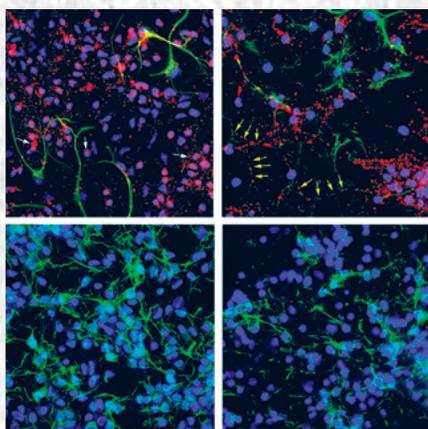


# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Том 13 №4



## Оригинальные статьи

### *Клиническая неврология*

- Беременность и роды у женщин с рассеянным склерозом
- Функциональная нейрохирургия при болезни Паркинсона
- Нейростимуляция при синдроме оперированного позвоночника
- Синдром обструктивных апноэ/гипопноэ сна у детей

### *Экспериментальная неврология*

- Инсулин-сигнальная трансдукция при болезни Альцгеймера
- Развитие нейронной сети в культуре клеток коры

## Научный обзор

- Натализумаб-ассоциированная лейкоэнцефалопатия
- mGluR1/5 и нейродегенеративные заболевания
- Терапия леветирацетамом у новорожденных

## Технологии

- MPT-методики в диагностике болезни Паркинсона

## Клинический разбор

- GNE-миопатия

## История медицины и неврологии

- История изучения краниоцервикальной дистонии



М.М. ТАНАШЯН



Н.А. СУПОНЕВА

## ПОЗДРАВЛЯЕМ!

11–15 ноября 2019 года в Москве прошла очередная сессия Российской академии наук. Во время сессии состоялись выборы новых членов академии, по итогам которых членами-корреспондентами РАН по специальности «неврология» стали заместитель главного редактора нашего журнала, заместитель директора ФГБНУ «Научный центр неврологии» по научной работе, профессор **Маринэ Мовсесовна Танащян** и член редакционной коллегии журнала, руководитель отделения нейро-реабилитации ФГБНУ «Научный центр неврологии», профессор РАН **Наталья Александровна Супонева**.

Редакция журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» от лица всей широкой читательской аудитории поздравляет М.М. Танащян и Н.А. Супоневу с этим замечательным событием, знаменующим высочайшее профессиональное признание, и желает вновь избранным членам-корреспондентам РАН новых творческих успехов.

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пирадов М.А. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Иллариошкин С.Н. — д.м.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Танашян М.М. — д.м.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гнедовская Е.В. — к.м.н., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Авакян Г.Н.** — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Александров А.В. — д.м.н., проф., *Научный центр здоровья Университета Теннесси (Мемфис, США)*

Богданов Э.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)*

Гулевская Т.С. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Гусев Е.И. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Зельман В.Л. — проф., *иностран. член РАН, Университет Южной Калифорнии (Лос-Анджелес, США)*

Кадыков А.С. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Калашникова Л.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Лукиянов С.А. — д.б.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Мухина И.В. — д.б.н., проф., *ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижегород, Россия)*

Один М.М. — д.м.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург, Россия)*

Пронин И.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

Рейлман Р. — проф., *Институт Джорджа Хантингтона (Мюнстер, Германия)*

Ружичка Э. — проф., *Карлов университет в Праге (Прага, Чехия)*

Салмина А.Б. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)*

Селихова М.В. — д.м.н., *Национальный госпиталь неврологии и нейрохирургии (Лондон, Великобритания)*

Скребицкий В.Г. — д.б.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Супонева Н.А. — д.м.н., проф., *член-корр. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Фейгин В.Л. — д.м.н., проф., *Оклендский технологический университет (Окленд, Новая Зеландия)*

Яхно Н.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)*

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бельская Г.Н. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск, Россия)*

Боголепова И.Н. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Варакин Ю.Я. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Власов П.Н. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)*

Тригорьев А.И. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБНУ «Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем» РАН (Москва, Россия)*

Иванова Г.Е. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Исмагилов М.Ф. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)*

Карабань И.Н. — д.м.н., проф., *ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (Киев, Украина)*

Кузнецова С.М. — д.м.н., проф., *член-корр. НАМН Украины, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (Киев, Украина)*

Лимборская С.А. — д.б.н., проф., *ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН (Москва, Россия)*

Лихачев С.А. — д.м.н., проф., *ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Минздрава Республики Беларусь (Минск, Беларусь)*

Лихтерман Л.Б. — д.м.н., проф., *ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)*

Лядов К.В. — д.м.н., проф., *акад. РАН, Медицинский кластер МЕДСИ (Москва, Россия)*

Манвелян О.М. — д.м.н., проф., *Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения)*

Машин В.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минздрава России (Ульяновск, Россия)*

Новикова Л.Б. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия)*

Пилипенко П.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, Россия)*

Прокопенко С.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, Россия)*

Скоромец А.А. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)*

Стаховская Л.В. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Столяров И.Д. — д.м.н., проф., *ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» РАН (Санкт-Петербург, Россия)*

Федин А.И. — д.м.н., проф., *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Хаспеков Л.Г. — д.б.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Черникова Л.А. — д.м.н., проф., *ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)*

Чехонин В.П. — д.м.н., проф., *акад. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)*

Шмырев В.И. — д.м.н., проф., *ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)*

# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

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

Том 13 № 4 2019

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

**УЧРЕДИТЕЛИ: ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» (ФГБНУ НЦН) И ЗАО «РКИ СОВЕРО ПРЕСС».**

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Генеральный директор: В.Б. Тараторкин.

Отдел развития и распространения: К.А. Бабаскина, верстка: А.А. Виноградова, редактор: М.И. Лаптева, технический редактор: С.М. Сосновская.

Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4. Тел.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: [soveropress@bk.ru](mailto:soveropress@bk.ru), [www.annaly-nevrologii.com](http://www.annaly-nevrologii.com), [www.soveropress.ru](http://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.

**Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.**

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

Инструкция для авторов размещена на сайте [www.annaly-nevrologii.com](http://www.annaly-nevrologii.com).

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

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год, тираж до 4100 экз.

Журнал включен в международную реферативную базу данных Scopus, базу данных РИНЦ, систему Science Index.

Подписка в редакции и на сайте. Подписные индексы в каталоге «Пресса России»: 11878 (на год), 29662 (на полгода).

На 1-й стр. обложки: рис. 2А, В, С, D из статьи Е.Е. Генрикс и соавт. (стр. 38).

## EDITOR-IN-CHIEF

Piradov M.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

## DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarionov S.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Tanashyan M.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

## EXECUTIVE EDITOR

Gnedovskaya E.V. – PhD (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

## EDITORIAL BOARD

[Avakyan G.N.] – Prof., D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Aleksandrov A.V. – Prof., University of Tennessee Health Science Center (Memphis, USA)

Bogdanov E.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Feigin V.L. – Prof., D. Sci. (Med.), Auckland University of Technology, School of Public Health and Psychosocial Studies (Auckland, New Zealand)

Gulevskaya T.S. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Gusev Ye.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Kadykov A.S. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalashnikova L.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Luk'yanov S.A. – Prof., Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Mukhina I.V. – Prof., D. Sci. (Biol.), Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Odinak M.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr. Memb. of the RAS, S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia)

Promin I.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

Reilmann R. – Prof., MD, George Huntington Institute, Technology Park Muenster (Muenster, Germany)

Růžička E. – Prof., MD, DSc., Charles University in Prague (Prague, Czech Republic)

Salmina A.B. – Prof., D. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Selikhova M.V. – D. Sci. (Med.), UCL Institute of Neurology (London, UK)

Skrebitskiy V.G. – Prof., D. Sci. (Biol.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Suponeva N.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr. Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Yakhno N.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Zelman V.L. – Prof., D. Sci. (Med.), For. Memb. of RAS, University of Southern California (Los Angeles, USA)

## EDITORIAL COUNCIL

Belskaya G.N. – Prof., D. Sci. (Med.), South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Bogolepova I.N. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Chekhonin V.P. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Chernikova L.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Fedin A.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Grigoryev A.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Institute of Biomedical Problems (Moscow, Russia)

Ivanova G. Ye. – Prof., D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Ismagilov M.F. – Prof., D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Karaban' I.N. – Prof., D. Sci. (Med.), D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Khaspekov L.G. – Prof., D. Sci. (Biol.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kuznetsova S.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Corr. Memb. of NAMS of Ukraine, D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Likhachev S.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk, Belarus)

Likhterman L.B. – Prof., D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Neurosurgery named after N.N. Burdenko (Moscow, Russia)

Limorskaya S.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Institute of Molecular Genetics (Moscow, Russia)

Lyadov K.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Medical Cluster MEDSI (Moscow, Russia)

Manvelyan O.M. – Prof., D. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia)

Mashin V.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Novikova V.V. – Prof., D. Sci. (Med.) Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Pilipenko P.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

Prokopenko S.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia)

Shmyrev V.I. – Prof., D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Skoromet A.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Memb. of RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Stakhovskaya L.V. – Prof., D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Stolyarov I.D. – Prof., D. Sci. (Med.), Institute of Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)

Varakin Yu.Ya. – Prof., D. Sci. (Med.), Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Vlasov P.N. – Prof., D. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

# Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ Annals of Clinical and Experimental Neurology Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii

Volume 13 No. 4 2019  
www.annaly-nevrologii.com

FOUNDERS: RESEARCH CENTER OF NEUROLOGY (RCN) AND CJSC "RKI SOVERO PRESS".

© Publisher RKI Sovero Press. Chief Executive Officer: V.B. Taratorkin.

Department of Development and Distribution: K.A. Babaskina; makeup manager: A.A. Vinogradova, editor: M.I. Lapteva, technical editor: S.M. Sosnovskaya.

4th Novopodmoskovny Pereulok, 4, Moscow, 125130, Russia. Tel.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru, [www.annaly-nevrologii.com](http://www.annaly-nevrologii.com), [www.soveroingopress.ru](http://www.soveroingopress.ru)

The journal is registered with the Russian Federal Surveillance Service for Compliance with the Legislation in Mass Media and Cultural Heritage (February 16, 2007).

Certificate of registration of the journal # FS77-27224.

**By the decision of the Presidium of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, the journal is included in the list of periodicals recommended for publication of works by applicants for academic degrees.**

All rights reserved. No part of the periodical may be stored in the computer's memory or reproduced in any way without the prior written permission of the publisher.

Instructions for authors are available at [www.annaly-nevrologii.com](http://www.annaly-nevrologii.com).

Manuscripts and illustrations are not returned. The advertiser is responsible for the content of advertising publications.

The journal is peer-reviewed and published 4 times a year, with a circulation of up to 4,100 copies.

The journal is included into international scientometric database Scopus, the database of RSCI, the Science Index.

Subscription is available at the editorial office and on the website. Subscription indices are available in the "Press of Russia" catalogue: 1 1878 (for one year), 29662 (for six months).

On the front cover: fig. 2 A, B, C, D from the article Genrikhs E.E. et al. (p. 38).

## В номере:

### Оригинальные статьи

#### Клиническая неврология

Анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом: проспективное исследование 5  
*Мурашко А.В., Муравин А.И., Попова Е.В., Рябов С.А.*  
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗГМ», Москва, Россия; ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Функциональная нейрохирургия при болезни Паркинсона в России 10  
*Томский А.А., Бриль Е.В., Гамалея А.А., Федорова Н.В., Левин О.С.*  
ФГАОУ ВО «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия; ФГБОУ ДПО «РМАНПО», Москва, Россия; ФГБУ «ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва, Россия

Опыт стимуляции спинного мозга при синдроме оперированного позвоночника 16  
*Кащеев А.А., Гуца А.О., Юсупова А.Р., Торников В.М., Арестов С.О., Вершинин А.В., Древал М.Д., Полторако Е.Н., Петросян Д.В.*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБОУ ДПО «РМАНПО», Москва, Россия

Клинические особенности и механизмы развития когнитивных нарушений при синдроме обструктивных апноэ сна у детей 23  
*Калашникова Т.П., Ястребова А.В.*  
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

#### Экспериментальная неврология

Экспрессия молекул — компонентов инсулин-опосредованной сигнальной трансдукции в клетках головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера 28  
*Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Черных А.И., Салмина А.Б.*  
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия; Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск, Россия

Динамика морфофункционального развития нейронной сети в диссоциированной культуре клеток коры головного мозга крысы 38  
*Георгиев Е.Е., Александрова О.П., Стельмашук Е.В., Новикова С.В., Воронков Д.Н., Исаев Н.К., Хаспекоев Л.Г.*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

#### Научный обзор

Натализумаб-ассоциированная прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия у пациентов с рассеянным склерозом: пути снижения риска, тактика ведения и возможности последующей иммунорегуляции 46  
*Хачанова Н.В., Бойко А.Н., Шумилина М.В., Смагина И.В., Малкова Н.А., Сиверцева С.А., Попова Е.В., Хайбуллин Т.И.*  
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта», Москва, Россия; ГБУЗ «ГКБ № 31, Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «АГМУ», Барнаул, Россия; ФГБОУ ВО «НГМУ», Новосибирск, Россия; ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия; АО «Медико-санитарная часть "Нефтяник"», Тюмень, Россия; ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗГМ», Москва, Россия; ГБУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань, Россия

Метаботропные глутаматные рецепторы первой группы (mGluR1/5) и нейродегенеративные заболевания 54  
*Солнцева Е.И., Рогозин П.Д., Скребицкий В.Г.*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Особенности терапевтического лекарственного мониторинга леветирацетама у новорожденных 65  
*Бондарева И.Б., Ивжиц М.А., Зырянов С.К., Ченкуров М.С.*  
ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия; ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗГМ», Москва, Россия

#### Технологии

Новые МРТ-методики в диагностике болезни Паркинсона: оценка нигральной дегенерации 77  
*Иллариошкин С.Н., Коновалов Р.Н., Федотова Е.Ю., Москаленко А.Н.*  
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

#### Клинический разбор

GNE-миопатия (миопатия Нонаки) 85  
*Руденская Г.Е., Чухрова А.Л., Рыжкова О.П.*  
ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова»

#### История медицины и неврологии

Исторические аспекты изучения краниоцервикальной дистонии 91  
*Хаятова З.Г., Залаялова З.А.*  
ФГБОУ ВО «КГМУ», Казань, Россия; Республиканский клинико-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан, Казань, Россия

## Table of Contents:

### Original articles

#### Clinical neurology

Analysis of pregnancy and childbirth in women with multiple sclerosis: a prospective study 5

*Murashko A.V., Muravin A.I., Popova E.V., Ryabov S.A.*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia*

Functional neurosurgery in Parkinson's disease in Russia 10

*Tomskiy A.A., Bril' E.V., Gamaley A.A., Fedorova N.V., Levin O.S.*

*N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia; Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia; Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia*

Spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome 16

*Kashcheev A.A., Gushcha A.O., Yusupova A.R., Turnikov V.M., Arestov S.O., Vershinin A.V., Dreval M.D., Poltorako E.N., Petrosyan D.V.*

*Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia*

Clinical features and mechanisms of the development of cognitive impairment in children with obstructive sleep apnoea syndrome 23

*Kalashnikova T.P., Yastrebova A.V.*

*Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia*

#### Experimental neurology

Molecular expression of insulin signal transduction components in brain cells in an experimental model of Alzheimer's disease 28

*Gorina Ya.V., Komleva Yu.K., Lopatina O.L., Chernykh A.I., Salmina A.B.*

*Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; Krasnoyarsk City Hospital No. 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia*

Changes in the morphofunctional development of the neuronal network in a dissociated cell culture of rat cerebral cortical neurons 38

*Genrikhs E.E., Aleksandrova O.P., Stelmashuk E.V., Novikova S.V., Voronkov D.N., Isaev N.K., Khaspekov L.G.*

*Research Center of Neurology, Moscow, Russia; M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

### Reviews

Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: risk reduction, management and possibilities for subsequent immunoregulation 46

*Khachanova N.V., Boyko A.N., Shumilina M.V., Smagina I.V., Malkova N.A., Sivertseva S.A., Popova E.V., Khaibullin T.I.*

*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russia; City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg, Russia; Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia; Health Unit «Neftyanik», Tyumen, Russia; City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia; Republican Clinical Neurological Center, Kazan, Russia*

Group I metabotropic glutamate receptors (mGluR1/5) and neurodegenerative diseases 54

*Soltseva E.I., Rogozin P.D., Skrebitsky V.G.*

*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in newborns 65

*Bondareva I.B., Ivzhits M.A., Zyryanov S.K., Chenkurov M.S.*

*Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia*

### Technologies

New MRI diagnostic methods in Parkinson's disease: evaluating nigral degeneration 77

*Illarioshkin S.N., Konovalov R.N., Fedotova E.Yu., Moskalenko A.N.*

*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

### Clinical analysis

GNE myopathy (Nonaka myopathy) 85

*Rudenskaya G.E., Chukhrova A.L., Ryzhkova O.P.*

*Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia*

### History of medicine and neurology

Historical aspects of studying craniocervical dystonia 91

*Khayatova Z.G., Zalyalova Z.A.*

*Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Republican Centre of Movement Disorders and Botulinum Therapy, Kazan, Russia*

# Анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом: проспективное исследование

А.В. Мурашко<sup>1</sup>, А.И. Муравин<sup>1</sup>, Е.В. Попова<sup>2,3</sup>, С.А. Рябов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

(Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

**Введение.** Планирование и течение беременности у пациенток с рассеянным склерозом (РС) влечёт множество вопросов и требует комплексного подхода неврологов и акушеров-гинекологов.

**Целью** исследования было изучение особенностей течения беременности и родов у пациенток с РС.

**Материалы и методы.** В исследование включены 204 пациентки с ремиттирующим РС умеренной активности, планирующие беременность и принимающие препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), 1-й линии до наступления беременности. У 94 пациенток (1-я группа) за период наблюдения планируемая беременность наступила, а у 110 пациенток (2-я группа) — не наступила. Контрольную группу составили 50 здоровых женщин (3-я группа) с физиологически протекающей беременностью. Оценивали вероятность развития осложнений беременности, срок и метод родоразрешения, анестезиологическое пособие, массо-ростовые показатели новорожденных, вероятность развития обострений и их тяжесть у пациенток с РС.

**Результаты и обсуждение.** В 1-й группе чаще отмечались угрозы выкидыша и преждевременных родов, что, вероятно, связано с комплексом факторов (отмена ПИТРС, применение гормональной терапии обострений в период беременности). Высокая частота кесарева сечения в 1-й группе связана с необоснованной настороженностью акушеров-гинекологов и боязнью пациенток ухудшения течения РС. Частые обострения в период беременности связаны с отменой ПИТРС до беременности и несостоятельностью физиологической иммуносупрессии в период беременности.

**Заключение.** В России нет единого протокола ведения пациенток с РС в период планирования, во время беременности и в послеродовом периоде, что вызывает определенные трудности. Появляются данные в пользу возможного применения некоторых ПИТРС в период беременности и лактации, что, безусловно, будет способствовать минимизации рисков обострений и нарастания инвалидизации.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, беременность, фертильность, роды, иммуномодулирующая терапия.

**Адрес для корреспонденции:** 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

E-mail: ani\_retake1@mail.ru. Попова Е.В.

**Для цитирования:** Мурашко А.В., Муравин А.И., Попова Е.В., Рябов С.А. Анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом: проспективное исследование. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 5–9.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.1

## Analysis of pregnancy and childbirth in women with multiple sclerosis: a prospective study

Andrey V. Murashko<sup>1</sup>, Aleksander I. Muravin<sup>1</sup>, Ekaterina V. Popova<sup>2,3</sup>, Sergey A. Ryabov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Introduction.** Family planning for patients with multiple sclerosis (MS) raises many questions and requires an integrated approach from neurologists and obstetrician-gynaecologists.

