заболеваний и клинических синдромов. Наряду с существованием церебральной атрофии при первично-дегенеративных заболеваниях головного мозга (болезнях Альцгеймера, Пика, Паркинсона, Гентингтона и др.) [8, 15, 22, 61] в настоящее время не вызывает сомнений развитие атрофического процесса как исхода ряда других заболеваний центральной нервной системы (рассеянного склероза, некоторых форм эпилепсии и др.) [5], а также при воздействии ря-

да экзо- и эндогенных этиологических факторов – гипоксии, интоксикаций, инфекционных поражений и т.д. [3, 44, 45, 67]. Не меньший интерес вызывает и проблема вторичных атрофических изменений головного мозга в ангионеврологии, тем более что цереброваскулярные заболевания, и в первую очередь ишемический инсульт, всегда были и остаются важнейшей областью применения современных нейровизуализационных технологий [12].

Последние МРТ-исследования церебральной перфузии и метаболизма, основанные на анализе диффузионно- и перфузионно-взвешенных изображений мозга, сфокусированы в основном на изучении острейшей стадии инсульта: от момента возникновения ишемии до дифференцировки вещества мозга на необратимо поврежденное и способное к восстановлению [18, 42, 49, 70]. Хронические же, долговременные морфологические изменения мозговой ткани после инсульта изучены в значительно меньшей степени. Между тем уже на 2–3-й неделях ишемического инсульта развившийся в острейшей стадии отек мозга регрессирует, через 1,5–2 месяца формируется киста, а через 3–12 месяцев можно выявить признаки вторичных атрофических изменений вещества головного мозга. Более того, показано, что локальная церебральная ишемия может впоследствии привести к тяжелым изменениям вещества мозга за пределами очага поражения, даже несмотря на отсутствие (по данным нейровизуализации) выраженных структурных изменений в острейшей стадии инсульта [62].

Таким образом, проблема вторичных атрофических изменений головного мозга, которые развиваются через 3–12 месяцев после ишемического инсульта в отдаленных от первичного очага поражения областях, вызывает в настоящее время большой интерес.

В наиболее общем виде атрофия головного мозга после ишемического инсульта может быть классифицирована

следующим образом:

- 1) первичная — непосредственно область очага поражения;
- 2) околоочаговая (перифокальная, перилезиональная) — условно, зона так называемой *пенумбры*, определяемая как разница объемов поражения на перфузионно-взвешенных и диффузионно-взвешенных изображениях, полученных в острейшей стадии инсульта;
- 3) вторичная — появляется через 3–12 месяцев после инсульта в областях, отдаленных от первичного очага поражения.

Развитие вторичной атрофии не зависит от размера (объема) первичного очага и клинического исхода болезни; иными словами, вторичная атрофия головного мозга развивается у каждого больного, перенесшего ишемический нелакунарный инсульт [43]. В настоящее время ставится вопрос только о вариантах ее локализации и объеме.

Атрофические изменения развиваются в поверхностных и глубоких слоях, белом и сером веществе головного мозга. Например, корковые инфаркты приводят к редукции вещества мозга в подкорковых структурах (переключающих узлах — в таламусе, мозолистом теле). Субкортикальные инфаркты вызывают атрофию в отдаленных корковых и подкорковых структурах, контралатеральном полушарии головного мозга (так называемые "зеркальные" очаги), мозжечке. В хронической стадии инсульта на МР-томограммах у каждого пациента можно обнаружить расширение бокового желудочка на стороне очага, что тоже является показателем вторичной атрофии головного мозга [19, 52].

Большинство полученных к настоящему времени результатов исследований церебральной атрофии основывались на визуальной либо линейной оценке КТ/МРТ-данных. Однако такая оценка характеризуется субъективизмом и во многом зависит от опыта врача, проводящего диагностику, а результаты исследования трудно сопоставимы при проведении динамических наблюдений. В связи с этим предложен ряд объемных (абсолютных и относительных) показателей, позволяющих объективизировать диагностический процесс. На высокую информативность объемных показателей указывает ряд исследователей [16, 23, 24, 48, 64].

В настоящее время разработаны математические модели, с помощью которых тонкие морфологические изменения, в том числе вторичные атрофические изменения после инсульта, могут быть обчислены и продемонстрированы топографически. Один из новых и весьма перспективных методов, использующихся для количественной оценки объема поражения — **воксел-ориентированная морфометрия (ВОМ) (Voxel-Guided Morphometry, VGM)** [20, 33, 53, 55].

В основе данной модели лежит 3-ступенчатая процедура выравнивания, т.е. наложения (грубого и точного, линейного и нелинейного) каждого МРТ-среза, сделанного, например, через 6 месяцев после инсульта, на соответствующее сканированное изображение в острейшем периоде. Далее проводится анализ степени насыщенности серым цветом (*gray-value*) каждого вокселя: измеряется динамика изменения степени насыщенности "серостью" (*gray-value-*

*guided*) каждой единицы изображения от второго изображения к исходному. Данную разницу можно оценить количественно и визуализировать. Таким образом, становится возможным получить морфологическую разницу мозговых объемом в целом в виде математической модели на каждый срез головного мозга, *voxel-by-voxel*, без точного предварительного выделения регионов интереса. Неизменная ткань представлена константой степени "серости" 128 в соответствии с условной шкалой насыщенности вокселя серым цветом, редукция объема представлена степенью "серости" менее 128 (темнее), а увеличение объема — более 128 (светлее) (используется шкала "серости" в 256 единиц). Полученная модель закодирована таким образом, что серые воксели показывают сжатие (*shrinkage*) мозговой ткани, в то время как белые — расширение (распространение, *enlargement*). Результирующее изображение показывает нам участки гипотрофии, а также возможной гипертрофии вещества головного мозга (рис. 1).

T1-взвешенные МРТ-изображения форматируются до трехмерных. Далее для каждой трехмерной МРТ производится сегментирование, т.е. достигается отделение вещества мозга от черепа, твердой и лептоменингеальной оболочек и создается маска исключительно мозговой ткани (рис. 2, 3).

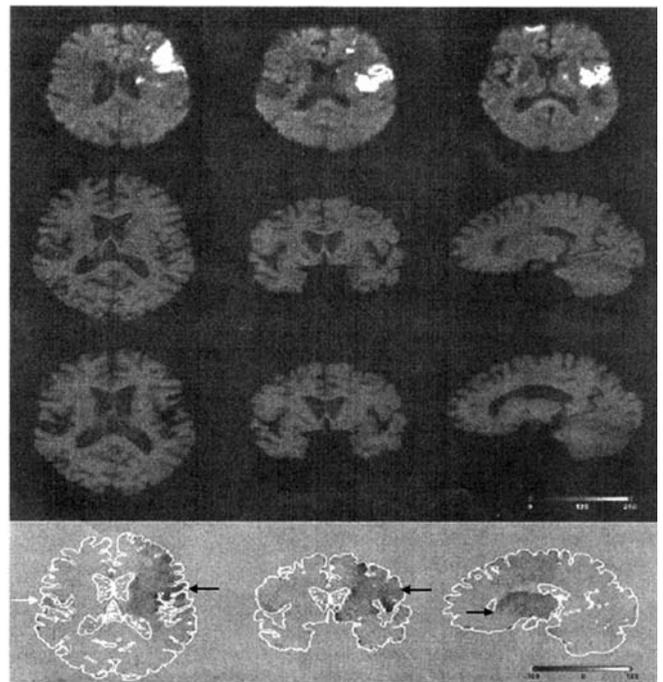


рис. 1: Результаты обследования 55-летнего пациента с неполным инфарктом в области кровоснабжения левой средней мозговой артерии

В верхнем ряду располагаются диффузионно-взвешенные МР-изображения, полученные через 7 часов после начала инсульта. Второй ряд представляет горизонтальную, фронтальную и сагиттальную проекции стандартного МРТ-обследования в острейшем периоде. Третий ряд — аналогичные проекции после линейного наложения МР-томограмм, полученных через 6 мес. Последний ряд представляет собой результирующую математическую модель (полученную в результате процедуры 3-ступенчатого наложения МРТ-изображений пациента, произведенных в разное время) соответствующих срезов представленных проекций. Атрофические изменения в гомолатеральном инфаркту полушария большого мозга (черные стрелки) представлены степенью «серости» менее 128 (темнее) и составляют участки мозга вокруг первичного очага поражения и в отдаленных областях, таких как таламус и стриатум (последние хорошо определяются на сагиттальном срезе). На фронтальной и горизонтальной секциях хорошо различимы участки вторичной атрофии в аналогичной первичному очагу инфаркта зоне контралатерального полушария (белая стрелка) [43].

Для технологии VOM наиболее предпочтительным является исследование с оценкой срезов в сагитальной проекции (рис. 4). Деформация между первой и последующей МРТ, связанная с возможной вариабельностью процессов сегментации, может быть аннулирована при линейной трансформации МР-данных обоих исследований в определенной координатной плоскости с получением идентичных сегментированных изображений для обеих последовательностей МРТ [43, 63].

Выравнивание (наложение), используемое для МРТ, КТ и функциональных МРТ-изображений, можно подразделить по техническим характеристикам на линейное и нелинейное [53]. *Линейное выравнивание* используется для оценки пространственной ориентации, масштабирования или аффинных перемещений объемных данных с целью их последующего использования для сравнительного анализа. *Нелинейное выравнивание*, прилагаемое к объемным изображениям, позволяет за счет используемых сложных методов трансформации получить полное совмещение всех вокселей без выбора единичных специфических структур мозга (желудочки, борозды и т.д.). То есть, грубое выравнивание второго изображения мозга к первому достигается путем "прямого" (линейного) наложения их друг на друга, а затем происходит трансформация второго объема относительно первого с учетом нелинейных искажений (локальных изменений объема и сопутствующих им изменений в трехмерной конфигурации ткани) с помощью использования показателей плотности цвета ("серости") вокселей от данных участков, с корреляцией, по меньшей мере, 150 ориентиров на поверхности мозга каждого изображения [43].

Данный метод, основанный на цифровых технологиях, не требует работы в интерактивном режиме, имеет низкую вероятностную ошибку и позволяет оценить морфологические

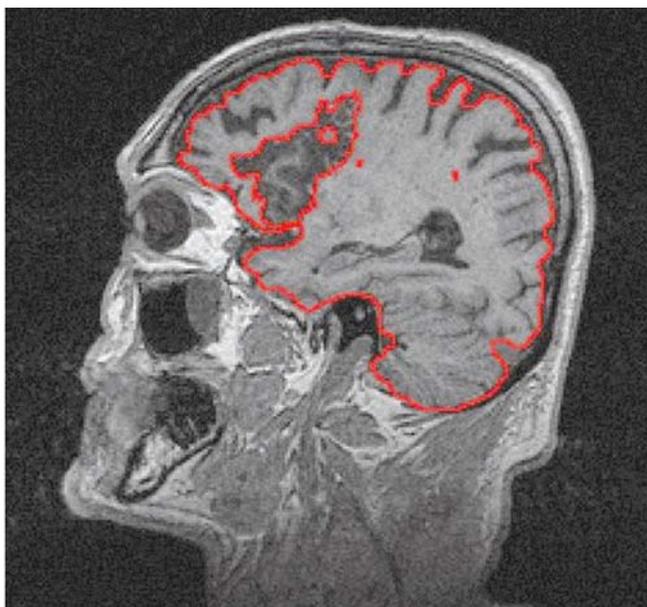


рис. 2: Срез сагитальной проекции МРТ-изображения пациента 63 лет через 12 мес. после инфаркта в области кровоснабжения правой средней мозговой артерии, проведенный через процедуры «приблизительного» и «точного» сегментирования с «отделением» вещества мозга от черепа, твердой и лептоменингеальной оболочек

Создается маска только вещества мозга (красный контур, см. также рис. 3) и первичного очага атрофии.

кие альтерации у отдельных пациентов, не требуя для оценки выявляемой картины в каждом конкретном случае сравнительного анализа анатомических изменений в общей популяции или в ее разных возрастных группах. Неотъемлемыми же трудностями данной работы являются небольшие анатомические различия даже идентичных срезов любого индивидуума, которые разрешимы с помощью схемы многоступенчатого выравнивания (рис. 5).

Представленная технология VOM была успешно апробирована в серии исследований. В 2002 году Т. Schormann с соавт. [53] было проведено пилотное исследование с использованием VOM: 34-летней женщине с правосторонней гемиплегией в результате инфаркта в левой внутренней капсуле провели Т2-взвешенную МРТ в остром периоде и через 21 месяц после инсульта. Изображения были форматированы до трехмерных, проведены через 4-ступенчатую процедуру выравнивания до точного наложения, что позволило обсчитать и визуализировать морфологическую разницу мозговых объемов в целом, воксел за вокселем, без точного предварительного выделения регионов интереса. В результате объем первичного поражения в левой внутренней капсуле, определенный планиметрически на Т2-изображениях, составил 5 мл. Несмотря на то, что неврологический статус пациента (оцененный по Европейской шкале инсульта – ESS) полностью нормализовался к исходу 21-го месяца, VOM-анализ показал, что вторичная атрофия занимает 89,5 мм<sup>3</sup> объема мозга. Она захватывала кору пораженной гемисферы, мост и контралатеральное полушарие мозжечка. Данное исследование подтвердило, что вторичные морфологические изменения после инсульта могут быть обсчитаны и продемонстрированы топографически с помощью VOM.

М. Крамер с соавт. [43] на основе технологии VOM проанализировали особенности индивидуальных объемных



рис. 3: Созданная маска на каждый срез сагитальной проекции МРТ-изображений, проведенных в начале и через 6 мес. после развития инсульта, подлежит дальнейшей обработке с использованием процедур линейного и нелинейного выравнивания для возможности применения воксел-ориентированной морфометрии (VOM)

изменений мозга у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Были использованы реконструированные 3D (трехмерные модели) T1-взвешенных МРТ-изображений головного мозга 10 пациентов, перенесших первичный нелакунарный инсульт в области кровоснабжения средней мозговой артерии. МРТ-обследование проводилось в острой (1–180-й день) и хронической (11–54 месяца) стадиях инсульта. В исследование не включались больные с хроническим

алкоголизмом, прогрессирующей деменцией и наличием повторных инфарктов в анамнезе. В результате проведенной работы у каждого обследованного пациента определялось объемное изменение вещества мозга. Были выявлены участки вторичной атрофии в ипсилатеральном полушарии, затрагивающие в большинстве случаев белое вещество и субкортикальные структуры, такие как стриатум и таламус. Помимо этого у каждого больного определя-

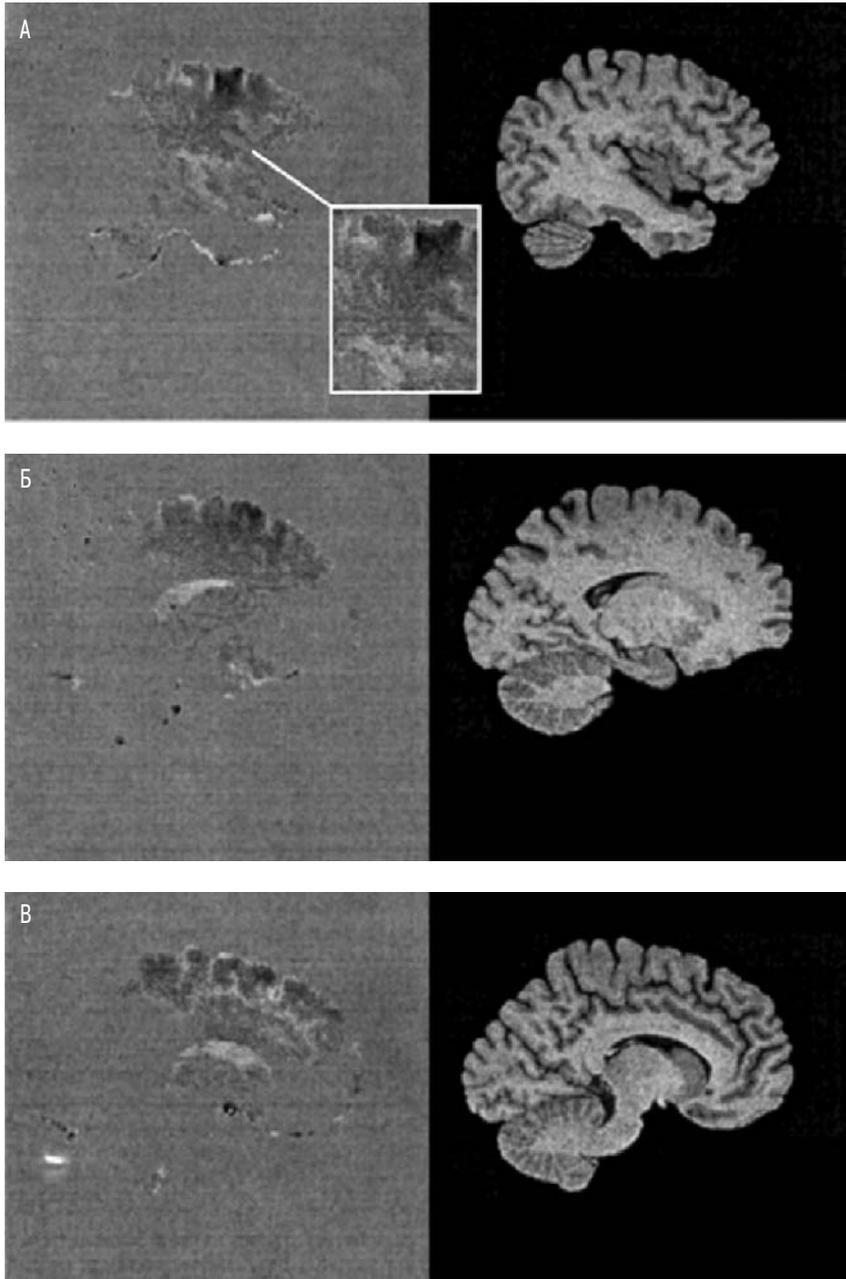


рис. 4: Изменения объема вещества мозга на сагиттальных видах результирующей математической модели (слева) и соответствующие им МРТ-срезы (справа) у пациента с малым инсультом в области кровоснабжения левой средней мозговой артерии

А – срез проходит через левую височную долю с визуализацией (темные воксели) первичного очага поражения; Б – представлена медиальная часть височной доли, пересекающая гиппокамп и таламус, с отдаленным атрофическим процессом в треугольной части нижней лобной извилины; В – срез, проходящий между задним таламусом и срединной линией, подтверждает наличие корковой атрофии в околоочаговой области (представленной на срезе А). У представленного больного не выявлены достоверные данные в пользу атрофического процесса в мозжечке или затылочной области (Б, В), что еще раз подтверждает избирательный характер локализации атрофического процесса в зависимости от локализации первичного очага поражения [53].

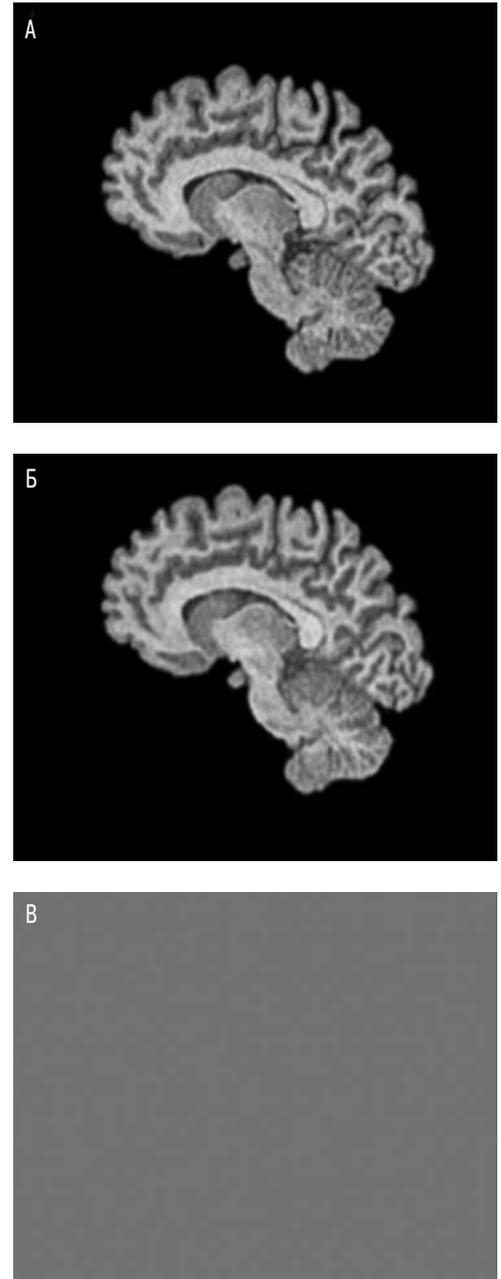


рис. 5: Получение результирующей математической модели сагиттального среза головного мозга здорового человека

А и Б – МРТ-исследования, проведенные последовательно в течение 6 мес. Изображения прошли 3-шаговую процедуру линейного и нелинейного выравнивания с последующим наложением и получением результирующей модели данного среза (В). Так как обследованию подвергался здоровый индивидум и математическая обработка была проведена в соответствии со всеми техническими требованиями, на результирующей модели (В) какие-либо объемные изменения вещества мозга отсутствуют [53].

лось расширение бокового желудочка на стороне очага поражения. Были выявлены участки атрофии в контралатеральном полушарии, сопровождающиеся локальной атрофией мозолистого тела. У одного пациента с инфарктом в задней части внутренней капсулы наблюдалась атрофия контралатерального полушария мозжечка. Объем атрофических изменений (от 3 до 294 мл) не зависел от возраста пациентов, неврологических исходов инсульта (оценка проводилась по шкале ESS) и временного интервала между первой и второй МРТ-последовательностями.

Результаты данного исследования на относительно небольшой группе пациентов демонстрируют, что инфаркты в бассейне средней мозговой артерии приводят к развитию вторичного атрофического процесса, выходящего за пределы области очага поражения. Используя технологию VOM, стало возможным обнаружение атрофических изменений в поверхностных и глубоких слоях, белом и сером веществе, мозговых бороздах в непосредственной близости к очагу поражения и таламусе пораженной гемисферы, а также в аналогичных зонах контралатерального большого полушария, мозолистом теле и контралатеральном полушарии мозжечка. Еще раз следует подчеркнуть, что согласно данным VOM, у пациента может быть выявлено улучшение неврологического статуса на фоне прогрессирующего развития вторичной атрофии головного мозга. По-видимому, значительный и даже полный регресс неврологической симптоматики становится возможным благодаря пластическим процессам, реализуемым на отдалении от первично и вторично пораженных структур мозга.

Нами в 2004–2006 гг. разрабатывался проект по исследованию отдаленных очагов вторичной атрофии мозга в период постинсультного восстановления, осуществившийся на базе лаборатории функциональной нейровизуализации Университета им. Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия) под руководством проф. R.J. Zeitz. В данном проекте проводился детальный анализ следующих положений:

- околоочаговая атрофия в значительной степени определяется расхождением величин поражения в режимах диффузионно- и перфузионно-взвешенной МРТ (DWI/PWI-mismatch);
- корковые инфаркты приводят к редукции вещества мозга в "переключающих узлах" подкорковых структур (например, таламусе);
- субкортикальные лакунарные инфаркты вызывают атрофию в отдаленных корковых и подкорковых структурах;
- редукция вещества мозга в контралатеральной гемисфере является зеркальным отражением инфаркта;
- восстановление моторных функций приводит к гипертрофии премоторной области коры.

В исследование были включены 10 пациентов в возрасте 25–80 лет с первым ишемическим инсультом в бассейне кровоснабжения средней мозговой артерии. Неврологический статус оценивался по следующим шкалам: NIH Stroke Scale (NIHSS), Barthel Index, шкала оценки функций руки [25]. Исходный ишемический очаг определялся в момент поступления в приемном отделении при помощи диффу-

зионно- и перфузионно-взвешенной МРТ. Необходимый неврологический балльный анализ и МРТ-исследование, использующее 3D-морфометрические данные, проводилось на 4-й день и через 6 месяцев после инсульта. Для каждой 3D-МРТ достигалось отделение вещества мозга от черепа, твердой и лептоменингеальной оболочек и создавалась маска мозговой ткани, которая в последующем и подвергалась обработке по технологии VOM. Данные анализировались с помощью собственного программного обеспечения в сотрудничестве с Центром нейровизуализации (Brain Imaging Center West) в Институте медицины Научно-исследовательского центра в г. Юлих (Германия).

Полученные предварительные данные показали, что у всех обследованных больных с полушарным инфарктом в бассейне средней мозговой артерии имеются участки трансформации вещества головного мозга, не связанные с первичным очагом ишемического поражения. При дальнейшей обработке предполагается провести тонкий анализ взаимоотношений между наблюдаемыми процессами постинфарктной атрофии и гипертрофии вещества головного мозга. Изучение многообразных эффектов церебральной ишемии ставит новые цели для терапевтического вмешательства в первые же ее часы, направленного на предотвращение вторичных постишемических изменений головного мозга. В связи с этим в настоящее время в Ульяновском государственном университете разрабатывается программа VOM для рентгеновского компьютерного томографа. По нашему мнению, она позволит получить более воспроизводимые результаты, поскольку физические основы рентгеновского изображения (в отличие от МРТ) дают возможность количественного анализа.

Клинические и функциональные последствия локальной церебральной ишемии были описаны в 1914 году Монаковым и определены как "диализ" (феномен Монакова) [46]. Этот термин по сей день используется для определения большинства топически отдаленных функциональных эффектов инфаркта вещества мозга [28, 30, 68]. При использовании позитронной эмиссионной томографии было выявлено, что после инфаркта в области кровоснабжения средней мозговой артерии у человека наблюдаются зоны гипометаболизма в ипсилатеральном таламусе и контралатеральном полушарии мозжечка [28, 38, 54]. До этого перекрестный гипометаболизм мозжечка был продемонстрирован в ранней стадии экспериментального инфаркта большого мозга у обезьян [29], а также в клинике при малом очаге поражения в большом полушарии и хорошем клиническом исходе [56]. М. Краемер с соавт. (2004) предполагают, что наиболее вероятным объяснением вторичных атрофических изменений (или "отдаленного" по времени и локализации гипометаболизма) является дегенерация нервных волокон (Валлеровское перерождение), берущих начало или проходящих через ишемизированный участок мозга. Валлеровская дегенерация при церебральной ишемии была продемонстрирована во многих исследованиях [41, 51, 65] и гистологически подтверждена в экспериментах на животных [39, 40]. Предполагается, что ишемический инсульт запускает механизмы "отдаленной" нейрональной дегенерации, следствием которой и является вторичная атрофия головного мозга [43].

Гипотеза Валлеровского перерождения, подразумевающего непосредственную аксонопатию как результат инфаркта мозга, не может, однако, объяснить развитие очагов вторичной атрофии в контралатеральном полушарии головного мозга или мозжечка [22, 27, 63]. В связи с этим была

предложена и в настоящее время активно разрабатывается *нейромедиаторная концепция* развития вторичной постинсультной церебральной атрофии [1, 31]. Выяснение функциональной роли и механизмов взаимодействия нейротрансмиттерных систем в процессе развития вторичной постишемической церебральной атрофии является важнейшим этапом разработки эффективных патогенетических методов лечения.

Изучение процессов развития, формирования и локализации очагов вторичной атрофии расширяет знания о многообразных эффектах, возникающем при ишемическом поражении головного мозга. Необходимо отметить, что еще одной интереснейшей областью применения технологии ВОМ может стать оценка тонких *гипертрофических* изменений вещества головного мозга, развивающихся с течением времени в соответствующих церебральных структурах (полях) на фоне целенаправленных реабилитационных мероприятий. Такие работы, начатые в самые последние годы, как и работы по функциональной МРТ, могут помочь провести сравнительную оценку эффективности различных методов нейрореабилитации [4, 25]. Возможности ВОМ в оценке гипертрофических изменений серого вещества головного мозга прекрасно иллюстрируются недавней работой V. Sluming с соавторами [59], установивших повышение плотности серого вещества в зоне Брока у музыкантов симфонического оркестра.

Более широкое внедрение технологии ВОМ в исследовательскую и клиническую практику способствует значительному углублению современных представлений о механизмах постишемической пластичности мозга и прогностических факторах восстановления нарушенных функций после перенесенного инсульта. Не вызывает сомнений чрезвычайно высокий потенциал данной технологии и при анализе тонких изменений вещества мозга, возникающих при целом ряде других острых и хронических патологических состояний. К настоящему времени наиболее ярко технология ВОМ проявила себя при анализе тонких атрофических изменений головного мозга при болезни Паркинсона [21], Альцгеймера [26, 36] и других

нейродегенеративных заболеваний [55], эпилепсии [20], синдроме умеренных когнитивных нарушений и возрастной инволюции мозга [33].

Возможности ВОМ при нейродегенеративных заболеваниях, заслуживающие отдельной публикации, мы лишь очень кратко проиллюстрируем на примере болезни Гентингтона – по материалам прошедшего недавно 3-го Всемирного конгресса по болезни Гентингтона (Дрезден, 2007). Так, было показано, что данные ВОМ позволяют рассматривать выявляемые тонкие морфометрические изменения объема структур серого вещества в качестве биомаркеров прогрессирования нейродегенеративного процесса [34, 35, 37]. Показаны патогенетически значимые корреляции ВОМ-характеристик отдельных ядер (хвостатое ядро, субъядра скорлупы, таламус, островок) и полушарной коры с различными эмоционально-поведенческими (гнев, раздражительность, страх и т.п.) и двигательными симптомами болезни Гентингтона [34, 66]. ВОМ-анализ позволил установить асимметрию поражения стриатума и первичной моторной коры в зависимости от доминантности того или иного полушария [47, 66], а также получить новые данные о наличии тонких атрофических изменений в гипоталамусе и иных областях мозга, роль которых при данном заболевании ранее недооценивалась [35, 50]. Технология ВОМ позволяет "улавливать" минимальную потерю объема отдельных корковых и подкорковых образований у клинически здоровых лиц на стадии "предболезни", являющихся носителями мутантного гена [35, 37, 66]. Предполагается, что ВОМ может оказаться чрезвычайно полезным биомаркером для объективизации влияния различных нейропротекторов на течение болезни Гентингтона.

Таким образом, можно с уверенностью прогнозировать дальнейшее развитие технологии ВОМ (причем как для магнитно-резонансной, так и для рентгеновской компьютерной томографии) – нового и чрезвычайно перспективного метода нейровизуализации, весь спектр возможных приложений которого в клинических и фундаментальных нейронауках нам еще только предстоит оценить в ближайшие годы.

## Список литературы

1. Бархатова В.П., Завалишин И.А. Нейротрансмиттерная организация двигательных систем головного и спинного мозга в норме и патологии. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 8: 77–80.
2. Беличенко О.И., Дадвани С.А., Абрамова Н.Н., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография в диагностике cerebrovasкулярных заболеваний. М.: Видар, 1998.
3. Бушев И.И., Карпова М.Н. Диагностика токсических поражений головного мозга методом КТ. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1990; 2: 107–109.
4. Бушнев С.Н., Кадыков А.С., Черникова Л.А. Влияние восстановительной терапии на функциональную организацию двигательных систем после инсульта. Анн. клин. эксперим. неврол. 2007; 2: 4–8.
5. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Г.Я. Компьютерная томография мозга. М.: Медицина, 1986.

6. Верещагин Н.В., Калайникова 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.
7. Верещагин Н.В., Кугоев А.И., Пестряков А.В. и др. Способ совмещения трехмерных изображений, полученных с помощью компьютерных томографов, работающих на основе различных физических принципов. Патент РФ №2171630. М., 2001.
8. Дамулин И.В., Левин О.С., Яхно Н.Н. Болезнь Альцгеймера: клинико-МРТ-исследование. Неврол. журн. 1999; 4: 20–25.
9. Елизарова С.В. Клинические и патоморфологические особенности церебрального атрофического процесса в пожилом и старческом возрасте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002.
10. Калайникова Л.А. Инфаркты мозга. Клинико-компьютернотомографическое исследование: Дис. ...канд. мед. наук. М., 1981.
11. Климов Л.В., Кошман А.Н., Парфенов В.А. и др. Прогноз полушарного ишемического инфаркта на основе данных перфузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии. Неврол. журн. 2004; 1: 32–35.

12. Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н., Калашикова Л.А. Современные методы нейровизуализации в ангионеврологии. В кн.: Суслина З.А. (ред.). Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005: 142–161.
13. Мулис М., Фишер М. Визуализация в остром периоде инсульта. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова: Приложение "Инсульт" 2001; 2: 4–11.
14. Повереннова И.Е., Скупченко В.В., Елизарова С.В. Церебральная атрофия и старение (Патогенетические аспекты и нейродинамические механизмы). Самара, 2002.
15. Садикова О.Н., Глазман Ж.М. Компьютерно-томографические корреляты когнитивных расстройств при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1997; 10: 40–44.
16. Терновой С.К., Дамулин И.В. Количественная оценка КТ-характеристик головного мозга при нейрогерiatricеских заболеваниях. Мед. радиология 1991; 7: 21–26.
17. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Неврологическая характеристика церебральной атрофии у пациентов старших возрастных групп. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1999; 9: 30–35.
18. Barber P.A., Parsons M.W., Desmond P.M. et al. The use of PWI and DWI measures in the design of "proof-of-concept" stroke trials. J. Neuroimaging. 2004; 14: 123–132.
19. Beaulieu C., de Crespigny A., Tong D.C. et al. Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in stroke: evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome. Ann. Neurol. 1999; 46: 568–578.
20. Betting L.E., Mory S.B., Li L.M. et al. Voxel-based morphometry in patients with idiopathic generalized epilepsies. Neuroimage 2006; 32: 498–502.
21. Beyer M.K., Larsen J.P., Aarland D. Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. Neurology 2007; 69: 747–754.
22. Bierowski B., Adalbert R., Wagner D. et al. The progressive nature of Wallerian degeneration in wild-type and slow Wallerian degeneration (Wlds) nerves. BMC Neurosci. 2005; 6: 6.
23. Bigler E.D., Anderson C.V., Blatter D.D. Temporal lobe morphology in normal aging and traumatic brain injury. Am. J. Neuroradiol. 2002; 23: 255–266.
24. Bigler E.D., Johnson S.C., Blatter D.D. Head trauma and intellectual status: relation to quantitative magnetic resonance imaging findings. Appl. Neuropsychol. 1999; 6: 217–225.
25. Binkofski F., Seitz R.J., Hasklender T. et al. Recovery of motor functions following hemiparetic stroke: a clinical and magnetic resonance-morphometric study. Cerebrovasc. Dis. 2001; 11: 273–281.
26. Chan D., Janssen J.C., Whitwell J.L. et al. Change in rates of cerebral atrophy over time in early-onset Alzheimer's disease: longitudinal MRI study. Lancet 2003; 362: 1121–1122.
27. Coleman M.P. Axon degeneration mechanisms: commonality amid diversity. Nat. Rev. Neurosci. 2005; 6: 889–898.
28. De Reuck J., Stevens H., Jansen H. et al. Cobalt-55 positron emission tomography of ipsilateral thalamic and crossed cerebellar hypometabolism after supratentorial ischaemic stroke. Cerebrovasc. Dis. 1999; 9: 40–44.
29. Dettmers C., Hartmann A., Rommel T. et al. Contralateral cerebellar diaschisis 7 hours after MCA-occlusion in primates. Neurol. Res. 1995; 17: 109–112.
30. Feeney D.M., Baron J.C. Diaschisis. Stroke 1986; 17: 817–830.
31. Globus M., Busto R., Dietrich D. et al. Intra-ischemic extracellular release of dopamine and glutamate is associated with striatal vulnerability to ischemia. Neurosci. Lett. 1988; 9: 36–40.
32. Gur R.C., Mozley P.D., Resnick S.M. et al. Gender differences in age effect on brain atrophy measured by MRI. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991; 88: 2845–2849.
33. Hamalainen A., Tervo S., Grau-Olivares M. et al. Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment. Neuroimage 2007; 37: 1122–1131.
34. Henley S.M.D., Wild E.J., Hobbs N.Z. et al. Emotion recognition and its MRI correlates: selective impairment of anger recognition in Huntington's disease. In: World Congress on Huntington's disease. Dresden, 2007: 29.
35. Henley S.M.D., Wild E.J., Hobbs N.Z. et al. Disease burden in pre-manifest and early Huntington's disease is associated with cortical atrophy. In: World Congress on Huntington's disease. Dresden, 2007: 120–121.
36. Hirata Y., Matsuda H., Nemoto K. et al. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. Neurosci. Lett. 2005; 382: 269–274.
37. Hobbs N.Z., Henley S.M.D., Barnes J. et al. Increased caudate atrophy rates in Huntington's disease and pre-manifest subjects: a novel semiautomated technique. In: World Congress on Huntington's disease. Dresden, 2007: 34.
38. Iglesias S., Marchal G., Viader F. et al. Delayed intrahemispheric remote hypometabolism: correlations with early recovery after stroke. Cerebrovasc. Dis. 2000; 10: 391–402.
39. Iizuka H., Sakatani K., Young W. Corticofugal axonal degeneration in rats after middle cerebral artery occlusion. Stroke 1989; 20: 1396–1402.
40. Iizuka H., Sakatani K., Young W. Neural damage in the rat thalamus after cortical infarcts. Stroke 1990; 21: 790–794.
41. Kang D.W., Chu K., Yoon B.W. et al. Diffusion-weighted imaging in Wallerian degeneration. J. Neurol. Sci. 2000; 178: 167–169.
42. Kidwell C.S., Alger J.F., Saver J.L. Beyond mismatch. Evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. Stroke 2003; 34: 2729–2735.
43. Kraemer M., Schormann T., Hagemann G. et al. Delayed shrinkage of the brain after ischemic stroke: preliminary observations with voxel-guided morphometry. Neuroimaging 2004; 14: 265–272.
44. Kril J.J., Halliday G.M. Brain shrinkage in alcoholics: a decade on and what have we learned? Prog. Neurobiol. 1999; 58: 381–387.
45. Kubota M., Nakazaki S., Hirai S. et al. Alcohol consumption and frontal lobe shrinkage: study of 1432 nonalcoholic subjects. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2001; 71: 104–106.
46. Monakow C. Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch kortikale Herde. In: Pribram K.H. (ed.). Mood, States and Mind. London: Penguin, 1914.
47. Muhlau M., Gaser C., Wohlschager A. et al. Striatal atrophy in Huntington's disease is leftward biased. In: World Congress on Huntington's disease. Dresden, 2007: 120.
48. Murphy D.G., De Carli C., Schapiro M.B. et al. Age-related differences in volumes of subcortical nuclei, brain matter, and cerebrospinal fluid in healthy men as measured with magnetic resonance imaging. Arch. Neurol. 1992; 49: 839–845.
49. Neumann-Haefelin T., Wittsack H.J., Wenserski F. et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI: the DWI/PWI mismatch region in acute stroke. Stroke 1999; 30: 1591–1597.
50. Petersen A. Hypothalamic pathology in Huntington's disease – what is the evidence? In: World Congress on Huntington's disease. Dresden, 2007: 38–39.
51. Pierpaoli C., Barnett A., Pajevic S. et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. Neuroimage 2001; 13: 1174–1185.
52. Ritzl A., Meisel S., Wittsack H.J. et al. Development of brain infarct volume as assessed by magnetic resonance imaging: followup of DWI-lesions. J. Magn. Reson. 2004; 20: 201–207.
53. Schormann T., Kraemer M., Seitz R.J. Voxel-guided morphometry ("VGM") and application to stroke. IEEE Trans. Med. Imaging 2003; 22: 62–74.
54. Seitz R.J., Schlaug G., Kleinschmidt A. et al. Remote depressions of cerebral metabolism in hemiparetic stroke: topography and relation to motor and somatosensory functions. Hum. Brain Mapp. 1994; 1: 81–100.
55. Senjem M.L., Gunter J.L., Shiung M.M. et al. Comparison of different methodological implementations of voxel-based morphometry in neurodegenerative disease. Neuroimage 2005; 26: 600–608.
56. Serrati C., Marschal G., Rioux P. et al. Contralateral cerebellar hypometabolism: a predictor for stroke outcome? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1994; 57: 174–179.

57. Shimada A. Agedependent cerebral atrophy and cognitive disfunctions in SAMP 10 mice. *Neurology of Aging* 1999; 20: 125–136.
58. Sijens P.E., Heijer T., Origgi D. et al. Brain changes with aging: MR spectroscopy at supraventricular plane shows differences between women and men. *Radiology* 2003; 2263: 011937.
59. Sluming V., Barrick T., Howard M. et al. Voxelbased morphometry reveals increased gray matter density in Broca's area in male symphony orchestra musicians. *Neuroimage* 2002; 17: 1613–1622.
60. Subsol G., Roberts N., Doran M., Thirion J.P., Whitehouse G.H. Automatic analysis of cerebral atrophy. *Magn. Res. Imag.* 1997; 15: 917–927.
61. Thacker N.A., Varma A.R., Bathgate D., Stivaros S. et al. Dementing disorders: volumetric measurement of cerebrospinal fluid to distinguish normal from pathologic findings – feasibility study. *J. Radiol.* 2002; 224: 278–285.
62. 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.
63. Thomalla G., Glauche V. Time course of wallerian degeneration after ischaemic stroke revealed by diffusion tensor imaging. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 266–268.
64. Tsunoda A., Mitsuoka H., Bandai H. et al. Intracranial cerebrospinal fluid measurement studies in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus, secondary normal pressure hydrocephalus and brain atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 73: 552–555.
65. Werring D.J., Toosy A.T., Clark C.A. et al. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 69: 269–272.
66. Wild E.J., Henley S.M.D., Hobbs N.Z. et al. VBM analysis of motor and behavioural features of premanifest and early Huntington's disease. In: *World Congress on Huntington's disease*. Dresden, 2007: 119.
67. Wilde E.A., Bigler E.D., Gandhi P.V., Lowry C.M. et al. Alcohol abuse and traumatic brain injury: quantitative magnetic resonance imaging and neuropsychological outcome. *J. Neurotrauma* 2004; 21: 137–147.
68. Witte O.W., Bidmon H.J., Schiene K. et al. Functional differentiation of multiple perilesional zones after focal cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000; 20: 1149–1165.
69. Yamada S., Mizutani T., Takubo M., Sabawe M. Measurement of the cranial cavity volume for evaluation of cerebral atrophy. *Pathology Clinical Med.* 1996; 4: 669–672.
70. Yoneda Y., Tokui K., Hanihara T. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: detection of ischemic injury 39 minutes after onset in a stroke patient. *Ann. Neurol.* 1999; 45: 794–797.

## Voxel-guided morphometry:

### a new method for assessment of local secondary atrophic changes of the brain

Yu.A. Kolesnichenko<sup>1,3</sup>, V.V. Mashin<sup>1</sup>, S.N. Illarionov<sup>2</sup>, R.J. Zeitz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Ulyanovsk State University, Ulyanovsk*

<sup>2</sup>*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

<sup>3</sup>*Department of Neurology, Heinrich Heine University, Dusseldorf*

# Рассеянный склероз, вариант Марбурга (клиническое описание)

О.В. Трифонова<sup>1</sup>, А.В. Переседова<sup>1</sup>, М.Н. Захарова<sup>1</sup>, И.А. Завалишин<sup>1</sup>,

Т.С. Гулевская<sup>1</sup>, В.А. Моргунов<sup>1</sup>, М.В. Кротенкова<sup>1</sup>, А.Г. Коршунов<sup>2</sup>, Л.В. Шишкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научный центр неврологии РАМН, Москва

<sup>2</sup>НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва

*Рассеянный склероз, вариант Марбурга, является редким заболеванием, характеризующимся тяжелым быстро прогрессирующим течением с частым выявлением предретинальных очагов демиелинизации и типичными для рассеянного склероза гистопатологическими изменениями. В статье представлено описание морфологически подтвержденного случая рассеянного склероза, варианта Марбурга. Представлен литературный обзор по этиологии, патогенезу, морфологии, МРТ и терапевтическим подходам при данном варианте. В отличие от большинства наблюдений, в представленном случае показана эффективность сочетанного иммуносупрессивного лечения (метилпреднизолон и митоксантрон).*

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, вариант Марбурга.

**Р**ассеянный склероз (РС) – мультифакториальное, хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы с выраженной клинической вариабельностью и непредсказуемостью прогноза в ряде случаев. Наиболее частыми его формами являются ремиттирующий и вторично-прогрессирующий РС. Реже регистрируется первично-прогрессирующий РС. Помимо вышеперечисленных вариантов редко встречаются атипичные формы, к которым, в частности, относится первично-злокачественный тип Марбурга [1]. В связи с наличием в литературе лишь единичных клинических наблюдений, представлялось целесообразным описать морфологически подтвержденный случай РС, вариант Марбурга.

Больная П., 1982 года рождения, поступила в нейроинфекционное отделение Научного центра неврологии РАМН 26 марта 2007 г. с жалобами на слабость в руках и ногах, больше в левых, шаткость при ходьбе, головокружение с тошнотой и рвотой при перемене положения тела, тонические судороги в правой ноге, левой руке с поворотом головы к правому плечу, снижение зрения на оба глаза, выпадение полей зрения, нарушение речи, снижение памяти.

Анамнез заболевания. В июне-июле 2006 г. в течение 1,5 месяца отмечала повышение температуры тела до 37,4 °С. 22 октября 2006 г. появилось затруднение речи, проявляющееся перестановкой слогов в сложных словах. При МРТ головного мозга (от 03.11.06 г.) (рис. 1 а, б) в левом полушарии в глубоких отделах белого вещества и субкортикально без распространения на кору в височно-теменной области определялся очаг неправильной формы измененного МР-сигнала с достаточно четкими контурами без признаков объемного воздействия; в центре вышеописанной зоны выявлена венозная ангиома. После введения контрастного вещества (Гадовист 7,5 мл) получено неоднородное интенсивное его накопление. МР-картина была расценена как нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне терминальных ветвей средней мозговой артерии слева в поздней подострой стадии. 04 ноября 2006 г. с жалобами на затруднение речи, нарушение письма и счета, умеренную головную боль давящего характера поступила в неврологический стационар. В неврологическом

статусе отмечены парафазии, дисграфия, дискалькулия, а также анизорефлексия и патологические рефлексии справа. 14 ноября 2006 г. выявлено выпадение полей зрения на оба глаза по типу гомонимной правосторонней гемианопсии. Был поставлен диагноз: венозная ангиома левой теменной доли головного мозга (область зоны Вернике); ишемический инсульт в левой теменной доле в бассейне мелких ветвей средней мозговой артерии слева. На фоне сосудисто-метаболической терапии отмечалась отрицательная динамика неврологической симптоматики в виде головной боли, ухудшения зрения, речи (дислексия), появления тошноты. 28 декабря 2006 г. стала подволакивать правую ногу, появилась шаткость при ходьбе. 29 декабря 2006 г. по СМП госпитализирована в ГКБ им. С.П. Боткина. В неврологическом статусе дополнительно были выявлены гипостезия с гиперпатией, таламические боли в правой половине тела. При контрольной КТ головного мозга от 04.01.07 г. (рис. 1 в) отмечена отрицательная динамика в виде появления новых очагов в обоих полушариях мозга. За 11 дней стационарного лечения состояние больной ухудшилось. В неврологическом статусе отмечались выраженная, преимущественно мнестическая, афазия, недомоведение глазных яблок до наружных спаек, легкий парез лицевого нерва справа, правосторонний гемипарез до 3 баллов в дистальных отделах правой ноги, легкая правосторонняя гипостезия, нарушение суставно-мышечного чувства в пальцах правой стопы. Для дообследования и хирургического лечения 09 января 2007 г. переведена в 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского с диагнозом: объемное образование (глиального характера) левой теменно-затылочной области, мозолистого тела, правой затылочной доли головного мозга с отчетливо дислокационным синдромом, правосторонней пирамидной недостаточностью, правосторонней гемигипостезией; венозная ангиома левой теменной доли головного мозга. Проводилась дегидратационная, противосудорожная и симптоматическая терапия. На МРТ головного мозга от 16.01.07 г. (рис. 1 г), выполненных до и после контрастного усиления, определяется значительное увеличение патологической зоны с распространением на мозолистое тело в левом полушарии головного мозга. 22 января 2007 г. пациентка переведена в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 25.01.07 г. проведена стереотаксическая би-

опсия (СТБ) объемного образования теменной области справа. Патологоанатомический диагноз: острое очаговое демиелинизирующее заболевание.