The study **aimed** to define possible features of pregnancy and childbirth in patients with MS.

**Materials and methods.** 204 patients with definite moderate MS, who were planning a pregnancy and taking First-Line Disease-Modifying Therapies (DMTs) before pregnancy. First group included 94 patients with pregnancies; the second group consisted of 110 patients, who failed to conceive within a stated period of time; in the third group there were 50 healthy women with normal pregnancies. Probability of developing pregnancy complications, time and method of delivery, anaesthetic procedures, weight, and height of newborns were assessed, while in the groups of patients with MS the risk of exacerbations and severity of the complications were evaluated.

**Results and discussion.** In the first group, there were more frequent threats of miscarriage and preterm birth, which might have taken place due to a complex of factors (cancellation of DMTs, use of hormonal therapy for exacerbations during pregnancy). The high frequency of caesarean section in the first group was associated with the unreasonable alertness of obstetrician-gynaecologists and the fear of the patients that the course of MS would worsen. Frequent exacerbations during pregnancy were associated with the abolition of DMTs before pregnancy and the failure of physiological immunosuppression during pregnancy.

**Conclusion.** In Russia, there is no single protocol for managing patients with MS during the period of family planning, pregnancy, and the postpartum period, which causes certain difficulties. There is emerging evidence that certain DMTs can be prescribed during pregnancy and lactation, which will help minimize the risks of exacerbations and disability increase.

**Keywords:** multiple sclerosis, pregnancy, fertility, delivery, immune modulation therapy.

**For correspondence:** 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova str., 1. Pirogov Russian National Research Medical University.  
E-mail: ani\_retake1@mail.ru. Popova E.V.

**For citation:** Murashko A.V., Muravin A.I., Popova E.V., Ryabov S.A. [Analysis of pregnancy and childbirth in women with multiple sclerosis: a prospective study]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 5–9. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.1

## Введение

Рассеянный склероз (РС) является хроническим демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы, при котором отмечается частая инвалидизация лиц молодого, трудоспособного возраста. Согласно современным эпидемиологическим исследованиям данным заболеванием женщины страдают в 2,5–3 раза чаще, чем мужчины [1]. Наиболее часто дебют заболевания приходится на возрастную интервал 18–45 лет, и у большинства пациенток имеются опасения в отношении возможности планирования беременности. Наиболее часто женщины, страдающие РС, опасаются инвалидизации в результате возможных обострений как в период беременности, так и после родоразрешения. Еще в конце XX в. данной категории больных активно не рекомендовали беременность [2]. Однако, учитывая появление препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), ситуация кардинальным образом изменилась.

Ретроспективные и проспективные наблюдательные исследования, а также данные регистров беременностей пациенток, получающих ПИТРС, показывают, что во время беременности течение заболевания не становится более агрессивным, а в период III триместра беременности активность РС значимо снижается, что связано с естественными иммунологическими реакциями в организме женщины в результате гормональной перестройки [3, 4]. Течение беременности сопровождается различными физиологическими изменениями в организме матери, которые позволяют материнскому организму вынашивать «генетически несовместимый» фетоплацентарный комплекс, приспособившая физиологию материнского организма к потребностям плода и обеспечивая его рождение. Как следствие, к комплексу данных адаптационных изменений в том числе относят инсулинорезистентность, «тромбофилическое» состояние во время беременности, относительную иммуносупрессию и гиперволемию. Молодые здоровые женщины в целом благополучно переносят перечисленные изменения.

Одним из важнейших адаптационных механизмов иммунотолерантности во время беременности является сдвиг Т-хелперов в сторону превалирования Т2-клеток. Поэтому не удивительно, что у женщин, имеющих иммунные заболевания, связанные с Т1-хелперами (ревматоидный артрит, тиреодит или РС), отмечается некоторое улучшение во время беременности. После родоразрешения проис-

ходит обратное изменение иммунного статуса, что может сопровождаться к 3-му месяцу после родов повышением активности заболевания [5, 6].

Изучению возможного воздействия беременности на течение РС к настоящему времени посвящено большое количество исследований, в то время как вопросам возможного влияния заболевания на течение беременности со стороны акушеров-гинекологов уделяется не достаточно внимания. В связи с этим отмечается недопонимание между неврологами и акушерами-гинекологами.

**Целью** данного проспективного исследования было изучение особенностей течения беременности и родов у женщин, страдающих РС.

## Материалы и методы

Критерием включения в исследование являлся сам факт планирования беременности у пациенток с ремиттирующим РС умеренной активности. Набор пациенток проводился с 2012 по 2014 г. В исследование были включены 204 пациентки с РС, которые наблюдались в течение 15 мес. Диагноз РС был подтвержден согласно клинко-МРТ критериям McDonald 2010 [7]. Пациентки находились на терапии инъекционными ПИТРС 1-й линии, которые отменялись по факту наступления беременности.

Пациентки с РС были разделены на 2 группы: пациентки с наступившей беременностью (1-я группа;  $n=94$ ) и пациентки, у которых за период наблюдения планируемую беременность при наличии возможностей не наступила (2-я группа;  $n=110$ ). В контрольную группу были включены здоровые женщины с физиологически протекающей беременностью (3-я группа;  $n=50$ ).

В ходе исследования оценивали вероятность развития осложнений беременности, срок и метод родоразрешения, анестезиологическое пособие (при необходимости), а также вес, рост и состояние новорожденных. У пациенток с РС также оценивали вероятность развития обострений и их тяжесть на протяжении периода наблюдения.

Для статистической обработки полученных в ходе исследования данных использовали программное обеспечение Statistica 6.0. Количественные переменные описывали с помощью среднего арифметического ( $M$ ) и стандартного

квадратического отклонения ( $\sigma$ ). Категориальные переменные представлены с помощью количества наблюдений (доли в процентах). Сравнение групп по количественным переменным проводили с помощью *t*-теста Стьюдента, по категориальным — с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Для всех статистических тестов использовался двусторонний критический уровень значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Согласно полученным данным все три группы статистически значимых различий по возрасту не имели: средний возраст в 1-й группе —  $30,7 \pm 4,6$  года, во 2-й —  $31,5 \pm 6,2$ , в 3-й —  $31,5 \pm 3,5$ . По количеству перво- и повторнородящих 1-я и 3-я группы не различались (табл. 1).

У пациенток 1-й группы статистически значимо чаще регистрировались угроза преждевременных родов и угроза выкидыша по сравнению с данными показателями среди здоровых женщин (табл. 1).

Несмотря на существующие рекомендации в отношении возможности родоразрешения женщин с РС через естественные родовые пути, в данной группе кесарево сечение применялось статистически значимо чаще в сравнении с 3-й группой, где чаще наблюдались самопроизвольные роды (табл. 1). При этом слабость родовой деятельности не являлась основной причиной для проведения в данной

группе кесарева сечения, т. к. статистических различий по данному показателю не выявлено. Также одной из вероятной причин достоверных отличий по частоте родоразрешения путем кесарева сечения может быть необоснованная настороженность акушеров-гинекологов и боязнь пациенток ухудшения течения РС в результате естественных родов, сопряженных с высокой физической и психоэмоциональной нагрузкой.

В ходе анализа было отмечено, что во всех случаях, когда было необходимо медикаментозное обезболивание родов, использовали эпидуральную анестезию без отрицательного влияния на течение РС.

Детальный анализ массо-ростовых показателей новорожденных выявил, что в 1-й группе показатель по шкале Апгар был более низкий на 1-й минуте жизни, но к 5-й минуте показатели в двух группах сравнялись (табл. 2). В 1-й группе зарегистрирован 1 случай перинатальной смертности (преждевременные роды на сроке 34 нед гестации, гибель новорожденного на 5-е сутки вследствие дыхательной недостаточности из-за тяжелого врожденного порока — гипоплазии легких), что не превышает среднепопуляционных показателей.

Проведенное сравнение течения беременности у пациенток с РС и здоровых женщин выявило значимые различия по показателям «угроза выкидыша» и «угроза преждевременных родов», что, бесспорно, наталкивает на размыш-

Таблица 1. Течение беременности и родов у женщин 1-й и 3-й групп; *n* (%)

Table 1. Pregnancy and delivery in groups 1 and 3; *n* (%)

Параметр / Parameter	1-я группа / Group 1 ( <i>n</i> =94)	3-я группа / Group 3 ( <i>n</i> =50)	<i>p</i>
Количество беременных / Number of pregnant women			
первобеременные / primigravidas	60 (63,8%)	35 (70%)	>0,05
повторнородящие / multigravidas	34 (36,2%)	15 (30%)	
Осложнение беременности / Pregnancy complication			
токсикоз беременных / gestational toxicosis	10 (10,6%)	7 (14%)	0,5928
угроза выкидыша / miscarriage risk	50 (53,2%)	15 (30%)	0,0087
угроза преждевременных родов / risk of preterm birth	25 (26,6%)	5 (10%)	0,0298
ОРВИ / acute upper respiratory tract infections ( $t \geq 38^\circ\text{C}$ )	5 (5,3%)	3 (6%)	1
Родоразрешение / Delivery			
преждевременные роды (22–37 нед беременности) / preterm birth (22–37 weeks of gestational age)	5 (5,3%)	0	0,1635
слабость родовой деятельности / uterine inertia	10 (10,6%)	2 (4%)	0,1375
самопроизвольные роды / spontaneous delivery	35 (37,2%)	45 (90%)	<0,0001
кесарево сечение / caesarean section	59 (62,8%)	5 (10%)	<0,0001
кровотечение >1000 мл / hemorrhage (>1000 ml)	3 (3,2%)	1 (2%)	1

Таблица 2. Массо-ростовые показатели новорожденных (*M* ±  $\sigma$ )

Table 2. Weight and height values of newborns (*M* ±  $\sigma$ )

Показатель / Parameter	1-я группа / Group 1 ( <i>n</i> =94)	3-я группа / Group 3 ( <i>n</i> =50)	<i>t</i>	<i>p</i>
Средняя масса новорожденных, г / Mean weight of newborns, g	2940,6±409,5	3590,3±335,2	1,23	>0,05
Средний рост новорожденных, см / Mean height of newborns, cm	46,2±4,3	50,3±1,6	0,89	>0,05
Оценка по шкале Апгар / Apgar score				
1-я минута / 1 <sup>st</sup> minute	7,5±0,23	8,1±0,13	2,27	<0,05
5-я минута / 5 <sup>nd</sup> minute	8,12±0,3	8,8±0,15	2,03	>0,05

Таблица 3. Характеристика течения РС в 1-й и 2-й группах ( $M \pm \sigma$ )

Table 3. Characteristics of MS course in groups 1 and 2 ( $M \pm \sigma$ )

Показатель / Parameter	1-я группа / Group 1 (n = 94)	2-я группа / Group 2 (n = 110)	t	p
Возраст дебюта РС, годы / Age at MS onset, years	23,4±5,0	25,5±5,9	0,27	>0,05
Длительность заболевания, годы / Disease duration, years	7,9±2,5	6,8±3,0	0,28	>0,05
Количество обострений за весь период наблюдения / Number of exacerbations within the stated period of time, %	46 (48,9%)	38 (34,5%)	1,80	0,1802
Число получивших медикаментозную терапию / Patients who received pharmacotherapy	35 (37,2%)	27 (24,5%)	2,05	0,1524
Оценка по расширенной шкале инвалидизации (EDSS) / Expanded Disability Status Scale (EDSS) score	1,5±0,4	2,5±0,3	3	<0,05

ления о возможном влиянии РС на течение беременности. Однако не стоит забывать о возможном наличии причинно-следственной связи между применяемыми до наступления беременности ПИТРС, воздействием их отмены по факту диагностирования беременности, а также возможным воздействием применяемой в период беременности гормональной пульс-терапии на повышение рисков развития данных осложнений беременности.

Пациенток с РС и врачей также интересует вопрос возможного влияния беременности на течение заболевания. В связи с этим был проведен детальный анализ активности заболевания в исследуемый интервал наблюдения, для чего сравнение проводилось между беременными и не беременными пациентками с РС (1-я и 2-я группы). Обе группы не различались по возрасту дебюта и длительности заболевания на момент включения в наблюдение (табл. 3), хотя у пациенток 2-й группы был более выраженный неврологический дефицит. За весь период исследования в 1-й группе обострения были выявлены в 48,9% случаев (44 обострения в период беременности и 2 обострения после родов в первые 3 мес). Обострением считалось появление новой симптоматики или усугубление уже имеющихся симптомов, приводящих к нарастанию неврологического дефицита по шкале EDSS на 1 балл и более, длящееся более 24 ч и при отсутствии других причин (например, инфекционных процессов). В 35 случаях данные обострения нуждались в проведении медикаментозной терапии, что достоверно не отличалось от данного показателя во 2-й группе. Для лечения обострений применялась гормональная пульс-терапия препаратом метилпреднизолоном по предварительному согласованию неврологов и акушеров-гинекологов. Отмена ПИТРС по факту наступления беременности и отсутствие медикаментозного контроля за заболеванием в период самой беременности является одним из факторов, лежащих в основе более высокой активности РС среди пациенток 1-й группы.

Данные ранее проведенных проспективных и ретроспективных исследований указывают на отсутствие статистических отличий по показателю активности заболевания между беременными и не беременными пациентками [3, 4]. В нашем исследовании полученные данные о более частых обострениях в период беременности могут указывать на то, что физиологическая иммуносупрессия во время беременности не всегда может быть сопоставима по эффективности в отношении активности заболевания с ПИТРС у беременных пациенток с РС.

## Заключение

К настоящему времени в России нет единого протокола ведения пациенток с РС в период как планирования, так и самой беременности и в послеродовом периоде. Согласно инструкциям по применению зарегистрированных на территории России лекарственных средств для патогенетической терапии РС все препараты необходимо отменять заблаговременно до наступления беременности и восстанавливать терапию после родов только при завершении лактации. Это вызывает определенные трудности при планировании беременности, особенно при высокоактивном течении заболевания, когда отмена терапии ПИТРС 2-й линии часто приводит к возвращению активности РС. Частота встречаемости высокоактивного РС, согласно международным данным, не превышает 20–25% случаев от общей популяции больных [8], и имеющиеся к настоящему времени данные наблюдательных регистров дают возможность применять некоторые ПИТРС 2-й линии, если польза превышает риски<sup>1</sup>. Значительно чаще наблюдается умеренная активность заболевания, при которой для терапии применяются ПИТРС 1-й линии. Среди препаратов данной группы есть как инъекционные, так и таблетированные формы, и не все из них можно применять до наступления беременности, что связано с возможным тератогенным эффектом<sup>2</sup>. В связи с этим единым алгоритмом является назначение пациенткам с РС умеренной активности, планирующим беременность, в основном именно инъекционных ПИТРС.

Все больше данных появляется в отношении возможности применения инъекционных ПИТРС 1-й линии в период беременности [9–11]. Например, препараты глатирамера ацетат и бета-интерферон возможно продолжать применять в период беременности, что активно обсуждается специалистами по лечению РС. В сентябре 2019 г. Комитет по применению лекарственных средств у человека при Европейском агентстве по лекарственным средствам объявил о положительном решении по вопросу возможности применения бета-интерферона при беременности и в период грудного вскармливания у женщин, страдающих РС с обострениями, при наличии медицинских показаний. Это решение является основанием для внесения соответствующих изменений в инструкцию оригинального препарата

<sup>1</sup> – Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тизабри (РУ ЛСР-008582/10) от 28.09.2018 г.

<sup>2</sup> – Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Абаджио, ЛП-002520.

бета-интерферон-1a 44 мкг для подкожного применения, что позволит продолжать эффективную терапию во время беременности и в период лактации [12].

Бесперывное применение ПИТРС до наступления беременности, в период беременности и в послеродовой период

при сохраненной лактации, безусловно, будет способствовать существенной минимизации рисков возможных обострений и препятствовать нарастанию инвалидизации.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.**

## Список литературы

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: клиническое руководство. М.: Реал Тайм, 2011. 520 с.
2. Гусев В.А., Холопов Б.К. О провоцирующем влиянии беременности, родов и послеродового периода на различные формы рассеянного склероза. *Советская медицина* 1978; (12): 31–33.
3. Попова Е.В., Кукель Т.М., Муравин А.И. и др. Ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013; 113(10): 52–56.
4. Borisow N., Friedemann P., Ohlraun S. et al. Pregnancy in multiple sclerosis: a questionnaire study. *PLoS One* 2014; 9: e99106. DOI: 10.1371/journal.pone.0099106. PMID: 24901447.
5. Coyle P.K. Multiple sclerosis in pregnancy. *Continuum (Minneapolis)* 2014; 20: 42–59. DOI: 10.1212/01.CON.0000443836.18131.c9. PMID: 24492810.
6. Buraga I., Popovici R.E. Multiple sclerosis and pregnancy: current considerations. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 513160. DOI: 10.1155/2014/513160. PMID: 24977202.
7. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302. DOI: 10.1002/ana.22366. PMID: 21387374.
8. Freedman M.S., Rush C.A. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22: 761–784. DOI: 10.1212/CON.0000000000000331. PMID: 27261681.
9. Coyle P.K. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 198–210. DOI: 10.1177/1756285616631897. PMID: 27134675.
10. Thiel S., Langer-Gould A., Rockhoff M. et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis-A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler* 2016; 22: 801–809. DOI: 10.1177/1352458516634872. PMID: 26920382.
11. Herbristrit S., Langer-Gould A., Rockhoff M. et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler* 2016; 22: 810–816. DOI: 10.1177/1352458516633366. PMID: 26754804.
12. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, European Medicines Agency. Draft agenda for the meeting on 2–5 September 2019. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-2-5-september-2019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-2-5-september-2019_en.pdf).

Поступила 04.09.2019

Принята в печать 11.10.2019

## References

1. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boyko A.N. [Multiple sclerosis: a clinical guide]. Moscow: Real Time, 2011. 520 p. (In Russ.)
13. Gusev V.A., Kholopov B.K. [About the provoking effect of pregnancy, childbirth and the postpartum period on various forms of multiple sclerosis]. *Sovetskaya meditsina* 1978; (12): 31–33. (In Russ.)
14. Popova E.V., Kukel T.M., Muravin A.I. et al. [Retrospective analysis of the course of pregnancy and childbirth in women with multiple sclerosis]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2013; 113(10): 52–56. (In Russ.)
15. Borisow N., Friedemann P., Ohlraun S. et al. Pregnancy in multiple sclerosis: a questionnaire study. *PLoS One* 2014; 9: e99106. DOI: 10.1371/journal.pone.0099106. PMID: 24901447.
16. Coyle P.K. Multiple sclerosis in pregnancy. *Continuum (Minneapolis)* 2014; 20: 42–59. DOI: 10.1212/01.CON.0000443836.18131.c9. PMID: 24492810.
17. Buraga I., Popovici R.E. Multiple sclerosis and pregnancy: current considerations. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 513160. DOI: 10.1155/2014/513160. PMID: 24977202.
18. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302. DOI: 10.1002/ana.22366. PMID: 21387374.
19. Freedman M.S., Rush C.A. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22: 761–784. DOI: 10.1212/CON.0000000000000331. PMID: 27261681.
20. Coyle P.K. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 198–210. DOI: 10.1177/1756285616631897. PMID: 27134675.
21. Thiel S., Langer-Gould A., Rockhoff M. et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis-A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler* 2016; 22: 801–809. DOI: 10.1177/1352458516634872. PMID: 26920382.
22. Herbristrit S., Langer-Gould A., Rockhoff M. et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler* 2016; 22: 810–816. DOI: 10.1177/1352458516633366. PMID: 26754804.
23. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, European Medicines Agency. Draft agenda for the meeting on 2–5 September 2019. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-2-5-september-2019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-2-5-september-2019_en.pdf).