При микроскопическом исследовании биоптата был выявлен демиелинизирующий процесс с характерными для него гибелью олигодендроглицитов, скоплением липофогов, поглощающих продукты распада миелина (рис. 2 а), лимфоцитарными инфильтратами вокруг микрососудов (рис. 2 б) – признак иммунного воспаления, макрофагами в стенках более крупных сосудов (рис. 2 в). Среди липофогов выявлялось большое количество гипертрофированных и волокнообразующих астроцитов (рис. 2 в), вблизи которых обнаруживались единичные аксональные сфероиды (рис. 2 г), являющиеся признаком поражения и гибели ак-

сонов в очаге демиелинизации, что характерно для острой формы РС. Кроме того, были обнаружены митозы астроцитов, что отражает их высокую пролиферативную активность, пролиферация микроглиоцитов (глиальных макрофагов), а также гиперемия сосудов и резко выраженный отек ткани мозга на границе с очагом демиелинизации, что характерно для нарушения проницаемости гемато-энцефалического барьера.

Послеоперационный период протекал без осложнений. При МРТ головного мозга от 31.01.07 г. (рис. 1 д), выполненных через неделю после проведения стереотаксической биопсии мозга, по сравнению с МРТ от 16.01.07 г. – некоторое уменьшение размеров зоны повреждения в левом полушарии головного мозга.

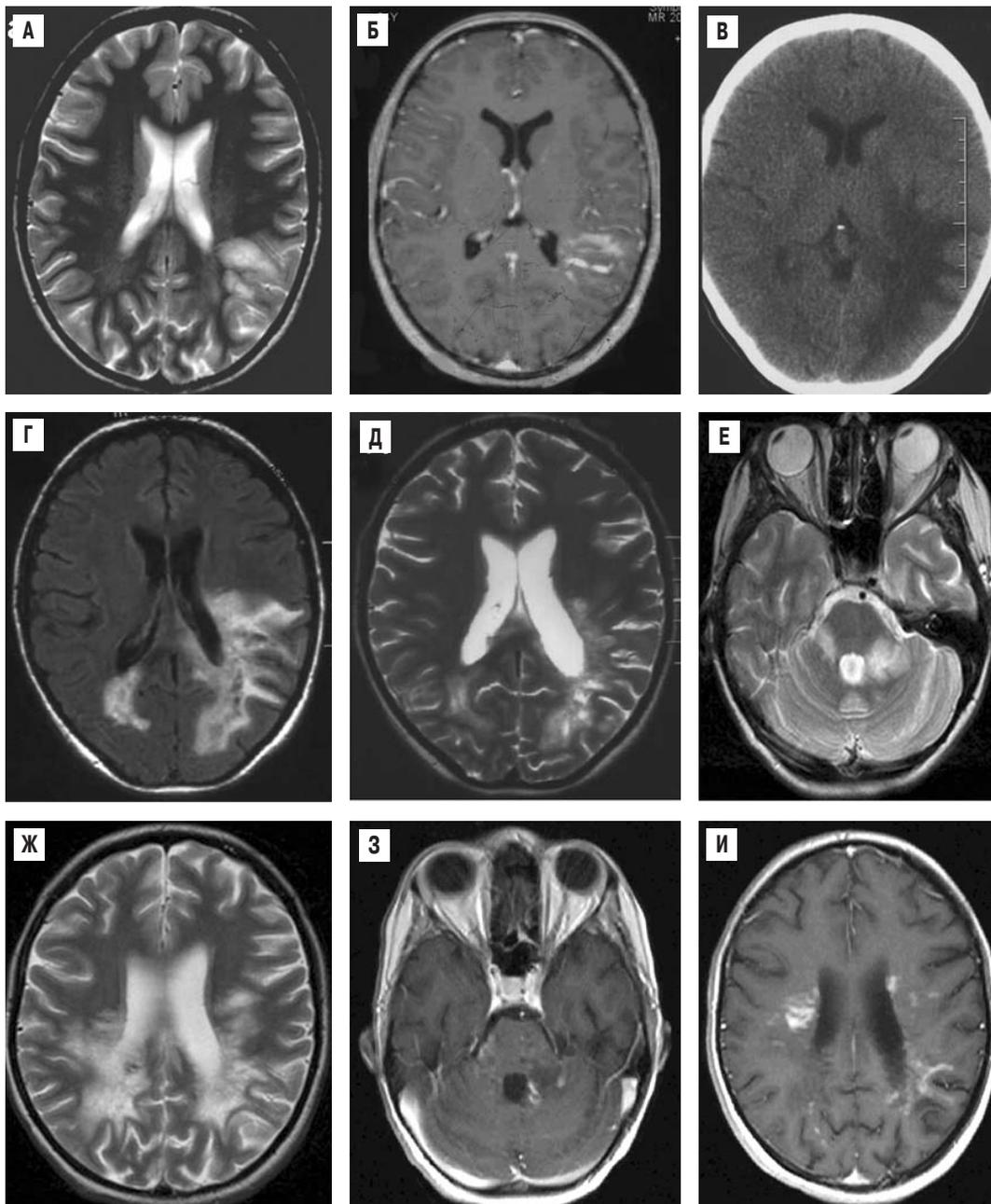


рис. 1: МРТ и КТ головного мозга пациентки с РС, вариант Марбурга (в динамике А–И)

Проведены иммунологические исследования на цитомегаловирус, вирус краснухи, простого герпеса, показавшие отрицательный результат; выявлено незначимое повышение Ig класса G к вирусу Эпштейна–Барра.

08 февраля 2007 г. больная поступает на стационарное лечение в Научный центр неврологии РАМН. При поступлении в неврологическом статусе: правосторонняя гемианопсия, правая глазная щель больше левой, вялая реакция зрачков на свет, ослаблена конвергенция, расходящееся косоглазие, горизонтальный мелкоамплитудный нистагм, сглаженность правой носогубной складки; правосторонний гемипарез (в дистальном отделе руки – 4 балла, дистальном отделе ноги – 3,5–4 балла, в проксимальном отделе ноги – 3–3,5 балла); мышечная гипотония; оживление сухожильных и периостальных рефлексов, клонусы стоп, больше справа; интенция при выполнении координационных проб, больше справа, неустойчивость в пробе Ромберга, учащенное ночное мочеиспускание, паретико-атактическая походка с поддержкой, сенсомоторная афазия. На МРТ шейного и верхнегрудного отделов позвоночника и спинного мозга от 22.02.07 г. изменений в спинном мозге не выявлено.

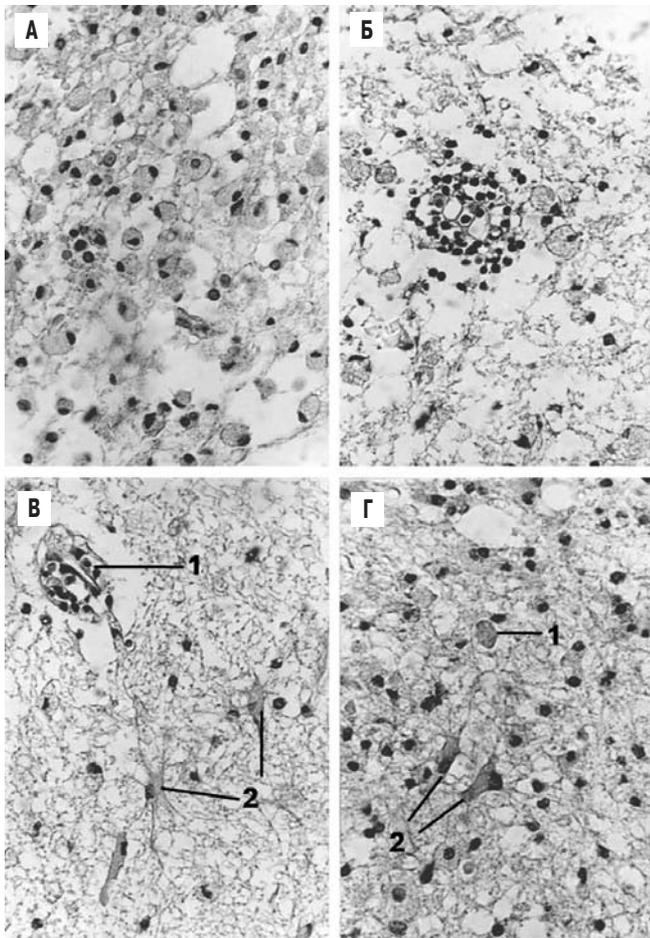


рис. 2: Морфологические изменения ткани головного мозга, характерные для очагового демиелинизирующего процесса, обнаруженные в биоптате А – скопления липофагов; б – лимфоцитарный инфильтрат вокруг микрососудов; В – макрофаги в стенке сосуда (1), гипертрофированные волокнообразующие астроциты (2); Г – аксональный сфероид (1), гипертрофированные волокнообразующие астроциты (2). А, Б, В, Г – окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 400.

На фоне проведенного лечения (пульс-терапия солу-медролом в курсовой дозе 6,0 г, метаболические препараты, затем таблетированный преднизолон по 50 мг через день с последующим снижением и отменой в течение 3 недель) состояние несколько улучшилось: выросла сила в правых руке и ноге, улучшилось зрение, стала ходить без поддержки. Однако спустя 3 дня после отмены преднизолона отмечено ухудшение в виде нарастания шаткости при ходьбе, снижения зрения, появления слабости в левой руке. В течение 1 недели присоединилось головокружение, тошнота, рвота при перемене положения тела, периодические тонические судороги в правой ноге и левой руке с поворотом головы к правому плечу, перестала ходить. 26.03.07 г. пациентка вновь госпитализирована в Научный центр неврологии РАМН.

Неврологический статус: состояние тяжелое; глазные щели, зрачки равные; конвергенция ослаблена; реакция на свет вялая; горизонтальный мелкоамплитудный нистагм в крайних отведениях; сглаженность правой носогубной складки; глотание не нарушено; девиация языка вправо; тетрапарез, больше в проксимальных отделах рук и ног (в руке – 3 балла, в ноге 2,5 – 3 балла); гипотония; сухожильные и периостальные рефлексы оживлены, справа выше; брюшные не вызываются; клонусы стоп, больше левой; вынужденное положение тела: на спине, голова наклонена к правому плечу; рвота при перемене положения тела; периодически тонические судороги в правой ноге и левой руке с поворотом головы к правому плечу; сенсомоторная афазия.

#### Данные дополнительных методов исследования

За исключением печеночных трансфераз (АЛТ 132 Ед/л при норме 0–35, АСТ 51 Ед/л при норме 0–35), показатели крови и мочи в пределах нормальных значений. Жизненная емкость легких от 12.04.07 г. составила 1,37 л, что соответствует 45,9 % ДЖЕЛ, газовый состав крови в пределах нормальных величин. ЭКГ – синусовая тахикардия 108 уд. в минуту; выраженные диффузные изменения миокарда левого желудочка. По данным эхокардиографии (10.04.07 г.): гипокинез передней стенки левого желудочка в базальном и медиальном отделах; общая сократимость левого желудочка не нарушена (фракция выброса составляет 57%).

Несмотря на проводимое лечение (3 сеанса плазмафереза и 7 г общей дозы солу-медрола), с 30 марта присоединились расходящееся косоглазие за счет левого глаза, горизонтальный и вертикальный нистагм с ротаторным компонентом, снижение глоточного рефлекса. С 02 апреля отмечены плевгия в левой руке, нарастание пареза в левой ноге, дисфагия, но регрессировал вертикальный нистагм. 11 апреля ввиду отсутствия эффекта от проводимой терапии назначен митоксантрон в дозе 10 мг/м<sup>2</sup>. Состояние после первого введения митоксантрона оставалось относительно стабильным. С 12 по 30 апреля пациентка находилась на зондовом питании через назо-гастральный зонд. Спустя 10 дней отмечалась некоторая положительная динамика в виде нарастания силы в левых руке и ноге, а спустя еще неделю восстановление глотания. Однако при МРТ головного мозга до и после внутривенного введения контрастного вещества (Гадовист 7,5) от 23.04.07 г. (рис. 1 е, ж, з, и): в глубоких и субкортикальных отделах белого вещества обоих полушарий большого мозга, теменных долях, правой височной доле, средних мозжечковых ножках, полушариях мозжечка, стволе мозга выявлялись очаги интенсивного сигнала и неоднородно накапливающие контрастное вещество.

Рекомендованной схемой назначения митоксантрона является 1 введение 1 раз в 3 месяца, однако в нашем случае это представлялось слишком большим временным интервалом. Учитывая небольшую положительную динамику после первого его введения, 10.05.07 г. митоксантрон назначен повторно в дозе 8 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с 1 г солу-мед-рола. В течение недели отмечено повышение двигательной активности (сидит с опорой на подушки, стоит с поддержкой), регрессировали головокружение, тошнота и рвота при перемене положения тела. Пациентка была выписана из стационара.

В данном наблюдении выявление острого демиелинизирующего процесса по данным стереотаксической биопсии (при исключении инфекционной этиологии) позволили нам уже при первой госпитализации пациентки в Научный центр неврологии остановиться на диагнозе идиопатического воспалительно-демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы. Однако острое начало с монофазным течением, быстрым прогрессированием мультифокальной неврологической симптоматики и обширным поражением головного мозга по нейровизуализационным данным в течение 3,5 месяцев к моменту первой госпитализации были не характерными ни для одного из типичных вариантов течения этого заболевания. Указанные особенности позволили заподозрить одну из редких форм идиопатических воспалительно-демиелинизирующих заболеваний ЦНС, которая рассматривается как вариант РС, вариант Марбурга.

В 1906 г. Отто Марбург описал наблюдение 30-летней женщины, у которой остро развились сонливость, головная боль, тошнота, рвота, нестабильность при ходьбе, левосторонний гемипарез с летальным исходом через 26 дней от начала болезни [8]. При гистологическом исследовании выявлены типичные для острого и подострого РС изменения белого вещества. Автор классифицировал этот случай как тяжелый острый вариант РС. С этого момента острая фульминантная форма РС с быстрым прогрессированием без ремиссий с летальным исходом описывается как вариант Марбурга [2]. В литературе опубликовано несколько других единичных описаний данного варианта РС, каждое из которых характеризовалось развитием в течение нескольких недель мультифокального неврологического дефицита с симптомами поражения большого мозга, мозжечка, ствола и спинного мозга с фульминантным течением и летальным исходом в течение от нескольких недель до нескольких месяцев [3].

При исследовании ЦСЖ обычно выявляется повышение уровня белка при нормальном или несколько повышенном количестве клеток обычно. Олигоклональные цепи отмечаются с меньшей частотой, чем при типичном РС [5]. При МРТ визуализируются большие очаги демиелинизации в головном и спинном мозге, часто с объемным воздействием вследствие сопутствующего отека. Также иногда выявляются еще и небольшие перивентрикулярные гиперинтенсивные очаги в режиме T2 [5]. При контрастном усилении может наблюдаться ограниченное накопление контрастного вещества [3]. Из МРТ-методик достаточно информативной является МР-спектроскопия, выявляющая паттерн изменений, характерных для демиелинизирующего процесса, а именно увеличение пика холина и снижение N-ацетил-аспартата. Однако более важное значение придается повторному проведению МРТ через короткие периоды времени с

целью выявления уменьшения или образования новых очагов, что позволяет проводить дифференциальный диагноз с опухолью без проведения биопсии мозга [5].

Гистопатологические изменения при болезни Марбурга типичны для РС, но с более интенсивным и тяжелым демиелинизирующим и аксональным повреждением. Распространенная демиелинизация наблюдается в виде диффузного или мультифокального поражения белого вещества, которое сливается между собой; деструктивные процессы приводят к образованию кистозных изменений. Так как вариант Марбурга характеризуется прогрессирующим течением, очаги демиелинизации проходят последовательные стадии развития. Ранние гистопатологические изменения острого очага включают выраженную клеточную инфильтрацию, наличие гигантских астроцитов, иногда некроз и отсутствие образования глиальных волокон. Воспалительные инфильтраты в основном состоят из макрофагов, содержащих фрагменты миелина, позитивные на общий белок миелина (ОБМ). Аксональная патология также наблюдается в острых очагах в виде их набухания. При длительности заболевания более 2 месяцев клеточные скопления содержат астроциты и макрофаги с продуктами распада миелина. Различное количество олигодендроцитов и признаки ремиелинизации могут выявляться в подострых очагах [11].

Этиология и патогенез варианта Марбурга считаются сходными с типичным течением РС. Однако причины, определяющие подобное клиническое течение и нейроратологические изменения, точно не установлены. В одном наблюдении болезни Марбурга при аутопсийном исследовании было показано, что увеличение молекулярного веса ОБМ по сравнению с нормой или хроническим течением РС сопровождалось уменьшением катионного потенциала по сравнению с нормальным белым веществом [13]. Кроме этого было выявлено увеличение соотношения менее катионного основного цитрулинированного компонента C8 к наиболее катионному компоненту C1, что характерно для незрелой, нестабильной формы данного белка. В связи с этим было высказано предположение, что вариант Марбурга представляет собой генетический дефект, приводящий к развитию нестабильной формы миелина [3].

При варианте Марбурга в большинстве случаев прогноз неблагоприятный. Быстро прогрессирующее течение на протяжении нескольких месяцев заканчивается летальным исходом, который наступает в результате острого поражения нижних отделов ствола головного мозга или верхнешейных отделов спинного мозга. Однако, по мнению ряда авторов, раннее проведение иммуносупрессивной терапии может повлиять на выживание пациентов [9]. В некоторых случаях на фоне иммуносупрессии наблюдалась ремиссия заболевания с улучшением состояния.

Терапевтические подходы при варианте Марбурга включают проведение высокодозной терапии глюкокортикоидами. В литературе имеется описание пациентки с острым РС типа Марбурга с улучшением состояния на фоне терапии маннитолом и стероидной терапии, включавшей пульс-терапию метилпреднизолоном в курсовой дозе 6000 мг с последующим пероральным приемом преднизолона в течение 2 месяцев. В дальнейшем в ходе 4-летнего наблюдения отмечено типичное для ремиттирующего РС течение болезни [6]. В случаях, нечувствительных к стероидной тера-

пии, используется внутривенное введение Ig. Учитывая предполагаемое участие в патогенезе варианта Марбурга не только клеточного, но и гуморального иммунитета, возможно использование плазмафереза [12], который, как было показано, обладает терапевтическим эффектом [10].

Наконец, опубликовано описание одного наблюдения РС варианта Марбурга, в котором при отсутствии эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном в курсовой дозе 5000 мг терапевтический эффект был отмечен после введения митоксантрона в максимальной дозе (12 мг/м<sup>2</sup>) с последующим дополнительным введением метилпреднизолона еще в дозе 5000 мг. Улучшение неврологических нарушений в данном случае началось через 10 дней после введения митоксантрона, через 1 год положительная динамика

была выявлена не только по клиническим, но и нейровизуализационным данным [7].

В заключение хочется отметить, что патоморфоз, характерный для РС в целом и обусловленный развитием современных высокотехнологических терапевтических подходов, наблюдается и при его атипичном течении, в частности, в варианте Марбурга. Если при его первых описаниях одним из характерных признаков считался неизбежный фатальный исход, то именно использование мощной иммуносупрессивной терапии (плазмаферез, высокодозная глюкокортикоидная терапия, митоксантрон) определяют некоторый оптимизм в отношении прогноза при течении РС по варианту Марбурга в настоящее время.

## Список литературы

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Силюнова В.А. и др. Варианты течения и прогноз при рассеянном склерозе. В кн.: Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. (ред.). Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004: 158–180.
2. Allen I.V. Demyelinating diseases. In: Adams L.H., Corsellis J.A.N., Duchon L.W. (eds.). Greenfield's neurology. 4th ed. New York: Wiley Medical, 1985: 338–384.
3. Bachir K., Whitaker J.N. Handbook of multiple sclerosis. Williams & Wilkins, 2002.
4. Capello E., Mancardi G.L. Marburg type and Balo's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis. Neurol. Sci. 2004; 25 (Suppl. 4): S361–363.
5. Giubilei F., Sarrantonio A., Tisei P. et al. Four-year follow-up of a case of acute multiple sclerosis of the Marburg type. Ital. J. Neurol. Sci. 1997; 18: 163–166.
6. Jeffery D.R., Lefkowitz D.S., Crittenden J.P. Treatment of Marburg

- variant multiple sclerosis with mitoxantrone. J. Neuroimaging 2004; 14: 58–62.
7. Marburg O. Die sogenannte 'acute multiple Sklerose'. Jhrb. Psychiatr. Neurol. 1906; 27: 211–312.
8. Mendez M.F., Pogacar S. Malignant monophasic multiple sclerosis or 'Marburg's disease'. Neurology; 1988: 1153–1155.
9. Rodriguez M., Karnes W.E., Bartleson J.D. et al. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. Neurology 1993; 43: 1100–1104.
10. Wegner C. Pathological difference in Acute Inflammatory Demyelinating Diseases of the central nervous system. Int. MS J. 2006; 12: 12–19.
11. Weinshenker B.G. Therapeutic plasma exchange for acute inflammatory demyelinating syndromes of the central nervous system. J. Clin. Apher. 1999; 14: 144–148.
12. Wood D.D., Bilbao J.M., Connors P.O. et al. Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein. Ann. Neurol. 1996; 40: 18–24.

## Multiple sclerosis, the version of Marburg (clinical description)

O.V. Trifonova<sup>1</sup>, A.V. Peresedova<sup>1</sup>, M.N. Zakharova<sup>1</sup>, I.A. Zavalishin<sup>1</sup>, T.S. Gulevskaya<sup>1</sup>, V.A. Morgunov<sup>1</sup>,  
 M.T. Krotenkova<sup>1</sup>, A.G. Korshunov<sup>2</sup>, L.V. Shishkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup>N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow

**Key words:** multiple sclerosis, Marburg type.

Marburg's variant is the rare form of multiple sclerosis (MS) with rapidly progressive course and appearance of pseudotumorous lesions of demyelination, as well as of typical for MS histopathological changes. In the paper the clinical case of morphologically confirmed Marburg's variant is described. The

overview of etiology, pathogenesis, morphology, MRI and therapy of this form of the disease is presented. Compared with the majority of observations, in our case the efficacy of combined immunosuppressive therapy is shown.

*В 2007 г. исполнилось 150 лет со дня рождения выдающегося отечественного ученого, корифея нейронаук В.М. Бехтерева (1857–1927) и 100 лет со дня организации в Санкт-Петербурге Психоневрологического института, с 1925 г. носящего имя своего основателя. О личности и научном наследии Владимира Бехтерева мы рассказывали в прошлом номере журнала. Нынешний выпуск исторической рубрики посвящен славному юбилею Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, который широко отмечался научной общественностью нашей страны.*

# Санкт-Петербургскому научно-исследовательскому психоневрологическому институту им. В.М. Бехтерева — 100 лет

Н.Г. Незнанов, М.А. Акименко, В.А. Михайлов, П.С. Мокшанцев, О.А. Балунов, Д.В. Захаров

*Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева*

**С**реди более чем 30 различных медицинских и медико-педагогических учреждений, организованных Владимиром Михайловичем Бехтеревым, особое место занимает созданный в 1907 году в Санкт-Петербурге Психоневрологический институт, с деятельностью которого была связана вся его дальнейшая жизнь.

В истории института можно выделить три периода развития.

**Первый** — мультидисциплинарный. Он связан непосредственно с работой в институте В.М. Бехтерева как организатора основных направлений психоневрологии. Этот период продолжался до 1932 г., когда институт, закрытый в 1926 г., вновь получил соответствующий статус.

**Второй** — названный биосоциальным, охватывает временной отрезок с 1932 по 1964 г.

**Третий** — биопсихосоциальный. Он продолжается с 1965 г. по настоящее время и связан с реализацией идеи В.М. Бехтерева "познать человека", что осуществляется при решении вопросов психосоциальной реабилитации больных.

## Первый период (1907–1932 гг.)

История возникновения Психоневрологического института в Санкт-Петербурге связана с работой Международной ассоциации академий (МАА). Это научное общество было основано в 1901 г. во Франции и представлено научными академиями 19 стран и тремя королевскими научными обществами (в Геттингене, Лейпциге и Лондоне). При МАА была создана комиссия по изучению мозга, в состав которой вошли 36 известных неврологов, морфологов и физиологов Европы. Россию в МАА представляли В.М. Бехтерев и А.С. Догель. 25 мая 1904 г. МАА обратилась ко всем странам мира с призывом об организации институтов по изучению мозга для проведения транскультуральных исследований.



Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Подойдя к содержательной деятельности такого рода центра с более широкими позициями, В.М. Бехтерев 13 апреля 1904 г. в докладе, сделанном на заседании Общества нормальной и патологической психологии при Императорской Военно-медицинской академии, выступил с идеей "об устройстве Психоневрологического института в С.-Петербурге". В этом докладе В.М. Бехтерев сообщил, что еще в начале мая 1903 г. у членов Общества нормальной и патологической психологии "... возникла мысль и был разработан проект института для психологических и неврологических исследований". Институт предполагалось рассматривать и как высшее учебное заведение. Таким образом, проект создаваемого учреждения преследовал более широкие цели, чем те, которые ставились МАА, поскольку предполагалось всестороннее изучение не только анатомии мозга, но и психики человека, а также подготовка соответствующих кадров. Здесь проявились незаурядные организаторские способности В.М. Бехтерева, так как реализация проекта делала необходимым привлечение, с одной стороны, частных пожертвований, а с другой — получение правительственных субсидий. Последнее было достигнуто благодаря

поддержке Министра внутренних дел и Председателя Совета министров П.А. Столыпина (Архив музея В.М. Бехтерева, ф. 1, ед. хр. 224).

Архитектурный ансамбль учебно-научных учреждений был создан архитектором Высочайшего Двора Р.Ф. Мельцером. Кроме него в проектировании и строительстве принимали участие А.И. Балинский и С.С. Корвин-Круковский. Закладка первых зданий состоялась в 1910 г. В следующем году были построены главное здание института, экспериментально-клинический институт по изучению алкоголизма, психиатрическая клиника и клиника для эпилептиков. В 1912 г. началось строительство хирургической и невро-хирургической клиник им. Н.И. Пирогова, педологического и анатомического институтов.

Датой рождения института следует считать 9 июня 1907 г., когда императором Николаем II был утвержден его Устав. 21 июля 1907 г. состоялось заседание Организационного комитета, на котором в совет института были избраны первые 7 профессоров: В.М. Бехтерев, В.И. Вартанов, А.В. Гервер, М.С. Добротворский, Д.А. Дриль, А.Ф. Лазурский, Г.В. Хлопин.

В.М. Бехтерев обозначил задачи нового учреждения в речи, произнесенной 3 февраля 1908 г. в Александровском зале С.-Петербургской Государственной думы: изучение мозга и психической деятельности человека. Тематика последующих речей раскрывала основную мысль Владимира Михайловича о биопсихосоциальной сущности человека: выступили профессор В.А. Вагнер с докладом "Сравнительная психология и ее задачи", профессор М.М. Ковалевский – "Задачи сравнительной истории учреждений" и профессор Е.В. де Роберти – "Задачи социологии".

К концу 1907 г. в институте работало 45 профессоров и преподавателей. Для чтения лекций на курсах с февраля 1908 г. арендовали помещение С.-Петербургской биологической лаборатории, расположенной на Английском пр., 32 и возглавляемой проф. П.Ф. Лесгафтом.

В январе 1908 г. на первый курс приняли 421 студента. Осенний семестр 1908 г., в котором стали заниматься еще 479 человек, начался в новом учебном здании на Невском пр., 104. Популярность Психоневрологического института была столь высока, что из земель кабинета Его Величества под строительство выделили участок размером в 30 000 кв. саженей. В состав попечительского комитета, занимавшегося сбором средств и следившего за их расходованием, вошли не только представители меценатствующего купечества (семья Алафузовых, В.Т. Зимин), но и дворянства (семья Скоропадских) и аристократии (кн. С.М. Волконский, светлейшая кн. И.И. Паскевич, гр. А.Д. Шереметьев и др.).

В 1909 г. в институте были созданы педагогический факультет с двумя отделениями (естественно-историческим и словесно-историческим) и юридический, а вскоре также основной (1910) и медицинский (1911).

21 мая 1916 г. при институте был учрежден частный Петроградский университет, который 27 мая 1918 г. переименовали во II Государственный петроградский университет. Такое развитие событий подтвердило правильность фундаментальных установок В.М. Бехтерева на создание при Психоневрологическом институте высшей школы.

Всего в институте получили образование около 12 000 студентов. Уровень организации учебного процесса здесь был столь высок, что позволил без существенных дополнительных затрат трансформировать в 1919 г. (при реорганизации высшей школы) отдельные факультеты и даже отделения в автономные высшие учебные учреждения.

Структура учреждения предусматривала многопрофильность направлений исследования: в 1907 г. был создан Педологический институт, в 1908 г. – Криминологический (для изучения преступности и "изучения черт преступных элементов"), в 1909 г. организовано Попечительство о нервно- и душевнобольных, при этом институт принял на себя функции организационно-методического центра для всех российских регионов. В том же году учрежден Институт по изучению причин душевных и нервных болезней. В конце 1909 – начале 1910 г. совместно с Обществом психиатров и невропатологов институтские ученые провели III съезд отечественных психиатров, на котором впервые в России сформировали Комитет русского отделения Международной лиги борьбы с эпилепсией и тогда же в структуре института была основана первая в России клиника для эпилептиков, предназначенная для научной разработки проблем эпилепсии.

Для всестороннего "изучения личности с целью ее воспитания и возможного исправления" на базе Психоневрологического института последовательно организовывались: Институт по изучению мозга и психической деятельности (1918), Институт морального воспитания (1918), Воспитательно-клинический институт для нервнобольных детей (1919), Детская психиатрическая клиника в Патолого-рентгенологическом институте и др. (всего 13 заведений). Созданные В.М. Бехтеревым новые организационно-структурные формы учреждений в 1921 г. объединяются в Психоневрологическую академию, которая в 1930 г. была расформирована. В 1926 г. институт был временно трансформирован в невропсихиатрическую больницу им. В.М. Бехтерева.

На протяжении первого периода научная деятельность коллектива Психоневрологического института определялась формированием психоневрологии как нового направления в медицине. В ежегодных отчетах, составленных ученым секретарем А.В. Гервером, приведены подробные сведения об изданных научных работах всех профессоров и преподавателей.

За 20 лет работы в созданном им институте В.М. Бехтерев опубликовал 42 монографии, около 200 научных статей и был редактором 9 научных журналов. Без сомнения, это наиболее плодотворный период в его научной карьере. Вспомним кратко основные достижения В.М. Бехтерева, связанные с его работой в институте.

Клиническая медицина, и прежде всего психоневрология, обязана В.М. Бехтереву тем, что им была сформулирована биопсихосоциальная модель заболеваний. Благодаря ему в неврологию и психиатрию, по образному выражению В.П. Осипова, "проникло анатомофизиологическое мышление". В.М. Бехтеревым впервые описаны 5 новых форм психических расстройств. Он был одним из первых психиатров, кто начал заниматься изучением психопатий, а использованный метод наблюдения (Лазурский А.Ф., 1918) сыграл существенную роль в становлении психопатологии.

Владимир Михайлович по праву признан основателем в России нейрохирургии как самостоятельной области медицины, так как при Психоневрологическом институте была создана первая в России кафедра хирургической невропатологии, а в 1918 г. — первый в России Нервно-хирургический институт. Его ученик Л.М. Пуссеп считается в мировой литературе пионером психохирургии.

В 1911 г. В.М. Бехтерев основал Экспериментально-клинический институт по изучению алкоголизма, в котором были заложены основы научного исследования проблемы алкоголизма и наркоманий. Он выработал метод коллективного лечения больных хроническим алкоголизмом, названный его учениками в 1965 г. "триадой Бехтерева" — внушение, гипноз и самовнушение. В 1913 г. под его редакцией вышел первый номер журнала "Вопросы алкоголизма".