Received 04.09.2019

Accepted 11.10.2019

**Информация об авторах:** Мурашко Андрей Владимирович — д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

Муравин Александр Ильич, лаборант, кафедра акушерства и гинекологии № 1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

Попова Екатерина Валерьевна — к.м.н., заведующая, Межкрупное отделение рассеянного склероза ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ», Москва, Россия; ассистент, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

Рябов Сергей Андреевич — клинический ординатор, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Andrey V. Murashko, D. Sci. (Med.), Prof., Department of obstetrics and gynecology No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

Aleksandr I. Muravin, laboratory assistant, Department of obstetrics and gynecology No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

Ekaterina V. Popova, PhD (Med.), Head, Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia; assistant, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

Sergey A. Ryabov, clinical postgraduate student, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

# Функциональная нейрохирургия при болезни Паркинсона в России

А.А. Томский<sup>1</sup>, Е.В. Бриль<sup>2,3</sup>, А.А. Гамалея<sup>3</sup>, Н.В. Федорова<sup>2</sup>, О.С. Левин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации —

Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Москва, Россия

*В статье представлен обзор наиболее актуальных вопросов, связанных с использованием технологий функциональной нейрохирургии в лечении пациентов с болезнью Паркинсона: исторические аспекты развития метода в мире и в нашей стране, обзор международных рекомендаций, долгосрочные эффекты нейростимуляции, вопросы рационального отбора пациентов на операцию. Приведены уточненные данные общего количества выполняемых имплантаций электродов для глубокой стимуляции мозга (deep brain stimulation) в России, а также проанализированы потребности в нейростимуляции в сравнении с международными данными.*

**Ключевые слова:** deep brain stimulation, нейростимуляция, имплантация электродов в головной мозг, болезнь Паркинсона.

**Адрес для корреспонденции:** 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23. ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.  
E-mail: e.brill@inbox.ru. Бриль Е.В.

**Для цитирования:** Томский А.А., Бриль Е.В., Гамалея А.А., Федорова Н.В., Левин О.С. Функциональная нейрохирургия при болезни Паркинсона в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 10–15.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.2

## Functional neurosurgery in Parkinson's disease in Russia

Aleksey A. Tomskiy<sup>1</sup>, Ekaterina V. Brill<sup>2,3</sup>, Anna A. Gamaleya<sup>3</sup>, Natalya V. Fedorova<sup>2</sup>, Oleg S. Levin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

*The article presents an overview of the most topical matters relating to functional neurosurgery in Parkinson's disease: the historical aspects, an overview of the international recommendations, long-term effects of neurostimulation, and the selection criteria for the surgical intervention. Summary data are provided for deep brain stimulation surgery in Russia, as well as an analysis of the need for neurostimulation compared with the international data.*

**Keywords:** deep brain stimulation, neurostimulation, electrode implantation into the brain, Parkinson's disease.

**For correspondence:** 123098, Russia, Moscow, Marshala Novikova str., 23. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center.  
E-mail: e.brill@inbox.ru. Brill E.V.

**For citation:** Tomskiy A.A., Brill E.V., Gamaleya A.A., Fedorova N.V., Levin O.S. [Functional neurosurgery in Parkinson's disease in Russia]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 10–15. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.2

Подготовка ко II конгрессу по функциональной и стереотаксической нейрохирургии (Москва, 28–29 марта 2019 г.) и последующий анализ полученной информации поставили ряд вопросов перед специалистами, которые занимаются ведением пациентов с имплантированными стимуляторами. Сколько же центров глубокой стимуляции мозга (Deep Brain Stimulation – DBS) в настоящее время в России? Сколько операций проводится в год? Сколько всего прооперировано пациентов, начиная с 2001 г.? По каким показаниям? Какова реальная потре-

ность в DBS? На эти вопросы мы попытались ответить в данной статье, проанализировав ряд доступных исследований в международной литературе.

### Исторические аспекты применения нейростимуляции

DBS применяется для лечения болезни Паркинсона (БП) уже более 30 лет. Первые положительные результаты стимуляции вентрального промежуточного ядра таламуса для лечения тремора начинаются с сообщения А. Бенабиды и его группы (Гренобль, Франция) в 1987 г.,

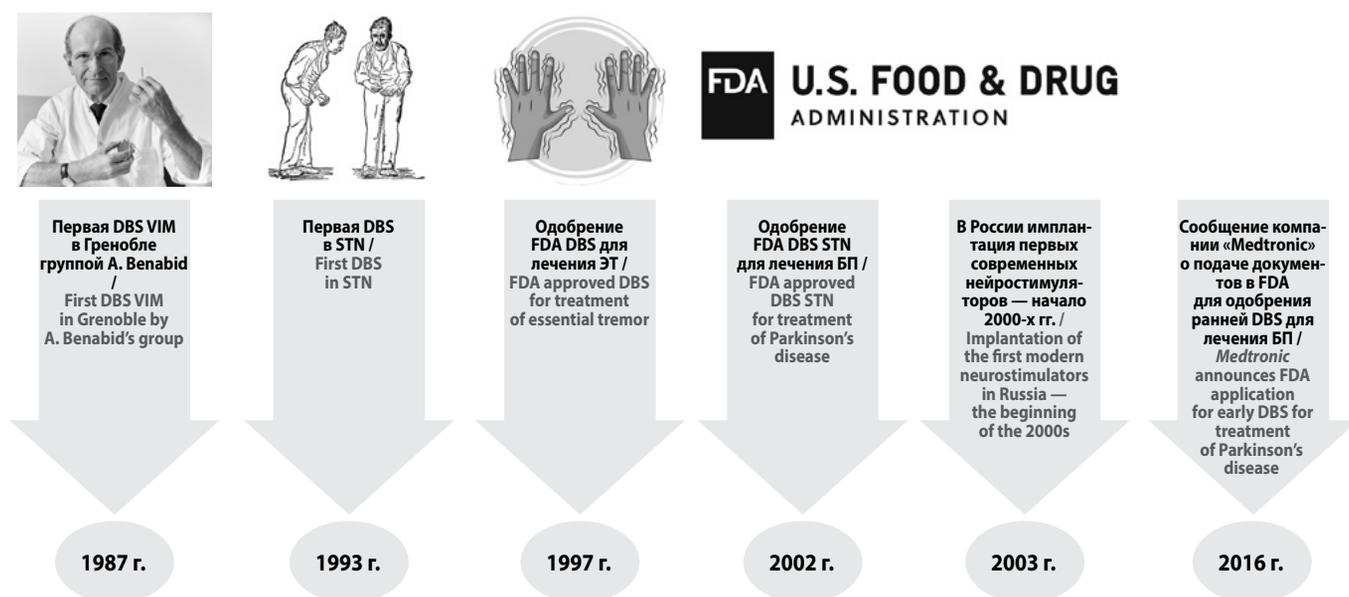


Рис. 1. Исторические аспекты DBS

Fig. 1. Historical aspects of DBS

а затем в 1993 г. положительные результаты той же группы были получены в результате стимуляции субталамического ядра для лечения БП, после чего в 2000-х гг. метод DBS был одобрен FDA для лечения эссенциального тремора (ЭТ), БП и дистонии (рис. 1) [1–4].

Начало хирургической нейромодуляции в России было положено профессором В.А. Шабаловым, который совместно с В.А. Гуторко в 1995 г. в НИИ нейрохирургии им Н.Н. Бурденко разработал и впервые имплантировал первый отечественный нейростимулятор «Нейроэлект». Нейростимулятор имел ограниченные возможности программирования и был способен проводить только одностороннюю прерывистую стимуляцию от наружного источника питания, но он был первым шагом в эпоху современной нейромодуляции.

Несомненно, говоря о хирургическом лечении БП, нельзя не вспомнить пионеров отечественной функциональной и стереотаксической нейрохирургии профессоров Э.И. Канделя и Н.П. Бехтереву, которые внесли неоценимый вклад в развитие этого направления и в формирование школ стереотаксических нейрохирургов Советского Союза.

В 2001 г. в России были зарегистрированы нейростимуляторы компании «Medtronic» (США), которые позволили использовать постоянную двустороннюю электростимуляцию. В те годы неизгладимое впечатление на неврологов производили первые положительные результаты DBS при БП, ЭТ и дистонии, которые профессор В.А. Шабалов демонстрировал на неврологических конференциях. Тогда действительно стало понятно, что DBS произвела революцию в лечении этих заболеваний.

В последующие годы в России были зарегистрированы системы для стимуляции головного мозга «St. Jude Medical» (США, 2012), «Boston Scientific» (США, 2015), а также их модификации, в том числе с возможностью использования направленной DBS. Таким образом, эра современной DBS в России началась в 2001 г.

Последующие рандомизированные клинические исследования показали эффективность DBS при БП, ЭТ и дистонии и позволили включить метод в международные рекомендации [5–8].

Тем не менее ряд вопросов до сих пор остается без ответов. Так, продолжают споры о предпочтительной мишени стимуляции (STN или GPI) при БП. В 2018 г. Конгресс неврологических хирургов опубликовал систематический обзор доказательной базы и сравнения этих двух мишеней [10]. Показано, что DBS STN и GPI одинаково эффективны по влиянию на моторные симптомы БП (UPDRS III) и качество жизни (уровень рекомендаций I). DBS STN более эффективна, чем DBS GPI, если целью лечения является снижение дозы препаратов, принимаемых пациентом (уровень рекомендаций I). В отношении дискинезий недостаточно данных, чтобы выбрать конкретную мишень. Однако если сокращение приема лекарств не предполагается и основная цель — уменьшение дискинезий, то DBS GPI является более предпочтительной (уровень рекомендаций I), также DBS GPI предпочтительна в случаях беспокойности по поводу снижения когнитивных функций в послеоперационном периоде (уровень рекомендаций I). По влиянию двух мишеней и рискам побочных эффектов не было выявлено достаточно доказательств для того, чтобы выбрать конкретную мишень [10].

Несмотря на то, что DBS при БП имеет такую долгую историю, исследования долгосрочного эффекта DBS только начинают появляться. В 2019 г. вышел обзор долгосрочных эффектов DBS, где были проанализированы результаты 15 накопленных исследований с катамнезом 5, 8, 11 и более лет [11]. Анализ включал 551 пациента из 923 прооперированных больных с БП, из которых 99 умерло в результате причин, не связанных с DBS. Остальные были потеряны в результате либо тяжелой инвалидизации и невозможности визитов в специализированные центры или смены места жительства и центров, где наблюдались, что нередко случается и в нашей практике. К сожалению, в настоящее время известны всего два долгосрочных исследования DBS GPI

с противоречивыми результатами [12, 13]. Ясно, что необходимы дальнейшие исследования отдаленных результатов стимуляции этой мишени.

В обзоре [11] был сделан вывод о том, что глубокая стимуляция мозга STN обеспечивает долговременное улучшение двигательной функции у пациентов с БП, ригидность и тремор уменьшаются на протяжении 5 лет и более и не достигают дооперационного уровня, однако DBS STN не предотвращает дальнейшее прогрессирование нейродегенеративного процесса, показатели качества жизни к 5-летнему сроку обычно падают до предоперационного уровня, что обусловлено появлением ДОФА-резистентных или устойчивых к стимуляции как моторных, так и немоторных симптомов БП, в частности, прогрессирование брадикинезии, нарушений ходьбы, равновесия и речи.

В 2013 г. были опубликованы результаты исследования EARLYSTIM, которые кардинально изменили подход к отбору пациентов с БП на DBS STN [14]. Было показано, что DBS STN эффективнее медикаментозной терапии при ранних моторных флуктуациях (средняя длительность флуктуаций — 1,7 года). В исследование был включен 251 пациент с ранними умеренными моторными осложнениями (не более 3 лет), средним возрастом 52 года и средней длительностью заболевания 7,5 лет (4 года и более). Затем вышли работы, где DBS применялась в еще более ранние сроки [15, 16].

Ряд спорных вопросов данного исследования неоднократно обсуждался как на международных конгрессах, так и на страницах международных журналов [17–20]. Ожидаемая польза от операции взвешивалась с потенциальными рисками. Риски включения пациентов с атипичным паркинсонизмом, риски хирургических осложнений, увеличение количества лет, прожитых со стимулятором, пожизненная помощь мультидисциплинарной бригады — основные вопросы, которые вызвали споры. Стало понятно, что оценка этих факторов должна быть не только на уровне группы, но также индивидуально (рис. 2).

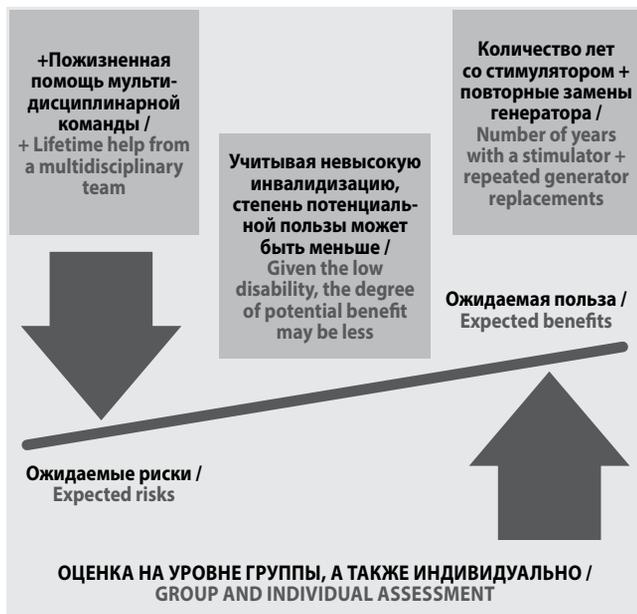


Рис. 2. Риск и польза ранней DBS при БП  
Fig. 2. Risk and benefits of early DBS in Parkinson's disease

В исследовании EARLYSTIM процент включения пациентов с атипичным паркинсонизмом был невысок и составил всего 0,8%. Однако известно, что 10–20% пациентов с мультисистемной атрофией могут иметь ассиметричное начало, дискинезии и моторные флуктуации, а 13% пациентов — длительный положительный ответ на леводопу [21, 22].

Таким образом, при интеграции такого раннего подхода DBS в рутинную практику необходимо учитывать, что количество прооперированных ошибочно пациентов с атипичным паркинсонизмом может возрасти.

Также необходимо учитывать, что исследование проводилось в высокоэкспертных центрах, где имеется большой опыт хирургических вмешательств. Давно известно, что количество осложнений зависит от опыта центра, выполняющего DBS. Что будет, если начать выполнять такие операции всем пациентам, имеющим относительные показания к операции? Не возрастет ли количество осложнений? В этом случае польза уже не будет перевешивать риски от операций.

### Потребность в DBS в России

За последние 18 лет в России были открыты новые центры, где стало возможным применение DBS (данные 2017 г.):

- ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва);
- ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России» (Москва);
- ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва);
- ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» (Тюмень);
- ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» (Новосибирск);
- ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, филиал РНХИ им А.Л. Поленова (Санкт-Петербург);
- ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» (Новосибирск);
- ФГБНУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» (Санкт-Петербург);
- Медицинский центр ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» (Владивосток);
- ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» (Казань).

С 2001 г. количество имплантированных стимуляторов в России прогрессивно увеличивается: в 2003 г. оно составило не более 20, а к 2017 г. — около 1000 устройств в год во всех центрах страны. При этом первичных систем для стимуляции головного мозга при двигательных расстройствах в 2017 г. имплантировано всего 172. Много это или мало для 150 млн населения России? Ответ очевиден.

В настоящее время в России проводится около 1000 операций, связанных с имплантацией устройств для нейромодуляции. По итогам 2017 г. был проведен анализ распределения различных видов операций по клиникам России. Были изучены результаты заполнения единого опросника хирургами, ответственными за функциональную нейрохирургию, в федеральных и региональных лечебных учреждениях. В 2017 г. 97,5% операций были профинансированы из государственного бюджета (96,2% — в рамках высокотехнологической медицинской помощи, 1,3% — в рамках клинической апробации новых методов лечения), 2,5% операций имели негосударственное финансирование.

В общей структуре проведенных операций доля DBS (при БП, дистонии и других гиперкинезах) составила лишь 17,2%; 15,5% имплантаций пришлось на замены генераторов импульсов ранее оперированным пациентам. Таким образом, в 2017 г. в клиниках России было проведено всего 146 первичных операций по имплантации систем для DBS пациентам с БП.

Мы проанализировали потребность пациентов в DBS, сравнивая ее с опубликованными данными из США, Великобритании и других стран [23–29]. Например, в Южной Корее при численности населения старше 65 лет 5,45 млн человек (общее число жителей примерно 51 млн человек) ежегодно имплантируется около 150 систем в 20 центрах, что намного меньше, чем в других странах [23]. В Швейцарии (население около 9 млн человек) в 6 центрах проводится 80 имплантаций в год [24]. На долю 16 центров Австралии (население 23 млн человек) приходится 300–350 имплантаций в год (данные 2013 г.) [25], в США 200–250 центров и 2500–3000 имплантаций [26].

В большинстве работ подсчет ведется, исходя из численности населения. Так, в США при населении 327,6 млн человек количество имплантаций DBS составляет 13 тыс. в год (неопубликованные данные президента Всемирного общества нейроимплантации, проф. R. Levy), что больше, чем в России, в 60 раз. Также известно, что с 1998 по 2007 г. выполнено 23 994 имплантаций DBS [26]. В Англии при населении 55,2 млн человек количество имплантаций составляет 400 в год, что больше, чем в России, в 8 раз [29]. Тем временем в России при населении 146,7 млн человек количество имплантаций составляет около 172 (DBS при БП — 146), а при экстраполяции данных подсчетов по количеству населения должно проводиться около 1500 имплантаций в год только при БП.

С другой стороны, при анализе литературы, посвященной отбору пациентов на DBS, показано, что примерно 4,5–22% пациентов с БП нуждаются в проведении DBS [28, 29]. Примерное количество пациентов БП в России — 210 тыс. [30]. Таким образом, в России примерно 20 тыс. пациентов с БП являются потенциальными кандидатами на DBS.

Учитывая исследование G. Deli с соавт. [31], где показано, что применение DBS позволяет 80% пациентам сохранить трудоспособность, а из группы неработающих пациентов только 5% возвращаются к работе, в наших условиях недостатка ресурсов, возможно, статус трудоспособности будет являться дополнительным фактором в пользу принятия решения о ранней DBS.

Возвращаясь к вопросу накопления опыта центрами, надо сказать, что в литературе нет единого мнения относительно минимального или оптимального количества случаев, которые должны выполняться в год в отдельном учреждении, чтобы обеспечить качество процедуры и сократить время обучения хирурга. В одном из исследований кривая обучения DBS STN для БП длилась 2 года; такие осложнения, как смещение электрода, были менее частыми после этого периода [32]. Было высказано предположение, что для получения необходимой квалификации нейрохирургу требуется минимум 200 операций DBS, а нагрузка в 20 случаев в год считается минимальной, ниже которой падает качество операций [33]. В Швейцарии в 2011 г. было официально принято решение о проведении DBS только в 4 центрах страны [34].

Таким образом, проанализировав данные литературы и имеющиеся данные по DBS в России, понятно, что в нашей стране существует ряд проблем, связанных с нейрохирургическим лечением как БП, так и других двигательных расстройств. К ним относится недостаток квот, существенную долю которых «съедают» замены генераторов импульсов, отсутствие узаконенных центров поддержки пациентов, неравномерность распределения квот, в результате чего при малом распределении квот на клинику кривая обучения нейрохирурга затягивается в результате длительного приобретения опыта. Специализация центров на определенных направлениях приводит к перекосу в сторону тех операций, которые более развиты в этом центре, а не тех, которые показаны конкретному пациенту.