В.М. Бехтеревым впервые в мире установлена роль коры головного мозга в происхождении судорожного припадка, изучен сосудистый фактор в его патогенезе и предложена "микстура Бехтерева", описана форма эпилепсии "хореическая падучая" и случай рефлекторной эпилепсии. Владимир Михайлович начал активно разрабатывать вопрос о влиянии алкоголя на возникновение и течение эпилепсии, и в возглавляемом им институте были проведены первые научно обоснованные операции по хирургическому лечению больных некоторыми формами эпилепсии (хореической падучей). Им описана "Одеревенелость позвоночника с искривлением его как особая форма заболевания", псевдомиэлиа, впервые исследован "феномен локтевого нерва" и симптом "клонуса коленной чашечки".

Наконец, создание В.М. Бехтеревым в Психоневрологического института для объективного изучения психологии (в 1907 г. впервые в стране были организованы кафедры общей и экспериментальной психологии, а в 1913 г. — первая в мире кафедра детской психологии) дает основание считать его пионером учения о человеческой личности в России и за рубежом.

## **Второй период (1932–1964 гг.)**

21 апреля 1932 г. институт был вновь воссоздан в статусе Научно-практического невропсихиатрического института им. В.М. Бехтерева. Стоящие перед ним задачи обусловились ростом в стране заболеваемости неврозами, эпилепсией, алкоголизмом, наркоманией и др. институту предлагалось изучение "клинических форм в психоневрологии" и методов их лечения, разработка организационно-методических вопросов и подготовка научно-практических кадров. Как видно из задач, требовалось изучение только биологической и социальной составляющей биопсихосоциальной триады В.М. Бехтерева. В соответствии с этим была сформирована структура института и в ней впервые появился сектор социальной психоневрологии. Во второй период сменилось четыре директора: О.С. Фридман (1932–1937), А.В. Гервер (1937–1939), В.Н. Мясищев (1939–1961), Б.А. Лебедев (1961–1964), и в 1964 г. этот пост занял М.М. Кабанов (он находился во главе института до 2002 г.).

В.Н. Мясищев сумел добиться включения медицинской психологии в число клинических дисциплин, и с 1962 г. психология в институте стала дисциплиной, объединившей многие исследования. В 1964 г. Б.А. Лебедев был командирован для работы руководителем отдела охраны психического здоровья Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), что способствовало утверждению международного статуса института.

Необходимо отметить, что на второй период пришлось Великая Отечественная война, во время которой институт выполнял функции военного госпиталя и накопил большой опыт лечения больных с нервными и психическими заболеваниями военного времени.

## **Третий период (1965–2007 гг.)**

Еще в конце 1950-х годов в связи с ростом числа церебральных инсультов в институте было организовано одно из первых в СССР отделений сосудистой патологии головного мозга под руководством В.И. Френкеля, а затем проф. Г.З. Левина. Работы сотрудников отделения нацеливались на решение научно-практических вопросов, дифференциальной диагностики мозговых инсультов, оценки эффективности различных методов их интенсивной терапии. Совместно с главным неврологом Ленздравотдела В.А. Светличным впервые в стране на базе "Скорой помощи" были созданы инсультные неврологические бригады, сотрудники которых проходили усовершенствование в отделении сосудистой патологии. Институт стал пионером в разработке научной проблемы применения математических методов в диагностике нервно-психических заболеваний.

С 1966 г. институт включился в исследования в рамках трех научных тем: реабилитационной, медико-психологической и нейропсихофармакологической.

Практически все научные подразделения были объединены изучением проблемы реабилитации. Центром разработок стало организованное в 1966 г. отделение восстановительной терапии психически больных во главе с проф. М.М. Кабановым. В отделении разработали концепцию реабилитации психически больных как сложную динамическую систему взаимосвязанных медицинских, психологических и социальных компонентов. Были сформулированы следующие принципы реабилитации: апелляции к личности, единства биологических и социальных воздействий, разносторонности усилий и воздействий при реализации реабилитационной программы, партнерства и ступенчатости прилагаемых усилий (Кабанов М.М., 1972, 1981, 1982; Воловик В.М., 1980). Закономерным развитием данного направления явилась концепция ранней и промышленной реабилитации (Воловик В.М., 1980; Круглова Л.И., 1976). Эти исследования стали приоритетными в стране.

С целью разработки последовательных этапов реабилитации в декабре 1966 г. на базе лечебно-производственного комбината создается дневной стационар на 25 мест, реорга-

низованный в 1969 г. в отделение внебольничной психиатрии, которое возглавил проф. В.М. Воловик.

В 1968 г. была разработана новая структура института, объединившая все подразделения в 4 крупных научных отдела: восстановительной терапии, биологической терапии, медицинской психологии и экспериментально-диагностический.

В 1969 г. на базе госпиталя инвалидов Великой Отечественной войны организуется отделение восстановительной терапии неврологических больных (проф. Т.Д. Демиденко).

В 1971 г. начались исследования в области подростковой психиатрии (проф. А.Е. Личко) и было учреждено первое в стране отделение подростковой психиатрии, разрабатывающее в последние годы проблему саморазрушающего поведения подростков (проф. Ю.В. Попов). В целях дальнейшего расширения работ по психопрофилактике пограничных состояний в 1974 г. было создано отделение психопрофилактики (проф. В.К. Мягер). В 1976 г. году в структуре отделения внебольничной психиатрии начал функционировать ночной стационар на 15 мест. В 1978 г. открыта проблемная лаборатория по изучению алкоголизма (проф. Б.М. Гузиков). В 1987 г. создан отдел наркологии.

В 1991 г. в институте было восстановлено издание организованного В.М. Бехтеревым журнала, который стал называться "Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева".

В 1993 г. институт становится исследовательским и учебным центром ВОЗ, а в 1993–1995 гг. на его базе создаются

два федеральных научно-методических центра: Центр по организации неврологической помощи (Приказ № 231 от 19.11.1993 г.) и Центр психотерапии и медицинской психологии (Приказ № 294 от 30.10.1995 г.).

2007 г. отмечен рядом юбилейных научных мероприятий. 1 февраля, в день 150-летия великого ученого, в Санкт-Петербургском научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева прошла Всероссийская научная конференция. Знаменательной дате были посвящены также XIV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" (16–20 апреля, Москва), Всероссийские конференции в Казани и Кирове (Вятке).

14–18 мая 2007 г. в Санкт-Петербурге состоялась юбилейная научная сессия "Психоневрология в современном мире", посвященная 100-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. В рамках сессии прошли научные конференции, симпозиумы, семинары и рабочие совещания, посвященные наиболее актуальным вопросам психоневрологии, а также 15-й конгресс Всемирной ассоциации динамической психиатрии. Юбилейная сессия проходила под эгидой Всемирной организации здравоохранения, в ее работе приняли участие свыше 700 отечественных и 300 иностранных ученых.

К юбилейным датам Монетным двором Санкт-Петербурга были изготовлены памятная медаль и знаки "100 лет Санкт-Петербургскому научно-исследовательскому психоневрологическому институту им. В.М. Бехтерева", серебряная монета "Выдающиеся деятели России – академик В.М. Бехтерев".



Памятная медаль «100 лет Санкт-Петербургскому научно-исследовательскому психоневрологическому институту им. В.М. Бехтерева»



Серебряная монета «Выдающиеся деятели России – академик В.М. Бехтерев»

# К истории кафедры душевных и нервных болезней Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии

М.М. Одинак, А.А. Михайленко, А.П. Коваленко, И.В. Литвиненко

*ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*



Коллектив кафедры душевных и нервных болезней Военно-медицинской академии

**И**зучение нервных болезней началось с первых десятилетий существования Медико-хирургической академии (МХА). Как и ранее во врачебных училищах, нервные болезни студентам преподавали интернисты (в меньшей степени хирурги). В первом многоотомном отечественном руководстве по внутренней медицине Ф.К. Удена (1816–1822), в книгах П.А. Чаруковского (1825, 1833–1840) болезням нервной системы посвящены сотни страниц. Впервые в отечественной неврологии Ф.К. Уден классифицировал болезни нервной системы в 1820 году. Преподавание нервных болезней проходило параллельно с психическими заболеваниями, и поэтому история этого вопроса неразрывно связана с историей возникновения кафедры душевных болезней.

Первой клинической базой, на которой начиналось преподавание психиатрии в МХА, и первой специализированной лечебницей в военном ведомстве было психиатрическое отделение при 2-м Военно-сухопутном госпитале. Ф.С. Текутьев (1898) в своем историческом очерке сообщает: "Нет возможности указать с точностью, когда именно образовалось отделение для умалишенных при 2-м Военно-сухопутном госпитале; без сомнения – постепенно: с увеличением поступления душевнобольных одна палата занималась ими за другой, пока весь 6-й корпус не оказался занятым исключительно умалишенными и частью мало различаемыми от них хронически нервными больными".

Идея объединения двух дисциплин вызревала постепенно. Для привлечения в психиатрию преподавательских кадров, для введения этой дисциплины в число обязательных предметов было предпринято объединение в рамках одной учебной дисциплины двух самостоятельных научных и клинических дисциплин — неврологии и психиатрии.

В новом уставе МХА, утвержденном в декабре 1835 г., появляется запись: "Профессор клиники внутренних болезней преподает также патологическую семиотику и учение о душевных болезнях", а уже в феврале 1836 г. этот предмет включен в расписание занятий. Ф.С. Текутьев (1898) так оценит это сообщение: "психиатрия в первый раз официально вводится в круг официального академического преподавания". Автор прав только в той части, которая касается начала официального преподавания психиатрии. Но в круг преподавания вводилась не психиатрия, а впервые в отечественной медицине совместное преподавание нервных и душевных болезней. Уже на следующей странице Ф.С. Текутьев пишет: "Преподавание нервных и душевных болезней". Об этом же свидетельствует и учебная программа П.Д. Шипулинского — первая в отечественной медицине программа по нервным и душевным болезням.

## Становление

Основная заслуга в организации первой в России кафедры и первой в Европе кафедральной клиники душевных болезней принадлежит Ивану Михайловичу Балинскому. 29 января 1857 г. вышел императорский Указ, предписывающий конференции МХА разработать новый устав, согласно которому с 1 сентября 1857 г. психиатрия преподавалась бы в качестве самостоятельной науки. Ее преподавание было возложено на адъюнкт-профессора И.М. Балинского, которому поручили представить к началу учебного года программу преподавания. Он ее подготовил в кратчайшие сроки. И.М. Балинский понимал, что одного теоретического преподавания психиатрии явно недостаточно, а для практического обучения необходима клиника. С этой целью он в 1858 г. разработал проект преобразования психиатрического отделения при 2-м Военно-сухопутном госпитале. 27 марта 1859 г. вышло Высочайшее повеление о переустройстве отделения и утверждение дополнительного штата на 120 коек. Торжественное открытие отделения состоялось 13 июня 1859 г., а 19 июня военный министр утвердил соответствующее положение.

28 июня того же года император утвердил положение Военного совета об открытии в академии 5 новых кафедр, в том числе кафедры "учения о нервных болезнях и болезнях, сопряженных с расстройством умственных способностей", а 18 сентября, согласно избранию конференции академии, надворный советник И.М. Балинский был назначен ординарным профессором на учрежденную вновь кафедру.

Таким образом, 1860 г. стал годом создания первой в России и одной из первых в Европе кафедры душевных и нервных болезней.

В 1861 г., ввиду полной непригодности для преподавания отделения для душевнобольных, И.М. Балинский вновь поднимает вопрос о переустройстве психиатрического отделения. В результате 19 ноября 1867 г. состоялось торжественное открытие клиники душевных болезней в здании

Медико-хирургической академии. Событие это было значимо для отечественной и мировой психиатрии не только потому, что клиника душевных болезней МХА считалась одной из лучших для того времени, но и потому, что "созданная И.М. Балинским самостоятельная кафедра психиатрии с образцовой при ней клиникой и с обязательным для студентов курсом душевных болезней, — это нечто новое не только у нас в России в то время, но и вообще в европейских и американских университетах, где преподавание и изучение психиатрии еще далеко не считалось обязательным" (Мержеевский И.П., 1902). Поэтому не случайно с именем И.М. Балинского, названного на 1-м съезде психиатров "отцом русской психиатрии", связан особый этап — возникновение отечественной научной психиатрии.

С 1877 г. кафедру возглавил Иван Павлович Мержеевский, который с полным основанием считается одним из основоположников отечественной неврологии. С момента вступления в должность Иван Павлович подготовил учебную программу, четко разведенную на два раздела — "по нервным болезням" и "по душевным болезням". По его настоянию в 1881 г. создается первое неврологическое отделение в клинике душевных больных. В 1883 г. он основал один из первых отечественных научных журналов — "Вестник клинической и судебной психиатрии и неврологии". Ему также принадлежит основная заслуга в строительстве и организации лучшей в Европе (по всеобщему признанию современников) клиники душевных и нервных болезней, часть помещений которой и сегодня занимает кафедра психиатрии. Закладка новой клиники была совершена 24 мая 1887 г., а уже 24 июня 1892 г. состоялось ее торжественное освящение. В основу новой клиники положен павильонный принцип, план и внутреннее устройство помещений были тщательно продуманы. Ни до, ни после крупных психиатрических учреждений с подобным уровнем комфорта для душевнобольных в России не строилось.

Наиболее благоприятным для научной деятельности кафедры стал период конца XIX — начала XX века. В это время она была ведущим в стране научно-исследовательским учреждением, комплексно изучавшим нервную деятельность, а также основной учебной, научной и клинической базой не только Военно-медицинской академии (ВМА), но и Психоневрологического и Женского медицинского институтов. В этот период кафедрой руководил академик В.М. Бехтерев. По его инициативе была построена и 19 ноября 1897 г. торжественно открыта новая, оборудованная по последнему слову техники, клиника нервных болезней. Так, рентгенологические исследования больных начали проводиться менее чем через месяц после получения В.К. Рентгеном в январе 1896 г. снимков тканей человека. Кроме того, при клинике нервных болезней сразу открывается специально устроенная операционная, которая де-факто является первым в Европе нейрохирургическим отделением. Научная деятельность сотрудников кафедр отражалась в периодических научных изданиях: "Обозрение психиатрии, неврологии, экспериментальной психологии и гипнотизма", "Отчеты научных собраний врачей С.-Петербургской клиники душевных и нервных болезней", "Труды клиники душевных и нервных болезней", "Вопросы алкоголизма" и др. Одновременно с кафедрой В.М. Бехтерева руководил целым рядом учреждений. Он основал более полутора десятков институтов, кафедр и клиник, воспитал более 90 ученых, которые стали профессорами и составили национальную научную психоневрологическую школу.

XX век – век специализации, и хотя единого взгляда на раздельное преподавание не существовало, в Европе и в России уже шло разделение и формирование самостоятельных кафедр: отдельно нервных болезней и отдельно психиатрии – в Вене (1864), Париже (1882), Казани (1887).

После увольнения В.М. Бехтерева кафедра и клиника 17 ноября 1913 г. были разделены на две кафедры и клиники – психиатрии и нервных болезней.

### С 1913 года по наше время

15 декабря 1914 г. в должности профессора ВМА, заведующего кафедрой нервных болезней был утвержден Михаил Николаевич Жуковский. Заведование длилось недолго. В расцвете творческих сил 16 января 1916 г., 48 лет от роду, он скончался. Научное наследие М.Н. Жуковского включает в себя работы по боковому амиотрофическому склерозу, изучению психотропного действия углекислого лития, труды, касающиеся изучения анатомии и физиологии лобных долей, открытие нового стопного патологического рефлекса и др.

22 января 1917 г. экстраординарным профессором кафедры нервных болезней ВМА приказом по военному ведомству был назначен Михаил Иванович Аствацатуров. Его заведование совпало с трудным для страны временем (Февральская и Октябрьская революции, Первая мировая и гражданская войны); тем не менее, ему удалось обеспечить подготовку военных врачей и становление отечественной военной неврологии. М.И. Аствацатуровым была проведена обширная работа по составлению учебников и руководств для студентов и врачей. Его "Учебник нервных болезней" (1925) пользовался большой популярностью и выдержал 8 изданий.

Глубокая общебиологическая, нейрофизиологическая и медицинская подготовка в значительной мере определила круг научных интересов М.И. Аствацатурова и позволила создать оригинальное направление в клинической неврологии, основанное на биогенетическом анализе симптомов и синдромов, а также подготовить блестящую школу неврологов, многие из которых позже возглавят кафедры медицинских вузов: А.В. Триумфов, И.Я. Раздольский, С.И. Карчикян, Г.Д. Аронович, Б.А. Фаворский, В.А. Горовой-Шалтан, С.В. Гольман, Д.Т. Куимов, Д.И. Панченко.

К сожалению, 26 марта 1936 года, на 59-м году жизни, заслуженный деятель науки, дивизионный врач М.И. Аства-



Здание клиники нервных болезней Медико-хирургической академии, построенное под руководством В.М. Бехтерева в 1897 году

цатуров скончался, а уже 5 апреля 1936 г. приказом Наркома обороны (№ 52) клинике нервных болезней ВМА было присвоено его имя.

После смерти Михаила Ивановича кафедру возглавил его многолетний коллега и товарищ, ученик В.М. Бехтерева Борис Семенович Дойников. Различные аспекты патологии периферической нервной системы на долгие годы определяют круг научных интересов его самого и учеников. По инициативе Б.С. Дойникова восстановлено нейрохирургическое отделение (руководитель – А.С. Вишневский). Сотрудниками кафедры были С.И. Карчикян, Д.И. Панченко, С.В. Гольман, В.А. Ершов, Г.Я. Либерзон, В.В. Семенова-Тяншаньская, В.А. Баронов и др.

В период советско-финской и Великой Отечественной войн врачи клиники, которая была оборудована под бомбоубежище, активно участвовали в оказании помощи пострадавшим и раненым. 9 сентября 1941 года во время бомбардировки бомба массой в 500 кг попала в здание клиники, Б.С. Дойников был контужен. Вскоре ВМА эвакуировалась в Самарканд. После реэвакуации в 1944 году коллектив кафедры и клиники принял срочное восстановление здания, возобновилась учебная и научная работа, сотрудники включились в работу по обобщению опыта советской медицины в войне 1941–1945 гг. В 1945 году Б.С. Дойников был избран действительным членом АМН. Борис Семенович – один из основоположников отечественной нейрогистологии и создатель оригинальной и великолепной школы отечественных нейроморфологов. К ней принадлежат Б.А. Фаворский, Ю.М. Жаботинский, В.П. Курковский, В.В. Семенова-Тяншаньская, А.В. Триумфов, С.И. Карчикян, Х.Г. Ходос, А.Я. Вишневский, Д.И. Панченко, С.В. Гольман, Г.А. Акимов, А.Н. Шаповал и многие другие. К осени 1947 года состояние здоровья Б.С. Дойникова стало ухудшаться и 25 ноября 1948 года он скончался.

Еще в период руководства кафедрой Б.С. Дойниковым многолетнему сотруднику кафедры Степану Ивановичу Карчикяну неоднократно приходилось исполнять обязанности ее начальника. Поэтому его назначение руководителем кафедры после смерти Б.С. Дойникова было вполне естественным. С.И. Карчикян – опытный клиницист-невролог, искусный диагност, тонкий психотерапевт. Исключительное внимание он уделял лечебно-консультативной работе и вопросам военно-врачебной экспертизы. При нем был подготовлен материал удачного руководства для воен-



Современное здание кафедры и клиники нервных болезней Военно-медицинской академии

ных врачей, содержащий обобщенный опыт последних войн и собственных наблюдений. В учебнике наряду со всеми обязательными по программе главами широко представлены такие разделы, как травмы головного и спинного мозга, травмы нервных стволов, токсические поражения нервной системы, лучевая болезнь, санаторно-курортная помощь в Вооруженных силах. Руководство содержит оригинальные классификации закрытых травм мозга и неврозов. С.И. Карчикян, следуя традициям М.И. Аствацатурова и Б.С. Дойникова, всячески стремился к сохранению на кафедре работоспособного коллектива. Под его руководством защищено 4 докторских и 12 кандидатских диссертаций, опубликовано свыше 200 научных работ.

При нем сотрудниками кафедры (В.В. Семеновой-Тяншаньской, В.А. Бароновым, А.Н. Шаповалом, Г.А. Акимовым, Р.З. Зайцевым, А.К. Поповым, А.М. Коровиным и др., а после объединения с Военно-морской медицинской академией – А.Г. Пановым, А.И. Шваревым, А.П. Зинченко и др.) изучались новые средства массового поражения и их действие на нервную систему, профпатология в различных родах войск, закрытые травмы головного и спинного мозга, токсические и радиационные поражения, нейроинфекции и сосудистые заболевания головного мозга. С.И. Карчикян творчески продолжил и обогатил биогенетический анализ неврологических симптомов, основоположником которого в стране был его учитель.

В период его руководства кафедрой произошло знаменательное событие в истории кафедры и ВМА, которое сыграет важную роль в их дальнейшей судьбе, – объединение с Военно-морской медицинской академией (ВММА) и ее кафедрой нервных болезней. В 1956 г. было принято решение о расформировании ВММА, существовавшей с 1940 г., а при ВМА образован военно-морской факультет. Бессменным руководителем кафедры нервных болезней ВММА практически все годы существования академии был А.В. Триумфов, автор известнейшего учебника по топоческой диагностике. Это великолепная кафедра, бывшая одной из ведущих в стране, с прекрасной научной школой. Сотрудниками и учениками А.В. Триумфова были А.Г. Панов, Д.К. Богородинский, А.И. Шварев, В.С. Лобзин, А.П. Зинченко, М.П. Елинский и др. В клинике организовали нейрохирургическое отделение (с 1945 г. – самостоятельная клиника с курсом нейрохирургии под руководством В.С. Галкина), заложившее основу для создания кафедры нейрохирургии ВМА.

После С.И. Карчикяна кафедру с 1962 по 1973 г. возглавлял выдающийся отечественный невролог, первооткрыватель клещевого энцефалита Александр Гаврилович Панов. Это был один из ярких и плодотворных периодов ее истории. Спектр научных исследований кафедрального коллектива включал следующие проблемы: нейроинфекции – лимфоцитарный хориоменингит, острый рассеянный энцефалит, склерозирующий лейкоэнцефалит, японский энцефалит, клещевой энцефалит, грипп (А.И. Шварев, П.И. Ремизов, А.П. Зинченко, Н.И. Команденко, Б.А. Осетров); демиелинизирующие заболевания (А.П. Зинченко, Р.К. Шамрей); сосудистые заболевания головного и спинного мозга (Г.А. Акимов, А.М. Львовский); травмы головного мозга (В.А. Баронов, В.И. Штабцов); нейрорадиологию (Д.А. Улитовский, В.С. Лобзин) и нейроинтоксикации (В.А. Баронов, Б.А. Осетров, П.Г. Циновой); декомпрессионную болезнь (М.П. Елинский) и гипокинегию

(В.С. Лобзин, А.А. Михайленко); травмы нервных стволов (Р.З. Зайцев) и невропатию лицевого нерва (А.К. Попов, Я.М. Сычев); нервно-мышечные заболевания (В.С. Лобзин, А.П. Зинченко); неврологию СВЧ-воздействия (Н.В. Тягин) и ночной энурез (Б.И. Ласков); церебральную венозную дисциркуляцию (М.Я. Бердичевский) и аутогенную тренировку (В.С. Лобзин); пароксизмальные расстройства сознания; радиационные поражения и экстремальные воздействия. Итог напряженного и плодотворного труда – диссертационные (около 50 диссертаций) и монографические работы, руководство "Военная невропатология" и др.

А.Г. Панов, несомненно, был выдающимся клиницистом. Организованные им регулярные городские клинические разборы пользовались большой популярностью и регулярно проводятся до сих пор. Возглавляя на протяжении многих лет научное общество неврологов города, А.Г. Панов благодаря оригинальному нестандартному видению неврологических проблем сумел сделать заседания общества глубокими и содержательными, интересными и полезными, чрезвычайно популярными.

В 1973 году кафедру принял ученик Б.С. Дойникова и С.И. Карчикяна – Геннадий Александрович Акимов.

Г.А. Акимову принадлежит во многом справедливая фраза о том, что кафедра нервных болезней ВМА – это целый научно-исследовательский институт. Здесь царил творческая атмосфера и продолжали плодотворно развиваться многие актуальные направления неврологии. Основное направление в деятельности кафедры в этот период – начало детального изучения цереброваскулярных заболеваний. Г.А. Акимов придавал особое значение начальным проявлениям нарушения мозгового кровообращения, что в дальнейшем послужило основой создания концепции первичной профилактики мозгового инсульта. По его инициативе на курсах усовершенствования неврологов были внедрены циклы по рефлексотерапии (В.И. Шапкин, М.М. Одинак) и нейрофункциональной диагностике (О.А. Стыкан, Г.Ф. Семин). В это время на кафедре защищено 14 докторских и 44 кандидатских диссертации, изданы учебники ("Нервные болезни", "Топическая диагностика заболеваний и травм нервной системы"), курсы лекций, ряд монографий, актуальных и на сегодняшний день (в частности, посвященных преходящим нарушениям мозгового кровообращения, пароксизмальным расстройствам сознания, общему охлаждению организма), подготовлено фундаментальное руководство "Дифференциальная диагностика нервных болезней". В 1985 году Г.А. Акимов был избран членом-корреспондентом АМН СССР.

После ухода Г.А. Акимова в отставку с 1989 по 1994 год кафедру возглавлял Анатолий Андреевич Михайленко. В этот достаточно сложный период жизни России кафедра сохранила свой авторитет и продолжила интенсивно и плодотворно работать. Производилось техническое переоснащение, здесь впервые среди аналогичных учреждений города появились аппараты УЗДГ, магнитной стимуляции и ЭНМГ. Было продолжено обобщение опыта оказания специализированной медицинской помощи военнослужащим в ходе боевых действий в Афганистане (М.М. Одинак, В.И. Головкин, С.А. Живолупов, С.В. Лобзин и др.). Организованы новые учебные циклы – мануальной терапии, терапевтической сексопатологии. Впервые в стране были

подготовлены и изданы учебные пособия по ультразвуковой доплерографии и нейроСПИДу, пособия по клещевому энцефалиту. Продолжалось активное изучение проблемы цереброваскулярных заболеваний, рассеянного склероза, черепно-мозговой травмы, заболеваний вегетативной нервной системы, клещевого энцефалита и боррелиоза, сосудистых и травматических миелопатий, неврологических аспектов хламидийной инфекции.

С 1994 г. по настоящий день кафедрой руководит член-корреспондент РАМН, профессор Мирослав Михайлович Одинак. Под его руководством предприняты серьезные организационно-штатные преобразования: увеличилась конечная емкость, существенно расширился штат профессорско-преподавательского и врачебного персонала. Открыты отделения реанимации и интенсивной терапии и дневного стационара. Модернизировано отделение функциональной диагностики. Под эгидой кафедры готовится и регулярно издается большое количество пособий, монографий, методических материалов и брошюр по актуальным вопросам неврологии, а также учебники ("Топическая диагностика заболеваний и травм нервной системы", "Частная неврология", "Военная неврология") и руководства для врачей ("Дифференциальная диагностика нервных болезней", "Клиническая диагностика в неврологии").

Здесь активно ведется педагогическая работа по подготовке врачей для Вооруженных сил РФ, организованы квалификационные циклы, интернатура и ординатура, готовящие военных и гражданских врачей по специальности "неврология", циклы рефлексотерапии, мануальной терапии, функциональной диагностики. Кафедра – единственное высшее учебное заведение в стране, где ведется систематическая и высококвалифицированная подготовка военных неврологов.

## Список литературы

1. Мержеевский И.П. Памяти И.М. Балинского. В кн.: Иван Михайлович Балинский, отец русской психиатрии. Киев, 1902: 3–16.

В последние годы она активно участвует в многочисленных международных исследованиях по апробации новых препаратов и схем лечения различных заболеваний, организуемых ведущими мировыми фармакологическими фирмами. Сегодня кафедра на самом современном уровне занимается всеми актуальными в современной неврологии проблемами. В частности, церебральной сосудистой патологии (С.В. Лобзин, Г.Ф. Семин, Ю.С. Иванов, И.А. Вознюк, С.Н. Янишевский, С.Ю. Голохвастов, Н.В. Цыган, А.М. Кузнецов, Н.В. Куц, Н.Ю. Котоя), нервно-мышечных заболеваний (П.В. Загрядский), рассеянного склероза (Г.Н. Бисага, Д.И. Скулябин, А.Е. Попов, А.А. Дешкович), эпилепсии (Д.Е. Дыскин, С.Н. Базилевич, М.Ю. Прокудин, И.М. Ефимов), болезни Паркинсона (И.В. Литвиненко, С.Ю. Киртаев), нарушений вегетативной нервной системы (С.А. Котельников, А.П. Коваленко), неврологических проявлений при наркомании (Б.С. Литвинцев), черепно-мозговой травмы и ее последствий (М.М. Одинак, А.Ю. Емельянов, Д.А. Искра, А.П. Коваленко, С.А. Сивцева), поражения периферических отделов нервной системы (С.А. Живолупов, Н.А. Рашидов, В.А. Гориславец, Д.В. Токарева, Г.О. Андреева), когнитивных нарушений (А.Ю. Емелин, А.В. Кашин, С.В. Воробьев, В.Ю. Лобзин, Е.Ю. Полухина), вопросами лечебной физкультуры (Л.Н. Анисимова, А.В. Дроздова) и т.д. Здесь проводятся уникальные нейростологические и морфологические исследования (О.Н. Гайкова, Л.С. Онищенко).

Наши сегодняшние достижения, истоки научных направлений, авторитет, знания и душевность есть результат всей истории существования кафедры и клиники нервных болезней, заслуга каждого сотрудника – от рядовой санитарки до профессора. Мы свято чтим память ушедших и продолжим их дело на благо России и с любовью к нашей кафедре.

2. Михайленко А.А. История отечественной неврологии. Петербургская неврологическая школа. СПб.: ООО "Издательство Фолиант", 2007.

# I Национальная конференция «Нейроинфекции»

**В** Москве в здании мэрии (Новый Арбат, 36) 28–29 мая 2007 года состоялась I Национальная конференция "Нейроинфекции", организованная Научным советом по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития России и его головным учреждением – Научным центром неврологии РАМН. Конференция стала первым общероссийским научно-практическим форумом, собравшим в одной аудитории специалистов, занимающихся проблемой инфекционных заболеваний центральной и периферической нервной системы. С учетом значительной распространенности нейроинфекций, их тяжести и многообразия клинических проявлений, высокой летальности при ряде острых вирусных и бактериальных поражений нервной системы (менингитах и менингоэнцефалитах), высокой частоты поражений нервной системы при таких социально значимых инфекциях, как туберкулез, сифилис, ВИЧ-инфекция и др., совместное обсуждение вопросов диагностики и подходов к профилактике и лечению этих заболеваний неврологами (включая детских неврологов), педиатрами, эпидемиологами, инфекционистами и иммунологами было чрезвычайно актуальным и полезным.

В конференции приняли участие более 400 врачей из различных регионов России. В ее рамках были представлены 10 пленарных докладов по наиболее актуальным проблемам инфекционных поражений нервной системы, сделанные ведущими специалистами Научного центра неврологии РАМН, ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, МГМСУ, НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, НИИ детских инфекций (Санкт-Петербург), МНИИ эпидемиологии и микробиологии

им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Федерального центра по надзору за инфекционными заболеваниями, ряда профильных кафедр неврологии и инфекционных болезней медицинских вузов страны. Детальное обсуждение вопросов острых и хронических нейроинфекций состоялось в процессе работы 4 симпозиумов: "Острые бактериальные и вирусные нейроинфекции", "Вакцинация и иммунокоррекция при нейроинфекциях", "Демиелинизирующие заболевания", "Восстановительное лечение и реабилитация при нейроинфекциях".

Участники форума, отмечая большую научно-практическую значимость подобного обмена опытом, посчитали целесообразным сделать такие встречи в рамках общероссийской конференции традиционными с фиксированной периодичностью (не реже 1 раза в 3–5 лет). Систематическое проведение национальных конференций по нейроинфекциям будет способствовать более четкой координации научных исследований по данной проблеме, мониторингу ситуации с нейроинфекциями в нашей стране и повышению уровня знаний практических врачей, что в конечном счете позволит улучшить качество лечебно-диагностического процесса при инфекционных заболеваниях нервной системы, повысить эффективность профилактических мероприятий и улучшить эпидемиологическую ситуацию по нейроинфекциям в Российской Федерации.

Ниже приводятся ключевые положения Постановления, принятого участниками по итогам конференции.