Центр функциональной нейрохирургии, занимающийся определенным направлением, должен проводить все виды хирургических вмешательств в своей области: анатомические, деструктивные и DBS. Центр должен быть мультидисциплинарным, и в нем должны вести прием как неврологи, специализирующиеся на определенном направлении, так и нейропсихологи, психиатры, реабилитологи.

Однако не до конца ясно: учитывая кривую обучения, необходимо увеличивать не только количество имплантаций, но и количество центров или, наоборот, интегрировать DBS только в несколько основных центров, расположенных по стране, тем самым повышая качество оказываемой помощи и уменьшая количество осложнений. Однако такие ограничения, как необходимость частых визитов для подбора программы стимуляции, учитывая размеры нашей страны и территориальную доступность, являются факторами скорее в пользу развития региональных центров поддержки.

Тем не менее, учитывая, что в настоящее время поддержка пациентов в послеоперационном периоде не финансируется ни фондом обязательного медицинского страхования, ни компанией, производящей нейростимуляторы, программирование и наблюдение в послеоперационном периоде ложится на плечи тех, кто оперировал, а корректировка параметров стимуляции занимает длительное время, особенно при появлении направленной стимуляции. Не ясно, каким образом заинтересовывать и развивать региональные центры поддержки и интегрировать эти изменения в рутинную практику.

## Заключение

Появление DBS изменило картину БП, по сути, возник новый фенотип. Сочетание прогрессирования заболевания с хронической стимуляцией привело к появлению пациентов с БП, у которых нет тремора и ригидности, но есть речевые нарушения, застывания и нарушения ходьбы, которые в последующем становятся самостоятельным инвалидизирующими симптомами.

Несомненно, назрела необходимость разработки клинических рекомендаций по отбору и ведению пациентов с двигательными расстройствами на фоне DBS. Это позволит стандартизировать подходы, исключить ситуации, при которых выбор метода основывается исключительно на личном опыте нейрохирурга, а также даст возможность узаконить и развить региональные центры поддержки пациентов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.*

## Список литературы

1. Benabid A.L., Pollak P., Hoffmann D. et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337: 403–406. DOI: 10.1016/0140-6736(91)91175-t. PMID: 1671433.
2. Limousin P., Pollak P., Benazzouz A. et al. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345: 91–95. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)90062-4. PMID: 7815888.
3. Limousin P., Krack P., Pollak P. et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1105–1111. DOI: 10.1056/NEJM199810153391603. PMID: 9770557.
4. Suarez-Cedeno G., Suessun J., Schiess M. Review. Earlier Intervention with Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Hindawi Parkinson's Disease* 2017 DOI: 10.1155/2017/9358153. PMID: 28951797.
5. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y. et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33: 1248–1266. DOI: 10.1002/mds.27372. PMID: 29570866.
6. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 5–15. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x. PMID: 23279439.
7. Zesiewicz T.A., Elble R.J., Louis E.D. et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor. *Neurology* 2011; 77: 1752–1755. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318236f0fd. PMID: 22013182.
8. Albanese A., Asmus F., Berardelli A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia Report by an EFNS MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 433–444. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01537.x. PMID: 16722965.
9. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011; 18: 5–18. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x. PMID: 20482602.
10. Rughani A., Schwab J.M., Sidiroopoulos C. et al. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guideline on subthalamic nucleus and globus pallidus internus deep brain stimulation for the treatment of patients with Parkinson's disease: executive summary. *Neurosurgery* 2018; 82: 753–756. DOI: 10.1093/neuros/nyy037. PMID: 29538685.
11. Limousin P., Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 234–242. DOI: 10.1038/s41582-019-0145-9. PMID: 30778210.
12. Moro E., Lozano A.M., Pollak P. et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 578–586. DOI: 10.1002/mds.22735. PMID: 20213817.
13. Volkmann J., Allert N., Voges J. et al. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 55: 871–875. DOI: 10.1002/ana.20091. PMID: 15174022.
14. Schuepbach W.M., Rau J., Knudsen K. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368: 610–622. DOI: 10.1056/NEJMoa1205158. PMID: 23406026.
15. Charles D., Konrad P.E., Neimat J.S. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 731–737. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.03.019. PMID: 24768120.
16. Merola A., Romagnolo A., Bernardini A. et al. Earlier versus later subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 972–975. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.06.001. PMID: 26060146.
17. Schüpbach W.M., Rau J., Houeto J.L. et al. Myths and facts about the EARLYSTIM study. *Mov Disord* 2014; 29: 1742–1750. DOI: 10.1002/mds.26080. PMID: 25399678.
18. Charles D., Konrad P.E., Davis T.L. et al. Deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 347–348. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.10.032. PMID: 25547949.
19. Hariz M. Early surgery for Parkinson's disease? Maybe, but not just yet. *Lancet* 2013; 12: 938–939. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70191-1. PMID: 24050730.
20. Hariz M. There is no credible rationale for deep brain stimulation in very early Parkinson's disease! *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 345–346. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.10.031. PMID: 25443552.
21. Wenning G.K., Ben Shlomo Y., Magalhães M. et al. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 1994; 117: 835–845. DOI: 10.1093/brain/117.4.835. PMID: 7922469.
22. Gilman S., Low P.A., Quinn N. et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999; 163: 94–98. DOI: 10.1016/s0022-510x(98)00304-9. PMID: 10223419.
23. Lee J.I. The current status of deep brain stimulation for the treatment of Parkinson disease in the Republic of Korea. *J Mov Disord* 2015; 8: 115–121. DOI: 10.14802/jmd.15043. PMID: 26413238.
24. Christen M., Müller S. Current status and future challenges of deep brain stimulation in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13570. DOI: 10.4414/smw.2012.13570. PMID: 22481640.
25. Poortvliet P.C., Silburn P.A., Coyne T.J. et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease in Australia: current scientific and clinical status. *Intern Med J* 2015; 45: 134–139. DOI: 10.1111/imj.12656. PMID: 25650534.

## References

1. Benabid A.L., Pollak P., Hoffmann D. et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337: 403–406. DOI: 10.1016/0140-6736(91)91175-t. PMID: 1671433.
2. Limousin P., Pollak P., Benazzouz A. et al. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345: 91–95. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)90062-4. PMID: 7815888.
3. Limousin P., Krack P., Pollak P. et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1105–1111. DOI: 10.1056/NEJM199810153391603. PMID: 9770557.
4. Suarez-Cedeno G., Suessun J., Schiess M. Review. Earlier Intervention with Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Hindawi Parkinson's Disease* 2017 DOI: 10.1155/2017/9358153. PMID: 28951797.
5. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y. et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33: 1248–1266. DOI: 10.1002/mds.27372. PMID: 29570866.
6. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 5–15. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x. PMID: 23279439.
7. Zesiewicz T.A., Elble R.J., Louis E.D. et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor. *Neurology* 2011; 77: 1752–1755. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318236f0fd. PMID: 22013182.
8. Albanese A., Asmus F., Berardelli A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia Report by an EFNS MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 433–444. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01537.x. PMID: 16722965.
9. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011; 18: 5–18. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x. PMID: 20482602.
10. Rughani A., Schwab J.M., Sidiroopoulos C. et al. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guideline on subthalamic nucleus and globus pallidus internus deep brain stimulation for the treatment of patients with Parkinson's disease: executive summary. *Neurosurgery* 2018; 82: 753–756. DOI: 10.1093/neuros/nyy037. PMID: 29538685.
11. Limousin P., Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 234–242. DOI: 10.1038/s41582-019-0145-9. PMID: 30778210.
12. Moro E., Lozano A.M., Pollak P. et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 578–586. DOI: 10.1002/mds.22735. PMID: 20213817.
13. Volkmann J., Allert N., Voges J. et al. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 55: 871–875. DOI: 10.1002/ana.20091. PMID: 15174022.
14. Schuepbach W.M., Rau J., Knudsen K. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368: 610–622. DOI: 10.1056/NEJMoa1205158. PMID: 23406026.
15. Charles D., Konrad P.E., Neimat J.S. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 731–737. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.03.019. PMID: 24768120.
16. Merola A., Romagnolo A., Bernardini A. et al. Earlier versus later subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 972–975. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.06.001. PMID: 26060146.
17. Schüpbach W.M., Rau J., Houeto J.L. et al. Myths and facts about the EARLYSTIM study. *Mov Disord* 2014; 29: 1742–1750. DOI: 10.1002/mds.26080. PMID: 25399678.
18. Charles D., Konrad P.E., Davis T.L. et al. Deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 347–348. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.10.032. PMID: 25547949.
19. Hariz M. Early surgery for Parkinson's disease? Maybe, but not just yet. *Lancet* 2013; 12: 938–939. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70191-1. PMID: 24050730.
20. Hariz M. There is no credible rationale for deep brain stimulation in very early Parkinson's disease! *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 345–346. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.10.031. PMID: 25443552.
21. Wenning G.K., Ben Shlomo Y., Magalhães M. et al. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 1994; 117: 835–845. DOI: 10.1093/brain/117.4.835. PMID: 7922469.
22. Gilman S., Low P.A., Quinn N. et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999; 163: 94–98. DOI: 10.1016/s0022-510x(98)00304-9. PMID: 10223419.
23. Lee J.I. The current status of deep brain stimulation for the treatment of Parkinson disease in the Republic of Korea. *J Mov Disord* 2015; 8: 115–121. DOI: 10.14802/jmd.15043. PMID: 26413238.
24. Christen M., Müller S. Current status and future challenges of deep brain stimulation in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13570. DOI: 10.4414/smw.2012.13570. PMID: 22481640.
25. Poortvliet P.C., Silburn P.A., Coyne T.J. et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease in Australia: current scientific and clinical status. *Intern Med J* 2015; 45: 134–139. DOI: 10.1111/imj.12656. PMID: 25650534.

26. Pilitsis J.G., Burrows A., Peters M.L. et al. Changing practice patterns of deep brain stimulation in Parkinson's disease and essential tremor in the USA. *Stereotact Funct Neurosurg* 2012; 90: 25–9. DOI: 10.1159/000333834. PMID: 22190124.
27. Narendran R.C., Duarte R.V., Valyi A., Eldabe S. The need for and provision of intrathecal baclofen therapy for the management of spasticity in England: an assessment of the Hospital Episode Statistics database. *BMJ Open* 2015; 5: e007517. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007517. PMID: 26129634.
28. Morgante L., Morgante F., Moro E. et al. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 528–531. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2006.12.013. PMID: 17347021.
29. Hassan A., Wu S.S., Schmidt P. et al. What are the issues facing Parkinson's disease patients at ten years of disease and beyond? Data from the NPF-QII study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 (Suppl 3): S10–S4. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.06.014. PMID: 22776044.
30. Кривонос О.В., Амосова Н.А., Смоленцева И.Г., Левин О.С. Эпидемиология болезни Паркинсона. В кн.: С.Н. Иллариошкин, О.С. Левин (ред.) Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. М., 2017: 15–33.
31. Deli G., Balás I., Dóczi T. et al. Deep brain stimulation can preserve working status in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2015: 936865. DOI: 10.1155/2015/936865. PMID: 26295005.
32. Seijo F., Alvarez de Eulate Beramendi S., Santamarta Liébana E. et al. Surgical adverse events of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. The learning curve and the pitfalls. *Acta Neurochir (Wien)* 2014; 156: 1505–1512. DOI: 10.1007/s00701-014-2082-0. PMID: 24752724.
33. Krauss J.K., Broggi B., Reulen H.J. et al. Training chart in movement disorders surgery added competence. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151: 1505–1509. DOI: 10.1007/s00701-009-0526-8. PMID: 19841857.
34. Christen M., Ineichen C., Bittlinger M. et al. Ethical focal points in the international practice of deep brain stimulation. *AJOB Neuroscience* 2014; 5: 65–80. DOI: 10.1080/21507740.2014.939380.

Поступила 30.05.2019

Принята в печать 11.10.2019

26. Pilitsis J.G., Burrows A., Peters M.L. et al. Changing practice patterns of deep brain stimulation in Parkinson's disease and essential tremor in the USA. *Stereotact Funct Neurosurg* 2012; 90: 25–9. DOI: 10.1159/000333834. PMID: 22190124.
27. Narendran R.C., Duarte R.V., Valyi A., Eldabe S. The need for and provision of intrathecal baclofen therapy for the management of spasticity in England: an assessment of the Hospital Episode Statistics database. *BMJ Open* 2015; 5: e007517. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007517. PMID: 26129634.
28. Morgante L., Morgante F., Moro E. et al. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 528–531. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2006.12.013. PMID: 17347021.
29. Hassan A., Wu S.S., Schmidt P. et al. What are the issues facing Parkinson's disease patients at ten years of disease and beyond? Data from the NPF-QII study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 (Suppl 3): S10–S4. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.06.014. PMID: 22776044.
30. Krivonos O.V., Amosova N.A., Smolentseva I.G., Levin O.S. [The epidemiology of Parkinson's disease]. In: S.N. Illarioshkin, O.S. Levin (eds.) [Guidelines for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease]. Moscow, 2017: 15–33. (In Russ.)
31. Deli G., Balás I., Dóczi T. et al. Deep brain stimulation can preserve working status in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2015: 936865. DOI: 10.1155/2015/936865. PMID: 26295005.
32. Seijo F., Alvarez de Eulate Beramendi S., Santamarta Liébana E. et al. Surgical adverse events of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. The learning curve and the pitfalls. *Acta Neurochir (Wien)* 2014; 156: 1505–1512. DOI: 10.1007/s00701-014-2082-0. PMID: 24752724.
33. Krauss J.K., Broggi B., Reulen H.J. et al. Training chart in movement disorders surgery added competence. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151: 1505–1509. DOI: 10.1007/s00701-009-0526-8. PMID: 19841857.
34. Christen M., Ineichen C., Bittlinger M. et al. Ethical focal points in the international practice of deep brain stimulation. *AJOB Neuroscience* 2014; 5: 65–80. DOI: 10.1080/21507740.2014.939380.

Received 30.05.2019

Accepted 11.10.2019

**Информация об авторах:** Томский Алексей Алексеевич — к.м.н., рук. группы функциональной нейрохирургии ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия;  
Бриль Екатерина Витальевна — к.м.н., доц. каф. неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, главный невролог ФМБА России, рук. Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия;  
Гамалея Анна Александровна — врач-невролог группы функциональной нейрохирургии ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия;  
Федорова Наталья Владимировна — д.м.н., проф. каф. неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Россия;  
Левин Олег Семенович — д.м.н., проф., зав. каф. неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Aleksey A. Tomskiy, PhD (Med.), Head, Group of functional neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia;  
Ekaterina V. Bril', PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia; Head, Federal Neurological Center for Extrapyramidal Diseases and Mental Health, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;  
Anna A. Gamaleya, neurologist, Group of functional neurosurgery, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia;  
Natalya V. Fedorova, D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia;  
Oleg S. Levin, D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of neurology, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia.

# Опыт стимуляции спинного мозга при синдроме оперированного позвоночника

А.А. Кашеев<sup>1</sup>, А.О. Гуша<sup>1,2</sup>, А.Р. Юсупова<sup>2</sup>, В.М. Тюрников<sup>1</sup>, С.О. Арестов<sup>1</sup>, А.В. Вершинин<sup>1</sup>,  
М.Д. Древалъ<sup>1,2</sup>, Е.Н. Полторако<sup>1</sup>, Д.В. Петросян<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования», Москва, Россия

**Введение.** Одной из частых причин хронического болевого синдрома после операций по поводу патологии позвоночника является синдром оперированного позвоночника, характеризующийся появлением, сохранением или возобновлением нейропатической боли при отсутствии явных анатомических осложнений хирургического вмешательства. Одним из наиболее эффективных методов лечения синдрома оперированного позвоночника является хроническая стимуляция спинного мозга.

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность хронической стимуляции спинного мозга при синдроме оперированного позвоночника.

**Материалы и методы.** В нашем исследовании окончательная нейростимуляция была осуществлена 34 пациентам с болью нейропатического характера и неэффективностью медикаментозной терапии после тестовой стимуляции.

**Результаты.** Через 6 мес после операции средние показатели визуально-аналоговых шкал среднесуточной и максимальной оценки боли за день, а также выраженность нейропатической боли по шкале PainDetect снизились (на 54,4%, 50,7% и 57,3% соответственно), что соответствует принятым в литературе критериям эффективности метода. Большинство больных отметили значительное улучшение качества жизни и снижение потребности в медикаментозном обезболивании. Осложнения были отмечены в общей сложности у 26,4% пациентов и включали интраоперационное повреждение твердой мозговой оболочки, инфекцию в месте установки генератора, смещение электрода относительно исходного положения, потребовавшее коррекции положения. Нарастания неврологической симптоматики не было отмечено ни у одного из пациентов.

**Заключение.** Хроническая стимуляция спинного мозга является эффективным и безопасным методом лечения нейропатической боли при синдроме оперированного позвоночника.

**Ключевые слова:** синдром оперированного позвоночника, нейропатический болевой синдром, хроническая стимуляция спинного мозга, клинический эффект.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: akascheev@endospine.ru. Кашеев А.А.

**Для цитирования:** Кашеев А.А., Гуша А.О., Юсупова А.Р., Тюрников В.М., Арестов С.О., Вершинин А.В., Древалъ М.Д., Полторако Е.Н., Петросян Д.В. Опыт стимуляции спинного мозга при синдроме оперированного позвоночника. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 16–22.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.3

## Spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome

Aleksey A. Kashcheev<sup>1</sup>, Artem O. Gushcha<sup>1,2</sup>, Adilya R. Yusupova<sup>2</sup>, Vladimir M. Turnikov<sup>1</sup>, Sergey O. Arestov<sup>1</sup>,  
Andrey V. Vershinin<sup>1</sup>, Maxim D. Dreval<sup>1,2</sup>, Ekaterina N. Poltorako<sup>1</sup>, David V. Petrosyan<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia

**Introduction.** A common cause of chronic pain after back surgery is failed back surgery syndrome, characterized by the development, persistence or recurrence of neuropathic pain in the absence of clear anatomical complications from the surgery. One of the most effective treatment methods for failed back surgery syndrome is permanent spinal cord stimulation.

**Study aim.** To assess the efficacy and safety of chronic spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome.

**Materials and methods.** In our study, after a stimulation trial final neurostimulation was performed in 34 patients with neuropathic pain and lack of improvement from the pharmacological treatment.

**Results.** Six months after the operation, there was a reduction in the average scores on the visual analogue scale for the daily average and maximum pain, as well as a reduction in the severity of neuropathic pain as measured by the PainDetect scale (by 54.4% 50.7% and 57.3%, respectively), which corresponds to the method's efficacy criteria found in the literature. The majority of patients noted a significant improvement in their quality of life and a reduced need for pain relief. Complications occurred in 26.4% of patients overall, including intraoperative damage to the dura mater, infection at the generator implantation site, and electrode displacement relative to the initial position, requiring correction. None of the patients experienced worsening of the neurological symptoms.

**Keywords:** *failed spine surgery syndrome, neuropathic pain, permanent spinal cord stimulation, clinical effect.*

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: akascheev@endospine.ru. Kashcheev A.A.

**For citation:** Kashcheev A.A., Gushcha A.O., Yusupova A.R., Turnikov V.M., Arestov S.O., Vershinin A.V., Dreval M.D., Poltorako E.N., Petrosyan D.V. [Spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 16–22. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.3

## Введение

Ежегодно в мире проводится свыше 1 млн операций на позвоночнике [1, 2]. За счет внедрения минимально инвазивных, эндоскопических и перкутанных технологий значительно улучшились ранние исходы операций, снизились сроки госпитализации и число интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений.