*Инициатива Научного центра неврологии РАМН, привлекая внимание медицинской общественности страны к проблеме инфекционной патологии нервной системы, заслуживает признания и одобрения. Конференция отмечает, что до настоящего времени имеются лишь фрагментарные данные по эпидемической ситуации с нейроинфекциями в Российской Федерации, недостаточно разработаны вопросы патоморфоза нейроинфекций в современных условиях, отсутствуют общепринятые стандарты лабораторной диагностики, нет единой концепции лечения (особенно острых нейроинфекционных поражений). Это в значительной степени связано как с недостаточностью имеющейся в учреждениях страны лабораторно-инструментальной базы (рентгеновские и магнитно-резонансные компьютерные томографы, аппаратура для молекулярно-генетического тестирования и др.), так и с сохраняющейся разобщенностью специалистов, занимающихся проблемами нейроинфекций (неврологи, инфекционисты, детские неврологи, педиатры, иммунологи). Следует отметить также недостаточную осведомленность практических врачей по ряду вопросов, связанных с современными возможностями диагностики, лечения и профилактики нейроинфекций детского и взрослого возраста.*

*В связи с вышеуказанным конференция считает целесообразным:*

- 1) Сделать национальные конференции по нейроинфекциям традиционными и проводить их с фиксированной периодичностью (не реже 1 раза в 3–5 лет).*
- 2) В целях преодоления ведомственной разобщенности рекомендовать Научному совету по неврологии и Научному совету по инфекционным болезням РАМН и Минздравсоцразвития России координировать деятельность соответствующих проблемных комиссий в области изучения инфекционных заболеваний центральной и периферической нервной системы.*
- 3) Поручить головному учреждению Научного совета по неврологии – ГУ НЦН РАМН – совместно с ведущими профильными научно-клиническими учреждениями и кафедрами страны подготовить национальное руководство по инфекционным заболеваниям нервной системы.*

# Илья Васильевич ВИКТОРОВ

**В** августе 2007 года исполнилось 75 лет со дня рождения и 45 лет научной и педагогической деятельности крупного нейробиолога, доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории экспериментальной нейробиологии Научного центра неврологии РАМН, профессора Ильи Васильевича Викторова.



После окончания в 1956 году военно-медицинского факультета Куйбышевского медицинского института и 5-летней службы врачом в рядах Советской Армии И.В. Викторов в течение последующих двух лет работал ассистентом кафедры нормальной анатомии 1-го Московского медицинского института, а затем поступил в Институт мозга АМН СССР (в настоящее время – Отдел исследований мозга Научного центра неврологии РАМН) на должность младшего научного сотрудника. Здесь под руководством выдающегося отечественного нейроморфолога Г.И. Полякова Илья Васильевич провел исследования нейронной организации верхних бугорков четверохолмия млекопитающих и человека и в 1966 году обобщил полученные данные в кандидатской диссертации.

Творческий характер И.В. Викторова, целеустремленность и инициативность позволили ему в 1970 году организовать в институте группу культуры нервной ткани, работа которой была направлена на развитие нового экспериментального направления научных исследований – изучение закономерностей дифференцировки нейронов в культурах ткани и клеток различных структур головного мозга млекопитающих. Результаты этих исследований, раскрывающие особенности морфогенеза нейронов, направленного роста аксонов и формирования синаптических межнейронных связей, имеют большое значение для углубления представлений о процессах развития и регенерации нервной системы, а также о патогенетических механизмах ряда нарушений развивающегося и зрелого мозга. Экспериментальные данные, полученные И.В. Викторовым, были представлены им в докторской диссертации, успешно защищенной в 1987 году.

Помимо фундаментальных исследований И.В. Викторовым на тканевых и клеточных культурах были выполнены работы прикладного медико-биологического характера. Им изучались нейротоксикология морфина, цито- и миелотоксичность сывороток крови больных боковым амиотрофическим склерозом, болезнью Паркинсона и лепрой, влияние факторов космического полета на развитие нейронов мозжечка.

Во вновь созданной лаборатории экспериментальной нейробиологии под руководством И.В. Викторова был осуществлен комплекс оригинальных исследований по трансплантации культивированной эмбриональной нервной ткани в мозг взрослых животных, показавший ряд преимуществ этого метода перед применявшимися ранее. Были выявлены закономерности дифференцировки центральных холинергических нейронов *in vitro* и показано стимулирующее влияние на этот

процесс фактора роста нервов. В 1991 году по инициативе и под руководством И.В. Викторова начаты экспериментальные исследования клеточных и молекулярных механизмов нейроритотоксического и ишемического повреждения нервных клеток и способов его фармакологической коррекции *in vivo* и *in vitro*. Были изучены механизмы ишемической толерантности нейронов, показаны нейропротекторные свойства блокаторов глутаматных рецепторов, антиоксидантов, ганглиозидов, иммунодепрессантов, эндогенной каннабиноидной системы мозга, роль нарушений ионного гомеостаза и функций митохондрий в механизмах ишемического повреждения и гибели нервных клеток.

Результаты этих исследований нашли свое отражение в 7 кандидатских и двух докторских диссертациях учеников Ильи Васильевича. В настоящее время он продолжает руководить работами, направленными на дальнейшее изучение механизмов ишемических нейродеструктивных процессов и поиск нейропротекторов различной природы.

И.В. Викторову присущ постоянный творческий поиск. Им предложены модификации методов гистологической обработки ткани мозга, защищенные авторским свидетельством, новые методы культивирования нервной ткани и клеток, внедренные в практику в форме методических рекомендаций и статей и широко применяемые в исследовательской работе целого ряда отечественных и зарубежных лабораторий. Им разработаны новые методики моделирования компрессионной фокальной ишемии и фокального очага повреждения коры головного мозга крыс с помощью фотоиндуцированного тромбоза, оригинальные методы роллерного культивирования ткани различных структур центральной нервной системы. На базе Государственного научного центра социальной и судебной психиатрии им. Сербского Минздрава России И.В. Викторовым созданы методы культивирования стволовых клеток различной природы с целью их трансплантации в поврежденные структуры ЦНС.

И.В. Викторовым опубликовано более 250 работ в отечественных и зарубежных периодических изданиях, написаны многие главы в коллективных монографиях, переведен на русский язык и отредактирован целый ряд фундаментальных научных трудов видных зарубежных нейробиологов. В течение многих лет И.В. Викторов проводил большую педагогическую работу, читая курсы лекций по нейроморфологии на психологическом и биологическом факультетах МГУ им. М.В. Ломоносова и в Московском педагогическом институте. Он постоянно выступает перед отечественными и зарубежными учеными с докладами о современных достижениях нейробиологической науки. Глубокие и разносторонние знания вопросов нейробиологии и смежных дисциплин, широкий научный кругозор, постоянное стремление к поиску и постановке новых исследований, многочисленные выступления на представительных форумах в нашей стране и за рубежом, разносторонние научные контакты, активное участие в жизни научной общности снискали И.В. Викторову заслуженное признание в нашей стране и международный авторитет.

Хотелось бы от всей души пожелать Ильи Васильевичу новых творческих достижений, неиссякаемой энергии, успешного осуществления задуманных планов и, конечно же, крепкого здоровья и большого личного счастья.

Доктор биологических наук  
Л.Г. ХАСПЕКОВ

# II РОССИЙСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС "ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ И ИНСУЛЬТ"

Л.А. Калашникова

*Научный центр неврологии РАМН, Москва*

С 17 по 20 сентября 2007 года в Санкт-Петербурге состоялся II Российский международный конгресс "Цереброваскулярная патология и инсульт", в котором приняли участие около 3 000 делегатов и гостей из различных регионов России, стран СНГ, Европы, Америки, Азии, Австралии, Африки.

Заседания конгресса протекали в форме пленарных заседаний, научных и тематических симпозиумов, а также в форме образовательных программ, круглых столов и постерных сессий.

В выступлениях ведущих неврологов подчеркивалась социально-экономическая актуальность проблемы цереброваскулярных заболеваний, обусловленная их распространенностью, сопряженной с высокой смертностью от инсульта и тяжелой инвалидизацией больных, перенесших инсульт. Для ее решения в России предложена программа по профилактике, диагностике и лечению больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, составной частью которой является борьба с инсультом. Важным компонентом программы служит организация первичных отделений для лечения острых нарушений мозгового кровообращения на базе многопрофильных стационаров, оснащенных круглосуточной службой нейровизуализации, ультразвуковой диагностикой и штатом сотрудников, включающим мультидисциплинарную реабилитационную бригаду. Создание подобных отделений обеспечит дифференцированное лечение инсульта, своевременное выявление сосудистой патологии, требующей хирургической и эндоваскулярной коррекции, что в конечном итоге поможет снизить смертность и инвалидизацию от инсульта. Программой предусмотрено также создание региональных высокоспециализированных сосудистых центров. Число региональных центров и первичных отделений для лечения инсульта будет определяться численностью населения региона: на 2 млн. человек предполагается создание 1 регионального сосудистого центра и 3 первичных отделений для лечения острого инсульта. Реализация программы планируется в 2008–2010 годах. Ее выполнение повысит доступность и качество оказания медицинской помощи, внедрит новые технологии лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний, что обеспечит снижение заболеваемости инсультом, смертности от него и инвалидизацию.

Большое внимание на конгрессе было уделено проблеме тромбозиса при остром ишемическом инсульте с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, опыт применения которого за рубежом показал его клинический эффект и экономическую выгоду. В настоящее время основные усилия направлены на: 1) увеличение трехчасового терапевтического окна (тем более что нейровизуализационные исследования продемонстрировали сохранность области пенумбры у некоторых больных даже спустя 24 часа); 2) повышение эффективности тромболитика за счет комбинации введения пре-

парата с воздействием низкочастотного ультразвука (усиливающего тромболитическую активность) или за счет внутриартериального введения тромболитика.

Широкое освещение в выступлениях получил вопрос нейропротекции. Хотя применение нейропротекторов первоначально казалась многообещающим, до настоящего времени сохраняется разрыв между доклиническими испытаниями и результатами использования нейропротекторов при остром инсульте в клинике. Исследования должны быть дополнены МРТ- и КТ-перфузионными исследованиями для верификации сохранения зоны пенумбры как у экспериментальных животных, так и у пациентов, с последующей корреляцией этого биологического эффекта с функциональным восстановлением.

Вопрос первичной и вторичной профилактики инсульта был предметом обсуждения во многих выступлениях. Основными направлениями первичной профилактики остаются борьба с артериальной гипертензией, курением, диабетом, гиперлипидемией. Вторичная медикаментозная профилактики зависит от механизма развития инсульта и должна учитывать состояние сосудистой стенки, гемореологические свойства крови и состояние сердца. Она включает изолированное или сочетанное применение аспирина, дипиридамола или их комбинации клопидогреля, статинов. По-прежнему одним из путей первичной и вторичной профилактики инсульта является хирургическое лечение: каротидная эндартерэктомия (в том числе и при асимптомных стенозах), стентирование, операция экстра-интракраниального шунтирования и др.

Специальные заседания были посвящены особенностям инсульта у молодых пациентов и детей, генетическим аспектам цереброваскулярных заболеваний, проблеме реабилитации после инсульта, а также новым технологиям в диагностике и лечении инсульта, таким как: МРТ, КТ, МР/КТ-ангиография, ОФЭКТ, функциональная МРТ, ультразвуковое исследование экстра-интракраниальных артерий головы, рентгеноэндоваскулярное лечение сосудистых заболеваний мозга (ангиопластика, стентирование, эндоваскулярное лечение артериальных аневризм и артерио-венозных соустьев, удаление внутримозговых гематом).

Среди хронических форм цереброваскулярных заболеваний основное внимание было уделено поражению мелких артерий, которое чаще всего служит осложнением артериальной гипертензии и проявляется различной неврологической симптоматикой, включая когнитивные нарушения.

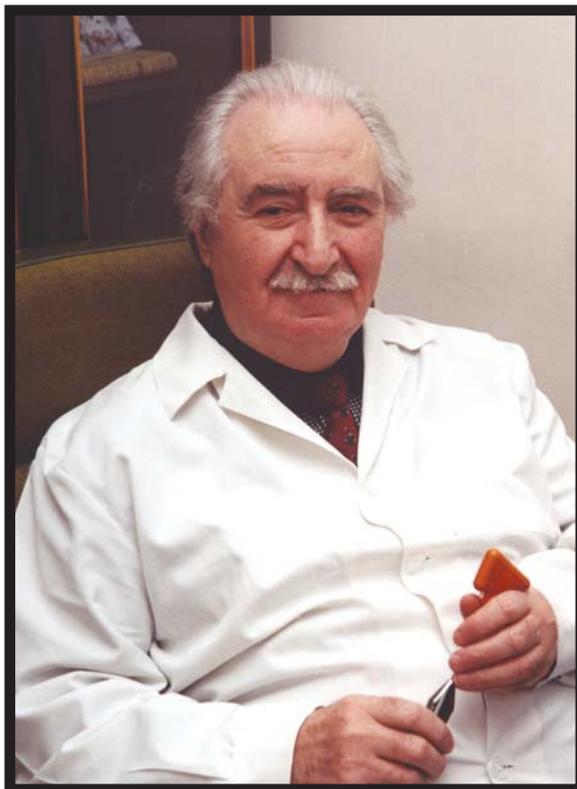
Состоявшийся конгресс явился значимым событием в жизни неврологов нашей страны. На нем была дана оценка состояния проблемы цереброваскулярных заболеваний на сегодняшний день и намечены пути ее дальнейшего решения.

# Джуаншер Николаевич ДЖИБЛАДЗЕ

**П**осле тяжелой болезни 18 сентября 2007 года скончался видный отечественный невролог, старейший сотрудник Научного центра неврологии РАМН, профессор Джуаншер (Джано) Николаевич Джибладзе.

После окончания медицинского института Д.Н. Джибладзе прошел клиническую ординатуру по неврологии при Тбилисском институте усовершенствования врачей, где в числе его учителей был П.Г. Сараджишвили. С 1954 года Д.Н. Джибладзе работал в НИИ неврологии (с 2007 года — Научный центр неврологии РАМН), пройдя путь от аспиранта до руководителя сосудистого отделения. В 1962 г. им была защищена кандидатская, а в 1985 г. — докторская диссертация («Неврологические синдромы при поражении магистральных артерий головы»). Он — автор более 200 научных работ, в том числе 2 монографий.

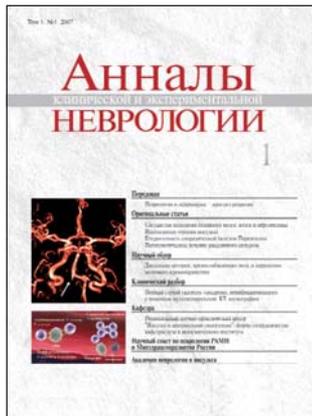
Джано Николаевич был одним из ведущих ангионеврологов страны, внесшим большой вклад в изучение различных аспектов клиники, диагностики, патогенеза и лечения сосудистых заболеваний головного мозга. Он один из основоположников учения о роли патологии магистральных артерий головы в патогенезе



ишемического инсульта, в течение многих лет плодотворно разрабатывал проблему показаний к операциям на сонных артериях. Благодаря его энтузиазму и энергии были объединены усилия ангионеврологов и ангиохирургов в этой области клинической медицины. В последние годы под руководством Д.Н. Джибладзе активно разрабатывались вопросы кардионеврологии, связанные с изучением особенностей церебральной гемодинамики при операциях с искусственным кровообращением и профилактикой нарушений мозгового кровообращения в группах риска.

Джано Николаевич был прирожденным педагогом, о котором всегда с восторгом отзывались молодые врачи и научные сотрудники, ординаторы и аспиранты. Им воспитано не одно поколение неврологов, работающих как в стенах Научного центра неврологии РАМН, так и в различных регионах России. Под его руководством подготовлено и защищено 12 кандидатских и 2 докторские диссертации.

Память о замечательном ученом и ярком человеке навсегда останется с нами.



## 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 (колонтитул) для помещения вверху страниц журнала.

**Резюме** печатается на отдельной странице, оно должно быть четким, информативным, компактным и полностью отражать основ-

ное 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 расшивку 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 «red.»).

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., Калашикова 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.

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.

**Организация, ответственная за проведение конференции, –  
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](http://www.neurology.ru)*