Тем не менее высока частота отсроченных осложнений, важнейшее место среди которых занимает синдром оперированного позвоночника (СОП, постламинэктомический синдром, синдром неудачно оперированного позвоночника и пр.) [2]. Некоторую путаницу в определении понятия вносят его неоднозначные трактовки. Известны следующие их варианты: «отсутствие положительного эффекта от одной или нескольких операций на поясничном отделе позвоночника, направленных на снижение болевого синдрома в ноге и/или спине» [3], «сохранение или возобновление болевого синдрома в пояснице/конечностях/шее после оперативного вмешательства, обычно позволяющего избавиться от такого» [4, 5], «хроническая боль в спине и ноге, появившаяся или не прошедшая после операции, сделанной по корректным показаниям», «боль неясного происхождения, сохранившаяся или появившаяся после операции в той же анатомической области» [6]. Таким образом, несмотря на отсутствие единого общепринятого определения, СОП всегда характеризует хронический характер боли, наличие в анамнезе операции (операций) на позвоночнике, отсутствие явного этиологического фактора и исходно анатомически верный характер проведенного вмешательства.

Одним из наиболее современных и обнадеживающих методов лечения СОП является хроническая электростимуляция спинного мозга (ЭСМ).

## Материалы и методы

В исследование были проспективно включены пациенты, которым в нейрохирургическом отделении ФГБНУ НЦН с 2014 по 2017 г. осуществлялось хирургическое лечение СОП с применением технологии ЭСМ.

В дооперационном периоде проводилось расширенное исследование:

- неврологический осмотр (независимо неврологом и нейрохирургом);
- изучение анамнеза болезни;
- оценка болевого и депрессивного синдромов (визуально-аналоговые шкалы боли — ВАШ, шкала PainDetect, шкала депрессии Бека);
- магнитно-резонансная томография (МРТ) вовлеченной области позвоночника, компьютерная томография (КТ) и функциональная рентгенография с проведением функциональных проб;

- нейрофизиологические исследования (электронейромиография, транскраниальная магнитная стимуляция);
- тестовые рентген-ассистированные блокады;
- стандартные дооперационные анализы и исследования (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ, рентгенография грудной клетки);
- при необходимости — дополнительные методы (костная денситометрия, ультразвуковые исследования и пр.).

### Критерии включения:

- нейропатический характер боли, ежесуточный уровень боли не ниже 4 баллов по ВАШ, не ниже 19 по PainDetect;
- отсутствие показаний к анатомической ревизионной хирургии;
- отсутствие эффекта от корректной противоболевой медикаментозной терапии в течение 3–6 мес (оценивается неврологом и нейрохирургом).

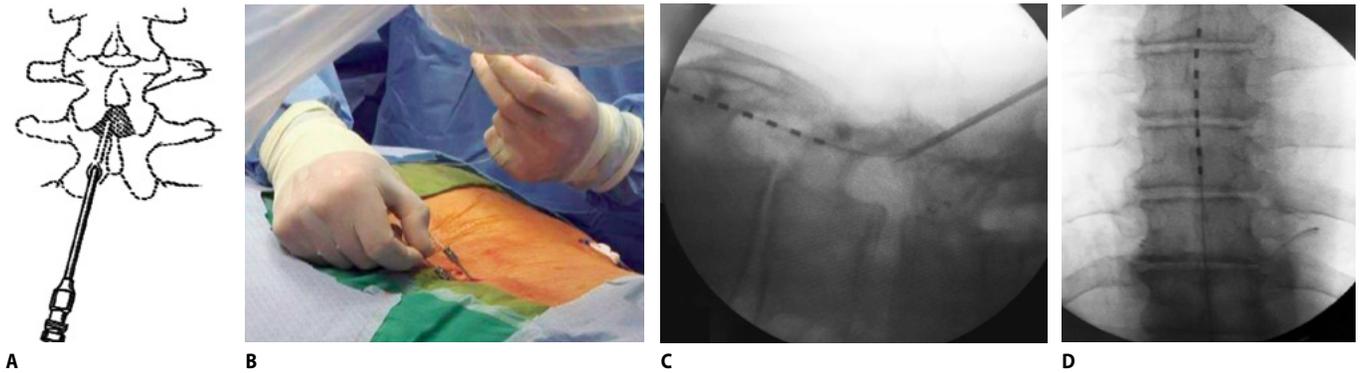
### Критерии исключения:

- выраженная связь боли с положением тела и аксиальной нагрузкой, наличие показаний к ревизионной операции, наличие стойкого эффекта от консервативного лечения;
- корешковый, проводниковый характеры болевого синдрома;
- наличие клинически значимой депрессии ( $\geq 20$  баллов по шкале Бека), суицидальные попытки в анамнезе, интеллектуальная или эмоциональная ограниченность, резко усложняющая обучение пациента пользованию пультом и снижающая комплаентность;
- тяжелые сопутствующие заболевания;
- отрицательный результат тестового периода.

Далее пациентам, соответствующим критериям включения, проводилось двухэтапное хирургическое лечение по единому алгоритму. За время проведения исследования имплантировались системы двух производителей («St. Jude» и «Medtronic»). Задачей *первого этапа* хирургического вмешательства являлось проведение тестовой стимуляции с целью оценки зоны покрытия и первичной эффективности метода.

Под местной анестезией в условиях рентгеноперационной проводилась пункция эпидурального пространства иглой Туохи на уровне L2–L3 (уровень кожного доступа — L3–L4). Положение иглы верифицировали по общепринятой методике (техника «висячей капли» и техника «потери сопротивления»), затем интраоперационной рентгенографией. Потом мандрен извлекался, и по каналу иглы под контролем рентгеноскопии последовательно вводились проводник и тестовый электрод на уровень Th7–Th12 в зависимости от локализации болевого синдрома (рис. 1). Технические аспекты введения электрода зависели от выраженности и наличия спаечного процесса.

Затем проводилось интраоперационное тестирование (стандартная частота импульса 60 Гц, ширина импульса 300 мс).



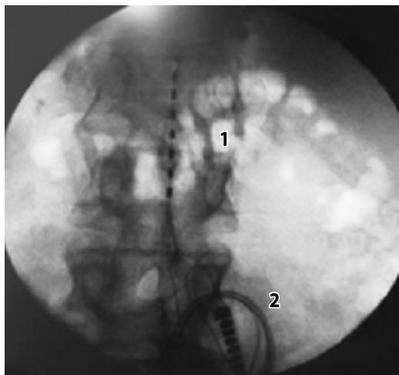
**Рис. 1. Этапы установки тестового электрода хронической противоболевой стимуляции.**  
А — техника введения иглы Туохи (угол наклона иглы при вколе не должен превышать 30°); В — введение проводника через иглу Туохи; С, D — интраоперационный контроль дорсального положения электрода на уровне Th9–Th10 позвонков (прямая и боковая проекции)

**Fig. 1. Stages of the trial electrode implantation for permanent analgesic stimulation.**  
A — Tuohy needle insertion technique (needle angle on insertion must not exceed 30°); B — guide wire insertion through the Tuohy needle; C, D — intraoperative verification of the dorsal position of the electrode at the level of T9–T10 vertebrae (AP and lateral views)

При этом пациент субъективно должен ощутить захват парестезиями зоны боли; необходимо, чтобы парестезии «полностью покрывали зону боли или спастичности» и «были приятными, безболезненными, переносимыми». При повышении частоты до 80–100 Гц объективно наблюдаются миофибрилляции в заинтересованных группах мышц (например, стопы, икроножных, задней и передней поверхностей одного или обоих бедер). В этом случае результат интраоперационного тестирования оценивался как положительный.

После этого тестовый электрод выводили удлинителем через контрапертуру в поясничной области и фиксировали двумя узловыми швами (рис. 2). Пациент активизировался сразу после операции.

В ходе *тестового периода*, который длился 1–7 сут, проводилась совместная оценка неврологического статуса с участием невролога и нейрохирурга, а также подбор параметров стимуляции. Принимая во внимание субъективный характер жалоб, значительное внимание уделялось опросу пациента, в том числе с применением стандартных дневников самочувствия.



**Рис. 2. Проведение интраоперационного тестирования.**  
1 — активная часть 8-канального электрода; 2 — коннектор удлинителя

**Fig. 2. Intraoperative testing.**  
1 — active part of the 8-channel electrode; 2 — extension connector

В результате подбора определялись окончательные параметры нейростимуляции. В качестве нижней границы (perception) амплитудных характеристик выступало значение, при котором пациент начинает ощущать стимуляцию; в качестве верхней границы (comfort) — максимальное субъективно переносимое ощущение. В период тестовой стимуляции пациент пользовался временным программатором, непосредственно подключенным к удлинителю электрода, и самостоятельно выбирал уровень стимуляции в рамках запрограммированного диапазона амплитуд.

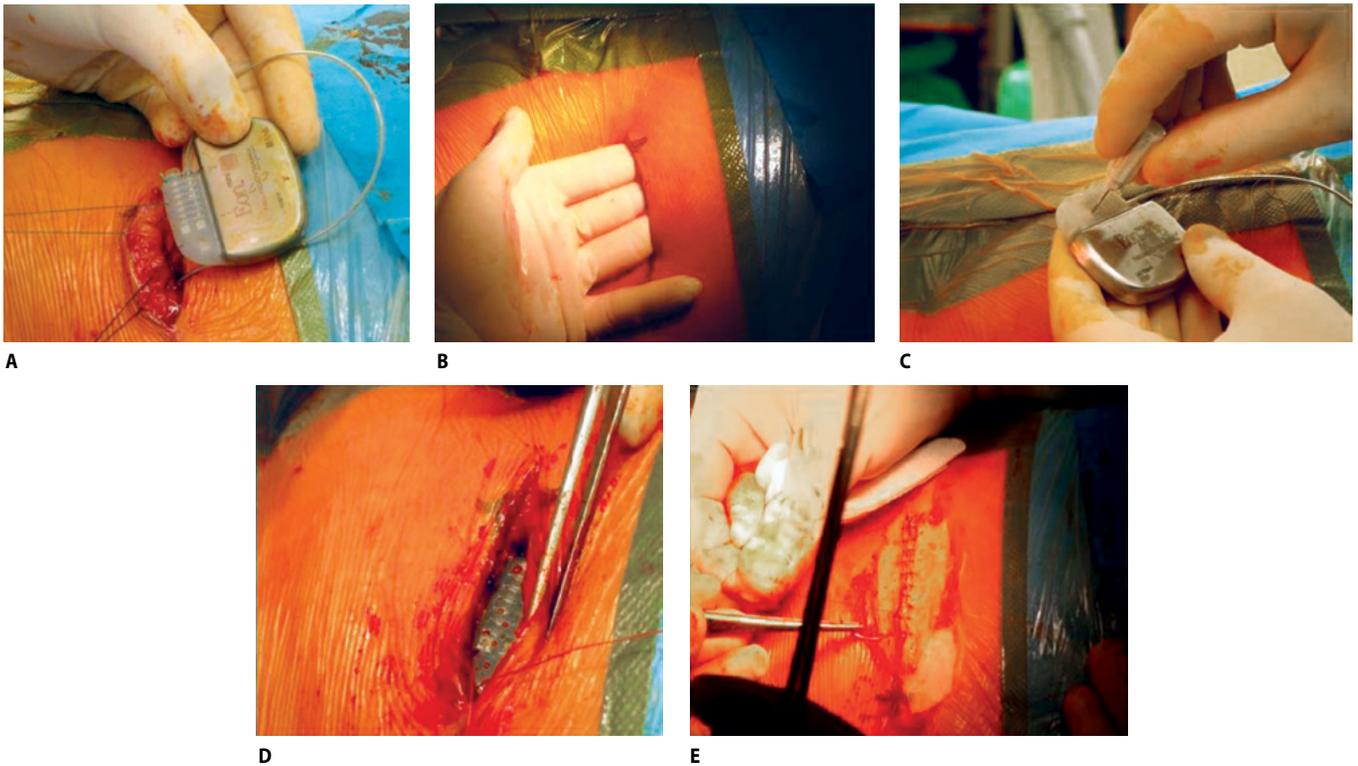
В случае эффективности тестового периода больному проводился *второй этап* хирургического лечения — имплантация постоянной системы ЭСМ.

Под местной анестезией ревизовалось место перкутанного введения электрода, а проксимальный его конец (коннектор) выводился наружу. После этого в подкожно-жировой клетчатке правой ягодичной области формировался «карман», куда имплантировался генератор системы импульсов. Генератор соединялся с электродом. После рентгенологического контроля положения дистального конца системы и обязательной пробной стимуляции раны полностью ушивались, накладывалась асептическая повязка (рис. 3). Пациент активизировался сразу после операции.

В ходе *послеоперационного периода* параметры нейростимуляции корректировали, а также создавали дополнительные программы для состояния сна и бодрствования, ходьбы и пр. Разница амплитудных характеристик объясняется вариабельностью силы импульса в зависимости от положения тела (наиболее характерной в первые 2–3 мес после операции), а также снижением потребности в противоспастическом эффекте вне активных движений больного.

Оценка результатов проводилась через 6 мес после операции по следующим параметрам:

- выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ (среднесуточная боль и максимальная боль за сутки);
- выраженность болевого синдрома по шкале PainDetect;
- учет послеоперационных осложнений.



**Рис. 3. Имплантация постоянной системы хронической спинальной стимуляции.**

A — подключение окончательного электрода к генератору импульсов Eon-C; B — размер «кармана» для генератора в подкожной клетчатке ягодичной области; C — соединение электрода с генератором; D — положение коннектора; E — послойное ушивание операционной раны

**Fig. 3. Implantation of the permanent spinal stimulation system.**

A — connecting the final electrode to the EonC impulse generator; B — size of the generator 'pocket' in the gluteal subcutaneous tissue; C — connecting the electrode to the generator; D — connector position; E — layered closure of the postoperative wound.

## Результаты

В исследование были включены в общей сложности 34 пациента, соответствовавшие критериям включения, которым были осуществлены оба этапа установки системы нейростимуляции. Пять пациентов (12,8% от исходной выборки), соответствовавших критериям включения, были исключены в связи с отрицательными результатами тестового периода.

Мужчины составили 19 (55,8%) пациентов, женщины — 15 (44,2%); возраст 29–82 года. Количество предшествовавших операций на поясничном отделе: 1 (11,7% пациентов), 2 (32,3%), 3 (26,5%), 4 (17,6%), 5 (5,9%), 6 (3,0%) и 7 (3,0%). У 20 больных (58,8%) к моменту операции имелись имплантированные системы стабилизации позвоночника.

Средний срок госпитализации пациентов, оперированных с применением нейростимуляции, включая тестовый период, составил 12,9 дня.

При динамическом наблюдении пациентов через 6 мес после операции отмечена отчетливая положительная динамика болевого синдрома по всем трем параметрам оценки (табл. 1). Большинство больных отметили значительное улучшение качества жизни и снижение потребности в медикаментозном обезболивании.

Осложнения были отмечены в общей сложности у 9 (26,4%) пациентов и включали интраоперационное повреждение твердой мозговой оболочки — у 1 (2,9%) пациента, инфекцию в месте установки генератора — у 1 (2,9%) пациента, смещение электрода относительно исходного положения,

**Таблица 1. Динамика основных параметров выраженности болевого синдрома в ходе исследования**

**Table 1. Changes in the main characteristics of the pain severity during the study**

Параметр / Parameter	До операции / Before surgery	После операции (6 мес) / After surgery (6 months)	Среднее изменение, % / Mean change, %
ВАШ / Visual Analogue Scale			
среднесуточная оценка / average daily score	6,8 (5–9)	3,1 (0–7)	54,4
максимальная оценка / maximum score	7,1 (5–9)	3,5 (0–7)	50,7
PainDetect Scale	27,2 (19–36)	11,6 (3–20)	57,3

потребовавшее коррекции положения, — у 7 (20,5%) пациентов. Нарастания неврологических симптомов дефицита не отмечено ни у одного из пациентов.

## Обсуждение

Согласно доступным клиническим исследованиям, СОП является распространенным состоянием с частотой развития 10–40% [7] и развивается в среднем через 4,7 года после операции [8]. СОП значительно снижает качество жизни пациентов, приводит к необходимости повторных и зачастую неоправданных анатомических операций (частота которых варьирует от 4% до 19% [9]), формированию хронической боли, депрессии, медико-социальной дезадаптации, является причиной инвалидизации и постоянного приема сильнодействующих лекарственных средств. В европейской практике 38% пациентов с СОП получают антидепрессанты, 38% — антиконвульсанты, 62% — опиаты [10], 86% используют более четырех методов немедикаментозной терапии одновременно [11]. Таким образом, СОП является значимой медико-социальной проблемой.

Эффективности ЭСМ при СОП посвящено значительное число исследований. С момента первых имплантаций систем нейростимуляции «Shealy» в 1967 г. в мире установлено свыше 200 000 систем, причем до 25 000 устанавливаются в настоящее время ежегодно [12, 13]. СОП является одним из наиболее частых показаний к нейростимуляции [14]. Так, исследование EVIDENCE с выборкой 132 пациента показало стойкое снижение выраженности нейропатической боли в конечности (свыше 50% от исходного) в сроки 6–24 мес после установки электрода [15]. Исследование PROCESS продемонстрировало уменьшение боли на 50–70% при достоверном снижении необходимости в лекарственной анальгезии [16]. R.V. North показал, что в США стоимость спинальной стимуляции для системы здравоохранения на 17–53% ниже, чем стоимость повторной хирургии при СОП [17]. Ретроспективное исследование, проведенное К. Kumar и коллегами [18], показало, что у 60% пациентов (выборка составила 410 пациентов) выраженность боли снизилась более чем на 50%. Отечественные авторы также подтверждают данные зарубежной литературы: в серии из 100 пациентов, оперированных в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, отмечена высокая эффективность метода в раннем и отсроченном периодах с отказом или сокращением медикаментозного обезболивания в 75% случаев [14]. И.Н. Морозов и соавт. на основании анализа группы из 45 больных пришли к выводу о преимуществе спинальной стимуляции перед медикаментозным лечением при СОП [19].

## Список литературы

1. Тюлькин О.Н., Назаров А.С., Давыдов Е.А., Берснев В.П. Особенности клинических проявлений синдрома оперированного позвоночника. *Трансляционная медицина* 2015; 2–3: 69–75. DOI: 10.18705/2311-4495-2015-0-2-3-69-75.
2. Taylor R.S. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Pract* 2006; 6: 22–26. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2006.00054.x. PMID: 17309705.
3. Kumar K., Taylor R.S., Jacques L. et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomized controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 2007; 132: 179–188. DOI: 10.1016/j.pain.2007.07.028. PMID: 17845835.
4. Kumar K., Taylor R.S., Jacques L. et al. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation.

Данные нашего исследования в целом сопоставимы с результатами других работ, посвященных нейростимуляции: противоболевой эффект варьирует от 50% до 60%, в зависимости от применяемого инструмента оценки. Согласно общепринятому мнению, эффективность менее 50% при тестовой стимуляции должна быть предиктором отказа от дальнейшей имплантации конструкции. Тем не менее 4 из 34 пациентов имели эффективность ниже 50% при тестировании и все же настаивали на втором этапе, поскольку даже такое снижение выраженности болевого синдрома улучшало их качество жизни. У отдельных пациентов эффективность метода в начальном периоде достигала 90%, но со временем постепенно снижалась, что может объясняться феноменом толерантности нервной системы и соотносится с данными Э.Д. Исагуляна и соавт. [20]. Следует отметить сравнительно высокий уровень техногенных осложнений в нашей серии (20,5%), при этом наибольшее число смещений электродов наблюдалось в первый год освоения метода и постепенно снижалось по мере накопления опыта. Важно отметить, что у всех пациентов, включая оперированных ранее по поводу грудно-поясничных деформаций, удавалось успешно провести электрод перкутанно и не прибегать к его открытой установке.

Таким образом, хроническая ЭСМ является эффективным методом лечения резистентного нейропатического болевого синдрома, вызванного СОП. Применение хронической спинальной стимуляции позволяет снизить выраженность хронической боли на 50% и более, значительно улучшить качество жизни, уменьшить необходимость пациента в обезболивающих препаратах и избежать ненужных ревизионных операций. Залогом успеха хронической ЭСМ является строгое следование показаниям к применению метода, а также тщательный отбор пациентов. Метод нейростимуляции в большинстве случаев безопасен для пациента и технически несложен для оперирующего спинального хирурга; осложнения чаще носят техногенный характер (смещение электрода) и могут быть легко устранены. Применение новых систем нейростимуляции, в частности высокочастотной стимуляции и дистанционных неимплантируемых источников тока, способно улучшить имеющиеся результаты и снизить число осложнений.

Для оценки отсроченных результатов нейростимуляции при СОП необходим длительный катамнез и расширение группы пациентов. Больные с СОП нуждаются в мультидисциплинарном подходе с участием нейрохирургов, неврологов, ортопедов, реабилитологов и смежных специалистов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.*

## References

1. Tulkin O.N., Nazarov A.S., Davydov E.A., Bersnev V.P. [Characteristics of clinical presentations of failed back surgery syndrome]. *Translyatsionnaya medicina* 2015; (2–3): 69–75. DOI: 10.18705/2311-4495-2015-0-2-3-69-75. (In Russ.)
2. Taylor R.S. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Pract* 2006; 6: 22–26. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2006.00054.x. PMID: 17309705.
3. Kumar K., Taylor R.S., Jacques L. et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomized controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 2007; 132: 179–188. DOI: 10.1016/j.pain.2007.07.028. PMID: 17845835.
4. Kumar K., Taylor R.S., Jacques L. et al. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation.

*Neurosurgery* 2008; 63: 762–770. DOI: 10.1227/01.NEU.0000325731.46702.D9. PMID: 18981888.

5. Leveque J.C., Villavicencio A.T., Rubin L. et al. Spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome. *Neuromodulation* 2001; 4: 1–9. DOI: 10.1046/j.1525-1403.2001.00001.x. PMID: 22151565.

6. Merskey H., Bogduk N. Lumbar spinal or radicular pain after failed spinal surgery. In: Merskey H., Bogduk N. (eds.) *Classification of Chronic Pain*. Seattle; 1994. P. 179.

7. Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 769–781. DOI: 10.1016/j.berh.2010.10.002. PMID: 21665125.

8. Follett K.A., Dirks B.A. Etiology and evaluation of the failed back surgery syndrome. *Neurosurg Q* 1993; 3: 40–59.

9. Durand G., Girodon J., Debais F. Medical management of failed back surgery syndrome in Europe: evaluation modalities and treatment proposals. *Neurochirurgie* 2015; 61(Suppl 1): S57–S65. DOI: 10.1016/j.neuchi.2015.01.001. PMID: 25676909.

10. Thomson S., Jacques L. Demographic characteristics of patients with severe neuropathic pain secondary to failed back surgery syndrome. *Pain Pract* 2009; 9: 206–215. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2009.00276.x. PMID: 19281499.

11. Ragab A., Deshazo R.D. Management of back pain in patients with previous back surgery. *Am J Med* 2008; 121: 272–278. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.01.004. PMID: 18374682.

12. Shealy C.N., Mortimer J.T., Reswick J.B. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967; 46: 489–91. PMID: 4952225.

13. Kreis P., Fishman S. Spinal cord stimulation percutaneous implantation techniques. N.Y.; 2009.

14. Исагулян Э.Д., Томский А.А., Шабалов В.А. и др. Хроническая электростимуляция спинного мозга в лечении синдрома оперированного позвоночника. *Хирургия позвоночника* 2015; 12(3): 33–43.

15. North R.B., Kumar K., Wallace M.S. et al. Spinal cord stimulation versus re-operation in patients with failed back surgery syndrome: an international multicenter randomized controlled trial (EVIDENCE study). *Neuromodulation* 2011; 14: 330–335. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2011.00371.x. PMID: 21992427.

16. Kumar K., North R., Taylor R. et al. Spinal cord stimulation vs. conventional medical management: a Prospective, Randomized, Controlled, Multicenter Study of Patients with Failed Back Surgery Syndrome (PROCESS Study). *Neuromodulation* 2005; 8: 213–218. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2005.00027.x. PMID: 22151547.

17. North R.B., Kidd D., Shipley J., Taylor R.S. Spinal cord stimulation versus reoperation for failed back surgery syndrome: a cost effectiveness and cost utility analysis based on a randomized, controlled trial. *Neurosurgery* 2007; 61: 361–368. DOI: 10.1227/01.NEU.0000255522.42579.EA. PMID: 17762749.

18. Kumar K., Hunter G., Demeria D. Spinal cord stimulation in treatment of chronic benign pain: challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery* 2006; 58: 481–496. DOI: 10.1227/01.NEU.0000192162.99567.96. PMID: 16528188.

19. Морозов И.Н., Ушаков А.И. Нейромодуляция в терапии медикаментозно-резистентного болевого синдрома у пациентов с болезнью оперированного позвоночника. *Современные технологии в медицине* 2015; 7(3): 90–94.

20. Исагулян Э.Д., Томский А.А., Декопов А.В. и др. Результаты стимуляции моторной коры головного мозга в лечении хронических болевых синдромов. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2015; 79(6): 46–60.

Поступила 10.06.2019  
 Принята в печать 11.10.2019

*Neurosurgery* 2008; 63: 762–770. DOI: 10.1227/01.NEU.0000325731.46702.D9. PMID: 18981888.

5. Leveque J.C., Villavicencio A.T., Rubin L. et al. Spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome. *Neuromodulation* 2001; 4: 1–9. DOI: 10.1046/j.1525-1403.2001.00001.x. PMID: 22151565.

6. Merskey H., Bogduk N. Lumbar spinal or radicular pain after failed spinal surgery. In: Merskey H., Bogduk N. (eds.) *Classification of Chronic Pain*. Seattle; 1994. P. 179.

7. Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 769–781. DOI: 10.1016/j.berh.2010.10.002. PMID: 21665125.

8. Follett K.A., Dirks B.A. Etiology and evaluation of the failed back surgery syndrome. *Neurosurg Q* 1993; 3: 40–59.

9. Durand G., Girodon J., Debais F. Medical management of failed back surgery syndrome in Europe: evaluation modalities and treatment proposals. *Neurochirurgie* 2015; 61(Suppl 1): S57–S65. DOI: 10.1016/j.neuchi.2015.01.001. PMID: 25676909.

10. Thomson S., Jacques L. Demographic characteristics of patients with severe neuropathic pain secondary to failed back surgery syndrome. *Pain Pract* 2009; 9: 206–215. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2009.00276.x. PMID: 19281499.

11. Ragab A., Deshazo R.D. Management of back pain in patients with previous back surgery. *Am J Med* 2008; 121: 272–278. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.01.004. PMID: 18374682.

12. Shealy C.N., Mortimer J.T., Reswick J.B. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967; 46: 489–91. PMID: 4952225.

13. Kreis P., Fishman S. Spinal cord stimulation percutaneous implantation techniques. N.Y.; 2009.

14. Isagulyan E.D., Tomsky A.A., Shabalov V.A. et al. [Chronic electrical stimulation of the spinal cord for failed back surgery syndrome]. *Khirurgiya pozvonochnika*. 2015; 12(3): 33–43. DOI: 10.14531/ss2015.3.33-43. (In Russ.)

15. North R.B., Kumar K., Wallace M.S. et al. Spinal cord stimulation versus re-operation in patients with failed back surgery syndrome: an international multicenter randomized controlled trial (EVIDENCE study). *Neuromodulation* 2011; 14: 330–335. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2011.00371.x. PMID: 21992427.

16. Kumar K., North R., Taylor R. et al. Spinal cord stimulation vs. conventional medical management: a Prospective, Randomized, Controlled, Multicenter Study of Patients with Failed Back Surgery Syndrome (PROCESS Study). *Neuromodulation* 2005; 8: 213–218. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2005.00027.x. PMID: 22151547.

17. North R.B., Kidd D., Shipley J., Taylor R.S. Spinal cord stimulation versus reoperation for failed back surgery syndrome: a cost effectiveness and cost utility analysis based on a randomized, controlled trial. *Neurosurgery* 2007; 61: 361–368. DOI: 10.1227/01.NEU.0000255522.42579.EA. PMID: 17762749.

18. Kumar K., Hunter G., Demeria D. Spinal cord stimulation in treatment of chronic benign pain: challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery* 2006; 58: 481–496. DOI: 10.1227/01.NEU.0000192162.99567.96. PMID: 16528188.

19. Morozov I.N., Ushakov A.I. [Neuromodulation for refractory failed back surgery syndrome patients]. *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2015; 7(3): 90–94. (In Russ.)

20. Isagulyan E.D., Tomsky A.A., Dekopov A.V. et al. [Results of motor cortex stimulation in the treatment of chronic pain syndromes]. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko* 2015; 79(6): 46–60. (In Russ.)

Received 10.06.2019  
 Accepted 11.10.2019

**Информация об авторах:** Кашчев Алексей Алексеевич — к.м.н., н.с. нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Гуша Артем Олегович — д.м.н., проф. каф. нейрохирургии ФГБОУ РМАНПО, зав. нейрохирургическим отделением ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Юсупова Адилья Ринатовна — ординатор каф. нейрохирургии ФГБОУ РМАНПО, Москва, Россия;  
Тюрников Владимир Михайлович — к.м.н., с.н.с. нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Арестов Сергей Олегович — к.м.н., с.н.с. нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Вершинин Андрей Вячеславович — к.м.н., врач-нейрохирург нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Древал Максим Дмитриевич — к.м.н., преподаватель каф. нейрохирургии ФГБОУ РМАНПО, н.с. нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Полторако Екатерина Николаевна — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Петросян Давид Вазгенович — аспирант, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Aleksey A. Kashcheev, PhD (Med.), researcher, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Artem O. Guscha, D. Sci. (Med.), Prof., Department of Neurosurgery, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; Head of Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Adilya R. Yusupova, clinical postgraduate student, Department of Neurosurgery, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia;  
Vladimir M. Turnikov, PhD (Med.), senior researcher, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Sergey O. Arestov, PhD (Med.), senior researcher, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Andrey V. Vershinin, PhD (Med.), neurosurgeon, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Maxim D. Dreval, PhD (Med.), lecturer, Department of Neurosurgery, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; researcher, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Ekaterina N. Poltorako, neurosurgeon, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
David V. Petrosyan, postgraduate student, neurosurgeon, Neurosurgical department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

# Клинические особенности и механизмы развития когнитивных нарушений при синдроме обструктивных апноэ сна у детей

Т.П. Калашникова, А.В. Ястребова

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

*В статье представлены клинические особенности и механизмы развития когнитивных нарушений при синдроме обструктивных апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) у детей. Рассмотрены краткосрочные и отдаленные последствия сонных апноэ, патогенетическая общность СОАГС с нейродинамическими нарушениями и сопутствующими состояниями. Обсуждается роль заболеваний ЛОР-органов у детей при СОАГС. Представлены данные о генетических особенностях, влияющих на формирование риска развития СОАГС у детей.*

**Ключевые слова:** синдром обструктивных апноэ/гипопноэ сна, когнитивные нарушения, фрагментация сна, гипоксия.

**Адрес для корреспонденции:** 614007, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера». E-mail: tpkalashnikova@rambler.ru. Калашникова Т.П.

**Для цитирования:** Калашникова Т.П., Ястребова А.В. Клинические особенности и механизмы развития когнитивных нарушений при синдроме обструктивных апноэ сна у детей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 23–27.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.4

## Clinical features and mechanisms of the development of cognitive impairment in children with obstructive sleep apnoea syndrome

Tatyana P. Kalashnikova, Anna V. Yastrebova

Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

*The article reviews clinical features and mechanisms of the development of cognitive impairment in children with obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome (OSAHS). Short-term and long-term consequences of sleep apnoea along with the pathogenetic similarity of OSAHS and neurodynamic disturbances and concomitant conditions are discussed. The role of ENT conditions in children with OSAHS is reviewed as well. Data on the genetic features that affect the risk of developing OSAHS in children are presented.*

**Keywords:** obstructive apnoea/hypopnea syndrome, cognitive impairments, sleep fragmentation, hypoxia.

**For correspondence:** 614007, Russia, Perm, Petropavlovskaya str., 26. Academician E.A. Vagner Perm State Medical University. E-mail: tpkalashnikova@rambler.ru. Kalashnikova T.P.

**For citation:** Kalashnikova T.P., Yastrebova A.V. [Clinical features and mechanisms of development of cognitive impairment in children with obstructive sleep apnoea syndrome]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 23–27. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.4

Этиопатогенез, диагностика нарушений дыхания во сне у детей, их непосредственные и отдаленные последствия, возможности коррекции и профилактики являются междисциплинарной проблемой. Клинические проявления апноэ/гипопноэ сна — неспецифические, пациенты и их родители активно не предъявляют жалоб на нарушение дыхания во сне, а наличие храпа часто игнорируется. Специалисты не всегда про-

информированы о роли многофакторного и полисистемного влияния апноэ/гипопноэ сна на развивающийся организм ребенка, что приводит к неверной интерпретации клинических симптомов и, соответственно, тактике лечения.

В зарубежной литературе в рамках обструктивных расстройств дыхания у детей обсуждаются три разных фенотипа:

- первичный храп — ронхопатия;
- синдром резистентных верхних дыхательных путей;
- синдром обструктивных апноэ/гипопноэ сна (СОАГС).

СОАГС — крайнее проявление спектра обструктивных нарушений сна. Это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим коллапсом верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [1]. У детей апноэ фиксируется при снижении амплитуды воздушного потока на  $\geq 90\%$ , при продолжительности события как минимум 2 пропущенных вдоха с наличием дыхательных усилий. Гипопноэ диагностируется, если воздушный поток снижается на  $\geq 50\%$ , событие длится как минимум 2 вдоха и сочетается с реакцией активации, пробуждением или падением сатурации на  $\geq 3\%$ . Один эпизод апноэ и более в час у детей и наличие апноэ-гипопноэ более 2 событий в час достаточно для диагностики СОАГС [2].

Учитывая общебиологическую роль кислорода, фундаментальные функции сна в развитии и поддержании жизнедеятельности человека, этиологическую гетерогенность и формирование полифункциональных краткосрочных и долгосрочных осложнений апноэ сна, высказывается мнение, что СОАГС не является отдельным заболеванием, а, скорее, синдромом дисфункции верхних дыхательных путей во время сна [3]. Последствия СОАГС разнообразны и проявляются в различных системах организма. Достаточно много исследований посвящено влиянию СОАГС на течение у взрослых пациентов ряда нейродегенеративных заболеваний: болезни Альцгеймера, паркинсонизма, эпилепсии и инсультов. В качестве одного из универсальных патогенетических механизмов рассматривается эндотелиальная дисфункция, усугубляющая течение основного заболевания [4–6]. Проявлено также влияние СОАГС на развитие тревожных и депрессивных расстройств у взрослых [7]. Головная боль апноэ сна внесена в Международную классификацию головной боли и определяется как повторяющаяся утренняя головная боль с подтвержденными апноэ сна на полисомнографии, прекращающаяся в течение 72 ч после эффективного лечения сна. Распространенность головной боли апноэ сна выявляется у 15–60% пациентов с СОАГС [8].

У. Хилл ещё в 1889 г. описал сочетание симптомов, которое сейчас известно как СОАГС. Однако первые исследования этого синдрома у детей были опубликованы в 1976 г., почти десятилетие спустя после описания синдрома у взрослых [9]. На сегодняшний день доказана связь СОАГС с поведенческими и когнитивными нарушениями у детей, что существенно влияет на качество жизни ребенка и его семьи [10]. Подчеркивается, что нарушения поведения следует рассматривать как потенциальные последствия СОАГС [11, 12].

Остается открытым вопрос о характере нейропсихологических дисфункций, их глубине и обратимости, т.к. существуют различные методологические подходы к исследованиям, что затрудняет сопоставление их результатов. Большинство обзоров и метаанализов доказывают связь СОАГС с дефицитом внимания, снижением долговременной визуальной и вербальной памяти, конструктивными способностями и исполнительной функцией. Существует также мнение, что языковая способность и психомоторная

функция не затрагиваются СОАГС. Неоднозначны данные относительно кратковременной памяти и глобально-когнитивного функционирования. Предполагается, что нарушение внимания в большей степени связано с фрагментацией сна, а глобальная когнитивная дисфункция — с гипоксией [13, 14]. Когнитивные расстройства при СОАГС имеют мультифакторную природу. Степень их выраженности зависит от наличия сопутствующих состояний: метаболического синдрома, ожирения, аллели апополипротеина E4, исходного интеллектуального уровня, индивидуальной чувствительности к дефициту сна [5, 15].

Достаточно активно обсуждается связь СОАГС и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Популяционное когортное исследование 605 детей выявило, что у детей с СОАГС в 4 раза чаще развиваются СДВГ и расстройства поведения [16]. Осуществленный К. Sedky и соавт. [17] метаанализ 18 исследований с включением 1113 детей в клиническую группу (СДВГ и СОАГС) и 1405 детей в контрольную группу продемонстрировал тесную взаимосвязь между двумя патологическими состояниями. Высокий индекс апноэ/гипопноэ влиял на выраженность проявлений СДВГ, в то время как возраст и пол ребенка с нарушением дыхания во сне не имели принципиального значения в формировании клинической картины. Проспективное наблюдение за пациентами в течение 2–13 мес после адентонзиллотомии продемонстрировало регресс некоторых симптомов СДВГ. Авторы делают существенный вывод по тактике исследования детей: все пациенты с СДВГ должны проходить скрининг на СОАГС. Прежде чем применять медикаментозное лечение СДВГ, должно быть рассмотрено лечение коморбидных нарушений дыхания во сне [17].

Показано, что и легкая форма СОАГС (при значении индекса дыхательных расстройств 1–5 событий в час), которую труднее диагностировать, оказывает значимое влияние на формирование гиперактивности и дефицита внимания. При этом хирургическое лечение было более результативным по сравнению с приемом традиционного используемого в зарубежной практике метилфенидата [18].

Взаимоотношения между апноэ сна и СДВГ достаточно сложные. В одних клинических ситуациях целесообразно говорить о коморбидности СДВГ и СОАГС. Апноэ сна, не являясь первопричиной СДВГ, усугубляют его клинические проявления. Существует и другая ситуация. Нарушения когнитивных функций и поведения у детей с апноэ сна имеет сходные с СДВГ проявления, но другой патогенез. В данном случае дневные проблемы пациентов можно рассматривать как клиническую фенокопию СДВГ, в основе которой лежит фрагментация сна и нарушение газообмена, а не патология моноаминергических систем и нейродинамические расстройства, традиционно рассматриваемые как механизмы развития СДВГ. Вероятно, этим можно объяснить неоднозначный результат после адентонзиллотомии у детей с нарушением поведения и внимания, сочетающимся с апноэ сна [19].

Важным является факт, что у детей, особенно у подростков, с СОАГС страдает не только рабочая память и планирование поведения, но и возможность оценки рисков, связанных с принятием решений. В процессе тестирования пациенты продолжают принимать решения, связанные с более высокой начальной наградой, игнорируя долгосрочные потери. При этом обсуждается влияние связанной с апноэ гипоксемии на развитие фронтальной коры больших полушарий [20, 21].

У подростков с СОАГС, сочетавшимся с артериальной гипертензией, нарушения слуховой и зрительной памяти, внимания выявлялись в 2,2 раза чаще, чем у детей с артериальной гипертензией без СОАГС. Также у этих пациентов оказался ниже индекс речи (в 2,8 раза) [22]. Продемонстрирована связь обструктивных апноэ и развития речи у детей. Моторная речь развивается в возрасте 2–5 лет. Этот же возраст является пиковым для возникновения аденотонзиллярной гипертрофии и обструктивного апноэ сна у детей. СОАГС индуцирует расстройства речевого развития, а также формирование механических дислалий с формированием открытого прикуса с межзубным произношением звука «с» и задней закрытой ринолалией (назализация звуков «н» и «м») [23]. Как один из аспектов патогенеза речевых нарушений и расстройства исполнительных функций у детей с СДВГ рассматривается наличие кондуктивной тугоухости. Воспалительные процессы в носоглотке при аденотонзиллярной патологии обуславливают отек слизистой оболочки евстахиевой трубы и среднего уха, снижение остроты слуха с развитием кондуктивной тугоухости. При банальном рините острота слуха снижается на 20–30 дБ. Исследования доказывают, что в раннем возрасте кондуктивная тугоухость при СОАГС вне зависимости от степени тяжести опосредует нарушение исполнительной функции [24].

Обосновывается положение о том, что СОАГС, нарушая архитектуру сна, обуславливают расстройство процессов консолидации памяти. Возникшие в детстве, эти дефекты могут негативно повлиять на развитие и поддержание познавательных способностей человека [25].

Основной клинически выраженных когнитивных нарушений при апноэ сна являются выявленные функциональные, метаболические и структурные изменения в мозге. Продемонстрировано снижение плотности серого вещества гиппокампа и префронтальной коры, нарушение межзональных связей задних теменных отделов, височной области, передней поясной извилины, базальных ганглиев [26].

С помощью метода магнитно-резонансной спектроскопии доказаны метаболические нарушения, обусловленные рецидивирующей гипоксией, в частности снижение концентрации N-ацетиласпартата, холина, глутамата. Уменьшение содержания N-ацетиласпартата ингибирует пластичность синапсов и изменяет состояние гематоэнцефалического барьера. Особенно страдают зоны префронтальной коры и поясной извилины, функции которых сопряжены с обучением и памятью [27, 28]. Нейродинамические нарушения мозга в процессе решения когнитивных задач у пациентов с СОАГС заключаются в снижении активности дорсолатеральных отделов лобной коры при гиперактивации поясной извилины, таламуса, теменно-височных зон [29, 30].

При изучении когнитивных вызванных потенциалов выявлено увеличение латентности компонента P300, зависящей от степени тяжести СОАГС [31].

Современные исследования раскрывают более глубокие изменения. С помощью протонной магнитно-резонансной спектрографии доказано повреждение нейронов у детей с тяжелой степенью СОАГС, которые не могут быть полностью обратимыми [32].

Повреждение нейронов при СОАГС может быть более выраженным у пациентов, имеющих определенный генотип — аллель с  $\epsilon 4$ -изоформой апополипротеина E и у детей

младшего возраста, когда интенсивно происходит синапсообразование [33].

С помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии у детей с апноэ сна выявлено снижение параметров средней диффузионной способности в левой зубчатой извилине гиппокампа, которая коррелировала с более высоким индексом апноэ/гипопноэ и большим числом arousals. У этих же детей нейropsychологические тесты выявили снижение памяти и уровень вербального обучения. Исследование демонстрирует доказательства негативного влияния апноэ сна на развитие мозга ребенка, определяет вероятный путь воздействия СОАГС на нейрокогнитивную функцию у детей за счет микроструктурных изменений в гиппокампе. Изучение средней диффузионной способности зубчатой извилины можно рассматривать в качестве раннего маркера патологии мозга у детей с СОАГС [34].

Учитывая локализацию структурных изменений, D.W. Veebe с соавт. (2002) разработали «префронтальную модель» СОАГС, в основе которой лежат фрагментация сна, эпизодические гипоксемия и гиперкапния, нарушения клеточного и биохимического гомеостаза, обуславливающие когнитивный дефицит [35].

Выделяют несколько механизмов, вызывающих когнитивные расстройства при СОАГС. Прежде всего, это эпизодическая гипоксемия, которая на первых этапах приводит к дисметаболическим нарушениям в нейронах. Далее она индуцирует механизмы окислительного стресса и системное воспаление. В результате активируется апоптоз, особенно выраженный в префронтальной коре и гиппокампе и вызывающий функциональные и структурные нарушения [36, 37]. Имеется положительная корреляция между степенью тяжести гипоксии и выраженностью когнитивных нарушений [38].

Сменяющие друг друга фазы десатурации и реоксигенации на фоне апноэ сна, усугубленные эндотелиальной дисфункцией, обуславливают срыв ауторегуляции сосудов, особенно микроциркуляторного русла, во время сна и бодрствования. Этот механизм приводит к формированию условий для ишемического повреждения как головного мозга, так и сердца, развитию когнитивных расстройств и сердечно-сосудистых нарушений. Причем для детей важен не столько уровень десатурации, сколько колебания её показателей [39].

Второй механизм, лежащий в основе когнитивных нарушений, — это фрагментация сна. Искусственно вызванная у здоровых добровольцев в течение нескольких ночей фрагментация сна приводила к дисфункции зубчатой извилины гиппокампа и снижению памяти [40–42]. Кроме того, нарушение сна расстраивает циркадный ритм выработки гормонов и цитокинов, что усугубляет клинические проявления последствий СОАГС [43].

У детей дошкольного возраста с СОАГС изменяется структура сна. Принципиальным является уменьшение продолжительности REM-фазы у детей с апноэ. С REM-фазой сна связаны согласование нейронального и межсистемного взаимодействия, сопряженность познавательных, мнестических и эмоциональных процессов, протективная функция (биологические механизмы психологической защиты), выбор копинг-стратегий и закрепление путей решения по-

исковой задачи. Перманентный дефицит фазы быстрого сна у детей с апноэ можно рассматривать как один из патогенетических механизмов нейродизонтогенеза и один из факторов, формирующих когнитивные нарушения. Кроме того, нарушается циклическая организация сна с сокращением количества циклов сна и увеличением их продолжительности, что отражает нарушение хронобиологических процессов у детей с апноэ и незрелость интегративных аппаратов сна у детей с СОАГС [19].

Активно обсуждается вопрос о влиянии СОАГС на течение других заболеваний мозга. Так, имеются сведения о более тяжелых двигательных нарушениях у детей с детским церебральным параличом в сочетании с апноэ сна. СОАГС может влиять на частоту приступов эпилепсии за счет нарушения структуры сна. Обсуждается вопрос о роли апноэ сна в формировании резистентных к лечению припадков [5, 44]. Обструктивное апноэ и эпизоды гиповентиляции влияют на состояние пациентов с синдромом Дауна [45].

Важным является вопрос об обратимости когнитивных нарушений после лечения СОАГС. Мнения противоречивы. Лонгитюдное наблюдение в течение 6 мес на фоне СИПАП-терапии подтвердило увеличение плотности серого вещества в гиппокампе и лобной коре [46]. Однако оптимизация метаболических процессов продемонстрирована только в гиппокампе с сохранением обменных нарушений в лобной коре [47]. V. Castronovo и соавт. [48] обследовали пациентов через 12 мес на фоне СИПАП-терапии и пришли к заключению, что функциональные

и структурные изменения, индуцированные СОАГС, являются необратимыми.

Неоднозначны оценки влияния аденонозиллэктомии на динамику когнитивных функций и нарушения поведения. В исследовании N.A. Goldstein и соавт. [49] использовался опросник Ages and Stages Questionnaire (ASQ-3) с оценкой пяти доменов (коммуникации, моторики, мелкой моторики, способности решать проблему и социально-личностные показатели), выявивший отставание развития у трети детей с СОАГС на фоне аденонозиллярной патологии. Треть пациентов имела пограничные значения параметров. Улучшение качества жизни выявлялось уже через 3 мес после аденонозиллотомии [50], а статистически значимое улучшение показателей ASQ-3 отмечено через 6 мес.

Имеются сведения, что через 6–12 мес после аденэктомии значительно улучшаются внимание, исполнительная функция и вербальные способности [51]. Однако H.G. Taylor и соавт. [52] в процессе рандомизированного исследования 226 детей до и спустя 7 мес после аденонозиллэктомии выявили лишь незначительное улучшение показателей невербального мышления, тонких моторных навыков и избирательности внимания на фоне улучшения показателей сна. Авторы сделали вывод либо об ограниченных эффектах аденонозиллэктомии у детей с СОАГС на когнитивную сферу, либо о недостаточно длительном катанестическом наблюдении.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.**

## Список литературы / References

1. Guilleminault C., Connolly S., Winkle R. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52(5): 490–494. DOI: 10.1016/0002-9149(83)90013-9. PMID: 6193700.
2. Rosenberg R.S., Van Hout S. The American Academy of Sleep Medicine Inter-scoring Reliability program: respiratory events. *J Clin Sleep Med* 2014; 10(4): 447–454. DOI: 10.5664/jcsm.3630. PMID: 24733993.
3. Memon J., Manganaro S.N. Obstructive sleep-disordered breathing (SDB). 2019. PMID: 28722938.
4. Zhou J., Camacho M., Tang X., Kushida C. A review of neurocognitive function and obstructive sleep apnea with or without daytime sleepiness. *Sleep Med* 2016; 23: 99–108. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.02.008. PMID: 27288049.
5. Ferini-Strambi L., Lombardi G.E., Marelli S., Galbiati A. Neurological deficits in obstructive sleep apnea. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19(4): 16. DOI: 10.1007/s11940-017-0451-8. PMID: 28374233.
6. Cheng S., Stark C.D., Stark R.J. Sleep apnoea and the neurologist. *Pract Neurol* 2017; 17(1): 21–27. DOI: 10.1136/practneurol-2016-001524. PMID: 27974377.
7. Nanthakumar S., Bucks R., Skinner T. et al. Assessment of the Depression, Anxiety, and Stress Scale (DASS-21) in untreated obstructive sleep apnea (OSA). *Psychol Assess* 2017; 29(10): 1201–1209. DOI: 10.1037/pas0000401. PMID: 27936819.
8. Stark C.D., Stark R.J. Sleep and chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep* 2015; 19(1): 468. DOI: 10.1007/s11916-014-0468-6. PMID: 25416461.
9. Chien Y.H., Guilleminault C. [Historical review on obstructive sleep apnea in children]. *Arch Pediatr* 2017; 24(Suppl 1): S2–S6. DOI: 10.1016/j.arcped.2016.10.017. PMID: 27908527. (In French.)
10. Licitis A. Sleep disorders: assessment and treatment in preschool-aged children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2017; 26(3): 587–595. DOI: 10.1016/j.chc.2017.02.009. PMID: 28577611.
11. Landau Y.E., Bar-Yishay O., Greenberg-Dotan S. et al. Impaired behavioral and neurocognitive function in preschool children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47(2): 180–188. DOI: 10.1002/ppul.21534. PMID: 21905262.
12. Idiazábal-Alecha M.Á., Fernández-Prats M. [Sleep-disordered breathing in early childhood: their neurocognitive repercussions]. *Rev Neurol* 2014; 58(Suppl 1): S83–S88. PMID: 25252673. [In Spanish.]

13. Daurat A., Sarhane M., Tiberge M. [Obstructive sleep apnea syndrome and cognition: A review]. *Neurophysiol Clin* 2016; 46(3): 201–215. DOI: 10.1016/j.neucli.2016.04.002. PMID: 27321089. [In French.]
14. Devita M., Montemurro S., Ramponi S. et al. Obstructive sleep apnea and its controversial effects on cognition. *J Clin Exp Neuropsychol* 2017; 39(7): 659–669. DOI: 10.1080/13803395.2016.1253668. PMID: 27845600.
15. Dewan N., Nieto F., Somers V. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest* 2015; 147(1): 266–274. DOI: 10.1378/chest.14-0500. PMID: 25560865.
16. Constantin E., Low N.C., Dugas E. et al. Association between childhood sleep-disordered breathing and disruptive behavior disorders in childhood and adolescence. *Behav Sleep Med* 2015; 13(6): 442–454. DOI: 10.1080/15402002.2014.940106. PMID: 25102357.
17. Sedky K., Bennett D.S., Carvalho K.S. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2014; 18(4): 349–356. DOI: 10.1016/j.smrv.2013.12.003. PMID: 24581717.
18. Huang Y., Guilleminault C., Li H. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder with obstructive sleep apnea: a treatment outcome study. *Sleep Med* 2007; 8(1): 18–30. DOI: 10.1016/j.sleep.2006.05.016. PMID: 17157096.
19. Kalashnikova T.P., Anisimov G.V. [The clinical and polysomnographic characteristics of obstructive sleep apnea syndrome in the children]. *Vestn Otorinolaringol* 2014; (4): 42–45. PMID: 25377677. (In Russ.)
20. McNally K.A., Shear P.K., Tlustos S. et al. Iowa gambling task performance in overweight children and adolescents at risk for obstructive sleep apnea. *J Int Neuropsychol Soc* 2012; 18(3): 481–489. DOI: 10.1017/S1355617711001937. PMID: 22300670.
21. Daurat A., Ricarrère M., Tiberge M. Decision making is affected in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Neuropsychol* 2013; 7(1): 139–144. DOI: 10.1111/j.1748-6653.2012.02039. PMID: 23088593.
22. Madaeva I., Berdina O., Polyakov V., Kolesnikov S. Obstructive sleep apnea and hypertension in adolescents: effect on neurobehavioral and cognitive functioning. *Can Respir J* 2016; 2016: 3950914. DOI: 10.1155/2016/3950914. PMID: 27445534.
23. Caspari S.S., Strand E.A., Kotagal S., Bergqvist C. Obstructive sleep apnea, seizures, and childhood apraxia of speech. *Pediatr Neurol* 2008; 38(6): 422–425. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.03.002. PMID: 18486825.

24. Hill C.M., Bucks R.S., Kennedy C.R. et al. Hearing loss mediates executive function impairment in sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2017; 34: 18–23. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.02.008. PMID: 28522090.
25. Cellini N. Memory consolidation in sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2017; 35: 101–112. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.09.003. PMID: 27765468.
26. Kumar R., Chavez A.S., Macey P.M. et al. Altered global and regional brain mean diffusivity in patients with obstructive sleep apnea. *J Neurosci Res* 2012; 90(10): 2043–2052. DOI: 10.1002/jnr.23083. PMID: 22715089.
27. Yaouhi K., Bertran F., Clochon P. et al. A combined neurophysiological and brain imaging study of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 2009; 18(1): 36–48. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2008.00705. PMID: 19250174.
28. Lim D.C., Pack A.I. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: addressing the blood-brain barrier. *Sleep Med Rev* 2014; 18(1): 35–48. DOI: 10.1016/j.smrv.2012.12.003. PMID: 23541562.
29. Thomas R.J., Rosen B.R., Stern C.E. et al. Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 98(6): 2226–2234. DOI: 10.1152/jappphysiol.01225.2004. PMID: 15677733.
30. Castronovo V., Canessa N., Strambi L.F. et al. Brain activation changes before and after PAP treatment in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2009; 32(9): 1161–1172. PMID: 19750921.
31. Sangal R.B., Sangal J.M. Obstructive sleep apnea and abnormal P300 latency topography. *Clin Electroencephalogr* 1997; 28(1): 16–25. PMID: 9013046.
32. Halbower A.C., Degaonkar M., Barker P.B. et al. Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain injury. *PLoS Med* 2006; 3(8): e301. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030301. PMID: 16933960.
33. Lal C., Strange C., Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest* 2012; 141(6): 1601–1610. DOI: 10.1378/chest.11-2214. PMID: 22670023.
34. Cha J., Zea-Hernandez J.A., Sin S. et al. The effects of obstructive sleep apnea syndrome on the dentate gyrus and learning and memory in children. *J Neurosci* 2017; 37(16): 4280–4288. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3583-16.2017. PMID: 28320844.
35. Beebe D.W., Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* 2002; 11(1): 11–16. DOI: 10.1046/j.1365-2869.2002.00289. PMID: 1869421.
36. Row B.W., Liu R., Xu W. et al. Intermittent hypoxia is associated with oxidative stress and spatial learning deficits in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(11): 1548–1553. DOI: 10.1164/rccm.200209-1050OC. PMID: 12615622.
37. Xu W., Chi L., Row B.W. et al. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience* 2004; 126(2): 313–323. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.03.055. PMID: 15207349.
38. Ferini-Strambi L., Baietto C., Di Gioia M.R. et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull* 2003; 61(1): 87–92. DOI: 10.1016/S0361-9230(03)00068-6. PMID: 12788211.
39. Nasr N., Traon A.P., Czosnyka M. et al. Cerebral autoregulation in patients with obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness. *Eur J Neurol* 2009; 16(3): 386–391. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02505. PMID: 19175381.
40. Diekelmann S., Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11(2): 114–126. DOI: 10.1038/nrn2762. PMID: 20046194.
41. Djonlagic I., Guo M., Matteis P. et al. First night of CPAP: impact on memory consolidation attention and subjective experience. *Sleep Med* 2015; 16(6): 697–702. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.01.017. PMID: 25953301.
42. Nair D., Zhang S.X., Ramesh V. et al. Sleep fragmentation induces cognitive deficits via nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent pathways in mouse. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(11): 1305–1312. DOI: 10.1164/rccm.201107-1173OC. PMID: 21868506.
43. Entzian P., Linnemann K., Schlaak M., Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(3): 1080–1086. PMID: 8630548.
44. Garcia J., Wical B., Wical W. et al. Obstructive sleep apnea in children with cerebral palsy and epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58(10): 1057–1062. DOI: 10.1111/dmcn.13091. PMID: 26991829.
45. Fan Z., Ahn M., Roth H.L. et al. Sleep apnea and hypoventilation in patients with Down syndrome: analysis of 144 polysomnogram studies. *Children (Basel)* 2017; 4(7): 55. DOI: 10.3390/children4070055. PMID: 28665356.
46. Canessa N., Castronovo V., Cappa S.F. et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(10): 1419–1426. DOI: 10.1164/rccm.201005-0693OC. PMID: 21037021.
47. O'Donoghue F.J., Wellard R.M., Rochford P.D. et al. Magnetic resonance spectroscopy and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea before and after CPAP treatment. *Sleep* 2012; 35(1): 41–48. DOI: 10.5665/sleep.1582. PMID: 22215917.
48. Castronovo V., Scifo P., Castellano A. et al. White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep* 2014; 37(9): 1465–1475. DOI: 10.5665/sleep.3994. PMID: 25142557.
49. Goldstein N.A., Gorynski M., Yip C. et al. Developmental delay in young children with sleep-disordered breathing before and after tonsil and adenoid surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 85: 107–111. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.03.022. PMID: 27240507.
50. Tran K.D., Nguyen C.D., Weedon J., Goldstein N.A. Child behavior and quality of life in pediatric obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131(1): 52–57. DOI: 10.1001/archotol.131.1.52. PMID: 15655186.
51. Yu Y., Chen Y.X., Liu L. et al. Neuropsychological functioning after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2017; 37(3): 453–461. DOI: 10.1007/s11596-017-1756-2. PMID: 28585127.
52. Taylor H.G., Bowen S.R., Beebe D.W. et al. Cognitive effects of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2016; 138(2): e20154458. DOI: 10.1542/peds.2015-4458. PMID: 27464674.

Поступила / Received 06.08.2019  
Принята в печать / Accepted 11.10.2019

**Информация об авторах:** Калашникова Татьяна Павловна — д.м.н., проф. каф. неврологии им. В.П. Первушина ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия;  
Ястребова Анна Викторовна — асп. каф. неврологии им. В.П. Первушина ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

**Information about the authors:** Tatyana P. Kalashnikova, D. Sci. (Med.), Professor of the V.P. Pervushin Neurology Department, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia;  
Anna V. Yastrebova, postgraduate student, V.P. Pervushin Neurology Department, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

# Экспрессия молекул — компонентов инсулин-опосредованной сигнальной трансдукции в клетках головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера

Я.В. Горина<sup>1</sup>, Ю.К. Комлева<sup>1</sup>, О.Л. Лопатина<sup>1</sup>, А.И. Черных<sup>2</sup>, А.Б. Салмина<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск, Россия

**Введение.** Риск развития болезни Альцгеймера (БА) повышается при наличии церебральной инсулинорезистентности, которая может быть вызвана нарушением функции сосудистой системы головного мозга, а также оказывать прямое влияние на агрегацию  $\beta$ -амилоида или гиперфосфорилирование тау-белка.

**Цель исследования** — изучение экспрессии молекул — компонентов инсулин-опосредованной сигнальной трансдукции (IRS1, GSK-3 $\beta$  и PKC) в клетках головного мозга при экспериментальной БА.

**Материалы и методы.** Опыты проведены на 4-месячных мышах-самцах линий C57BL/6 и B6.129S6-Nlrp3tm1Bhk/JJ (NLRP3-нокаутных); по 5 особей в группе. Мышей опытных групп путем введения  $\beta$ -амилоидного пептида моделировали БА; мыши контрольных групп были ложнооперированными. Экспрессию IRS1, GSK-3 $\beta$  и PKC в миндалевидном теле головного мозга изучали методом иммуногистохимии.

**Результаты.** У мышей линии C57BL/6 с БА экспрессия IRS1 была снижена по сравнению с ложнооперированными ( $0,62 \pm 0,13$  и  $0,89 \pm 0,17$ ;  $p=0,045$ ), тогда как у NLRP3-нокаутных животных такого действия  $\beta$ -амилоида не обнаружено. Экспрессия GSK3- $\beta$  увеличивалась у мышей линии C57BL/6 с БА ( $0,60 \pm 0,12$ ) по сравнению как с контрольной группой ( $0,20 \pm 0,02$ ;  $p<0,0001$ ), так и с NLRP3-нокаутными мышами с БА ( $0,27 \pm 0,08$ ;  $p<0,0001$ ). Экспрессия PKC у мышей линии C57BL/6 с БА снижалась ( $0,52 \pm 0,14$ ) по сравнению с NLRP3-нокаутными мышами с БА ( $0,89 \pm 0,18$ ;  $p<0,05$ ) и с контрольной группой ( $0,84 \pm 0,12$ ;  $p<0,05$ ).

**Заключение.** Развитие нейродегенерации альцгеймеровского типа сопровождается нарушением экспрессии IRS1 и GSK3- $\beta$ , что ассоциировано с нарушением передачи сигнала по PKC-пути. Подавление нейровоспаления за счет делеции инфламмасом NLRP3 имеет протективное значение при развитии БА.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, инсулинорезистентность, IRS1, GSK3- $\beta$ , PKC.

**Адрес для корреспонденции:** 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. ФГБОУ ВО КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: yana\_20@bk.ru. Горина Я.В.

**Для цитирования:** Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Черных А.И., Салмина А.Б. Экспрессия молекул — компонентов инсулин-опосредованной сигнальной трансдукции в клетках головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 28–37.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.5

## Molecular expression of insulin signal transduction components in brain cells in an experimental model of Alzheimer's disease

Yana V. Gorina<sup>1</sup>, Yuliya K. Komleva<sup>1</sup>, Olga L. Lopatina<sup>1</sup>, Anatolii I. Chernykh<sup>2</sup>, Alla B. Salmina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk City Hospital No. 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia

**Introduction.** The risk of Alzheimer's disease (AD) is increased with cerebral insulin resistance, which may be caused by the impaired function of the cerebrovascular system, and may also have a direct effect on  $\beta$ -amyloid aggregation and Tau protein phosphorylation.

**Aim.** To study the molecular expression of insulin signal transduction components (IRS1, GSK3 $\beta$  and PKC) in the brain cells in an experimental model of AD.

**Materials and methods.** Experiments were conducted on 4-month-old C57BL/6 and B6.129S6-Nlrp3tm1Bhk/JJ male mice (NLRP3 knockout mice) with 5 animals in each group. AD was modelled in the experimental group of mice by administering  $\beta$ -amyloid; mice in the control group received sham surgery. IRS1, GSK3B and PKC expression in the amygdala was studied using immunohistochemistry methods.

**Results.** The C57BL/6 mice with AD had reduced IRS1 expression compared with the mice who received sham surgery ( $0.62 \pm 0.13$  and  $0.89 \pm 0.17$ ;  $p = 0.045$ ), while the  $\beta$ -amyloid did not produce the same result in NLRP3 knockout mice. GSK3B expression was increased in C57BL/6 mice with AD ( $0.60 \pm 0.12$ ) when compared with both the control group ( $0.20 \pm 0.02$ ;  $p < 0.0001$ ) and the NLRP3 knockout mice with AD ( $0.27 \pm 0.08$ ;  $p < 0.0001$ ). PKC expression in C57BL/6 mice with AD was reduced ( $0.52 \pm 0.14$ ) when compared with the NLRP3 knockout mice with AD ( $0.89 \pm 0.18$ ;  $p < 0.05$ ) and the control group ( $0.84 \pm 0.12$ ;  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The development of Alzheimer type-neurodegeneration is accompanied by disruptions in IRS1 and GSK3B expression, which is associated with impaired signal transmission along the PKC pathway. The suppression of neuroinflammation through NLRP3 inflammasome deletion has a protective effect in AD.

**Keywords:** Alzheimer's disease, insulin resistance, IRS1, GSK3B, PKC.

**For correspondence:** 660022, Russia, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1. Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. E-mail: yana\_20@bk.ru. Горина Я.В.

**For citation:** Gorina Ya.V., Komleva Yu.K., Lopatina O.L., Chernykh A.I., Salmina A.B. [Molecular expression of insulin signal transduction components in brain cells in an experimental model of Alzheimer's disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 28–37. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.5

## Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенное хроническое нейродегенеративное заболевание, приводящее к нейропсихиатрическим расстройствам и угнетению познавательной деятельности. Данный тип деменции характеризуется накоплением в головном мозге  $\beta$ -амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков [1, 2].

Факторы риска, способствующие запуску и прогрессированию БА, разнообразны: генетические факторы, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, факторы окружающей среды, нарушение энергетического обмена [3, 4].

Недавние клинические исследования показали, что БА развивается на фоне таких метаболических нарушений, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз [5], что свидетельствует о том, что факторы риска развития БА не ограничиваются центральной нервной системой, а включают системные метаболические нарушения.

Корреляция между когнитивной дисфункцией и нарушением обмена веществ долго не обнаруживалась. Однако все больше эпидемиологических данных подтверждали эту важную взаимосвязь [6, 7], а экспериментальные исследования показали участие в развитии БА маркеров метаболической дисрегуляции, в частности маркеров инсулинорезистентности [8–10].

За последнее десятилетие накопленные экспериментальные данные подтвердили, что головной мозг чувствителен к инсулину. Известно, что как рецептор инсулина (IR), так и родственные рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1 и 2 (IGF1-R, IGF2-R) экспрессируются не только в гипоталамусе — области мозга, регулирующей функции нервной и эндокринной системы, но также в коре, гиппокампе, таламусе, обонятельной луковице, мозжечке, половом теле, среднем мозге и стволе мозга [11].

Передача сигналов инсулина и IGF осуществляется при непосредственном участии семейства белков субстрата инсулинового рецептора (IRS) для интеграции внеклеточных сигналов во внутриклеточные ответы, что приводит к ре-

ализации клеточных эффектов. У человека и млекопитающих есть два основных белка IRS (IRS1 и IRS2), которые широко экспрессируются в большинстве тканей, тогда как белок IRS4 в основном находится в гипоталамусе [12].

В последнее время интраназальное введение инсулина успешно применяется для улучшения некоторых когнитивных функций: декларативной памяти (кратковременной или долговременной), беглости речи, внимания, пространственной памяти и др. Однако остается не до конца ясным, за счет каких механизмов реализуется данный терапевтический подход: путем компенсации нарушенной инсулин-сигнализации, пониженного уровня инсулина в мозге или сниженного поступления инсулина в мозг [13].

Известно, что инсулин модифицирует нейрональную активность, тем самым способствуя синаптической пластичности, а также улучшает функцию памяти в мозге млекопитающих [14, 15].

Передача сигналов инсулина нарушена как в мозге пациентов с БА, так и у животных с экспериментальной моделью хронической нейродегенерации [8, 16]. Нейрональная резистентность к инсулину в первичных культурах нейронов гиппокампа может быть индуцирована олигомерами  $\beta$ -амилоида, а у мышей и обезьян — путем их интрацеребровентрикулярной инъекции, что приводит к активации рецепторов фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и ингибированию субстрата инсулинового рецептора (IRS1), вызывающая синаптическую дисфункцию [17, 18].

Примечательно, что при прогрессировании БА повышается уровень провоспалительных цитокинов, в частности TNF- $\alpha$ , что активирует c-Jun N-терминальную киназу, приводя к ингибированию IRS1 в гиппокампе трансгенных мышей после интрацеребровентрикулярных инъекций олигомеров  $\beta$ -амилоида [19].

У пациентов с БА описаны также патологические изменения инсулин-сигнальной трансдукции — снижение уровня инсулина и инсулиноподобных факторов роста (IGF-1 и -2), что сопровождается снижением экспрессии мРНК IR, фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и протеинкиназы B (Akt) [20]. Эти наблюдения впоследствии были подтверж-

дены исследованиями, демонстрирующими прогрессивное повышение фосфорилирования IRS1 в сериновых остатках, сопровождаемое активацией гликогенсинтазы киназы-3-бета (GSK-3beta), IκB киназы, c-Jun N-терминальной киназы, мишени рапамицина млекопитающих и протеинкиназы ζ/λ у пациентов по мере развития БА [8, 21].

Известно, что врожденная иммунная система и нейровоспаление оказывают важное влияние на патогенез многих нейродегенеративных заболеваний, включая БА [22, 23]. В фокусе внимания ученых находятся мультибелковые комплексы — инфламмосомы (NLRP1, NLRP2 и NLRP3), участвующие в регулировании процесса воспаления. Агрегация β-амилоида приводит к активации инфламмосом, которые через каспаза-1-сигнальный путь инициируют продукцию провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1β и -18 [24].

У пациентов с БА также увеличен уровень экспрессии генов *NLRP1* и *NLRP3*, что, в свою очередь, приводит к увеличению экспрессии провоспалительных цитокинов [25].

В дополнение к этому церебральная инсулинорезистентность может способствовать микроглиальной секреции провоспалительных цитокинов интерлейкина-1, -6 и TNF-α, активированных β-амилоидом [26]. Это может играть важную роль в патогенезе БА, поскольку у NLRP3-нокаутных мышей, несущих гены мутации (APP/PS1), связанные с генетической формой БА, показано снижение активации каспазы-1, интерлейкина-1β и отложения β-амилоида, а также не выявлено выраженных нарушений пространственной памяти и когнитивных функций [27].

В другом исследовании установлено влияние инфламмосом NLRP3 на развитие инсулинорезистентности, индуцированной диетой с повышенным содержанием жиров, а именно, у NLRP3-нокаутных мышей наблюдалась повышенная чувствительность к инсулину по сравнению с контрольной группой [28].

Все вышесказанное подчеркивает физиологическую важность нарушения передачи сигналов инсулина в головном мозге при БА, однако точные молекулярные механизмы, лежащие в основе этого процесса, до конца не ясны.

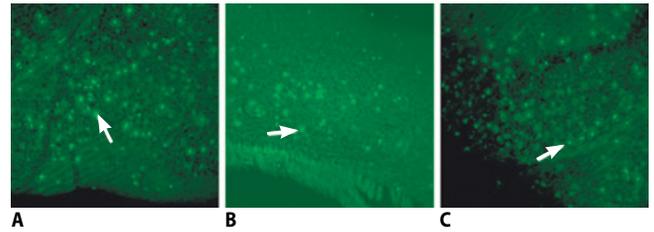
**Цель** настоящего исследования — изучение экспрессии молекул — компонентов инсулин-опосредованной сигнальной трансдукции (IRS1, GSK3-beta и PKC) в миндалевидном теле при экспериментальной БА.

## Материалы и методы

### Моделирование нейродегенерации

Опыты проведены на 4-месячных мышках-самцах линий C57BL/6 (1-я и 2-я группы) и B6.129S6-Nlrp3tm1Bhk/JJ (животные с исключенным провоспалительным действием инфламмосом NLRP3; 3-я и 4-я группы); по 5 особей в группе.

У мышей опытных групп (1-я и 3-я) моделировали БА путем введения 1 мкл β-амилоидного пептида (Aβ<sub>1-42</sub>) в СА1 зону гиппокампа билатерально согласно стереотаксическим координатам: ML ±1,3 мм, AP -2,0 мм. DV -1,9 мм [29]. Раствор Aβ<sub>1-42</sub> концентрацией 50 мкМ готовили в фосфатно-солевом буфере с последующей агрегацией при 37°C



**Рис. 1.** Визуализация β-амилоидных бляшек в миндалевидном теле головного мозга животных с экспериментальной моделью БА. А — миндалевидное тело; В — кора; С — гиппокамп

**Fig. 1.** Visualization of β-amyloid plaques in the amygdala of animals with an experimental model of AD. A — amygdala; B — body; C — hippocampus

в течение 7 дней в термостате [30]. Корректность введения Aβ<sub>1-42</sub> в СА1 зону гиппокампа оценивали методом иммуногистохимии с помощью окраски тиюфлавином S [31].

Мышам контрольных групп (2-я и 4-я) аналогичным образом вводили фосфатно-солевой буфер (PBS).

На 7-е сутки после оперативного вмешательства оценивали развитие признаков БА (накопление β-амилоидных бляшек) [32]. После введения амилоида в ткани головного мозга наблюдали флуоресцирующие амилоидные бляшки зеленого цвета (рис. 1).

Когнитивные функции у животных оценивали с использованием батареи нейроповеденческих тестов, результаты по которым были представлены нами ранее [33, 34].

Исследования выполняли после утверждения заявки и протокола на использование лабораторных животных для исследования на заседании биоэтической комиссии по работе с животными при локальном этическом комитете ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (выписка из протокола № 3 от 08.10.2018 г.).

### Иммуногистохимическое исследование

Экспрессию маркеров инсулинорезистентности исследовали с использованием метода непрямой иммуногистохимии для свободно плавающих срезов [32, 35].

Полученные с помощью микротомы «Thermo Scientific Microm HM 650» срезы толщиной 50 мкм промывали в PBS («Sigma»), блокировали 3% бычьим сывороточным альбумином («Sigma») в PBS и 1% Triton X-100 в течение 1 ч при комнатной температуре, затем инкубировали в течение ночи с первичными антителами IRS1, PKC, GSK3-beta, NeuN (все 1:1000, «Abcam») с 3% бычьим сывороточным альбумином в PBS и 0,2% Triton X-100 при 4°C. После инкубации с первичными антителами срезы промывали в PBS, инкубировали со вторичными антителами Goat anti-Rabbit Alexa Fluor 555 1:1000 («Abcam»), Goat anti-guinea pig Alexa Fluor 488 1:1000 («Thermo Fisher Scientific») в течение 2 ч при комнатной температуре, затем промывали в PBS. Наносили монтирующую жидкость Fluoroshield Mounting Medium with DAPI («Abcam»), накрывали срез покровным стеклом и микроскопировали с использованием конфокального микроскопа «Olympus FV 10i».

Экспрессию IRS1, GSK3-beta и PKC в нейронах миндалевидного тела головного мозга оценивали путем подсче-

та клеток в поле зрения. Локализацию IRS1, GSK3-beta и РКС определяли в цитоплазме NeuN+-нейронов миндалевидного тела.

### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы «Statplus Professional 5.9.8.5».

В каждой группе было по 5 животных. От каждого животного отбирали по 3 среза головного мозга. Подсчет клеток в каждом срезе в области миндалевидного тела осуществляли в 3 полях зрения (100×100 мкм), в каждом поле зрения наблюдали 8–10 клеток. Общее количество клеток в выборке по каждой группе составило 350–400. Количество клеток в каждой выборке отвечало нормальному распределению (оценка по критерию Колмогорова–Смирнова).

В работе анализировали 4 группы животных: мыши-самцы линий C57BL/6 с введением  $A\beta_{1-42}$  или PBS, мыши-самцы линии B6.129S6-Nlrp3tm1Bhk/JJ с введением  $A\beta_{1-42}$  или PBS. Для сравнения четырех групп по двум независимым переменным («генотип», «инъекция  $\beta$ -амилоида или PBS»; зависимая переменная — количество клеток или колокализация) использовали двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Проводили оценку взаимного влияния факторов «генотип» и «инъекция  $\beta$ -амилоида или PBS» и оценивали независимые эффекты каждого из них. Последовательное попарное сравнение исследуемых групп проводили с помощью апостериорного t-теста Сидака.

Колокализацию оценивали по коэффициенту корреляции Пирсона ( $r_{xy}$ ) для наблюдаемых в поле зрения клеток. Коэффициент корреляции Пирсона является одной из стандартных мер при определении колокализации изо-

бражений, он учитывает только сходство между формами, игнорируя при этом интенсивность сигналов. Его значения находятся в диапазоне от -1 до 1, где 0 указывает на отсутствие значимой корреляции, а -1 — на полную отрицательную корреляцию [36, 37].

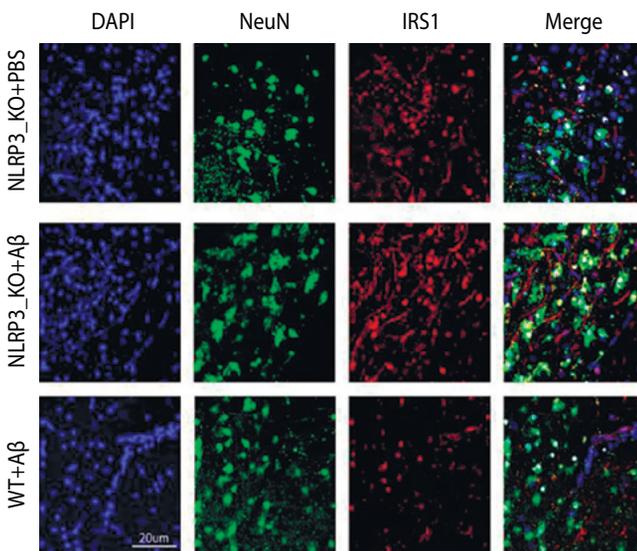
Различия принимали значимыми при  $p \leq 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее значение,  $m$  — стандартная ошибка среднего,  $p$  — уровень значимости.

### Результаты

Полученные результаты свидетельствуют о различиях в экспрессии IRS1 при введении  $\beta$ -амилоида ( $F(1,16)=12,86$ ;  $p=0,0025$ ; двухфакторный ANOVA с t-тестом Сидака). Однако не выявлено влияния отдельно фактора «генотип» или взаимного влияния факторов «генотип» и «инъекция  $\beta$ -амилоида» (рис. 2, А, В).

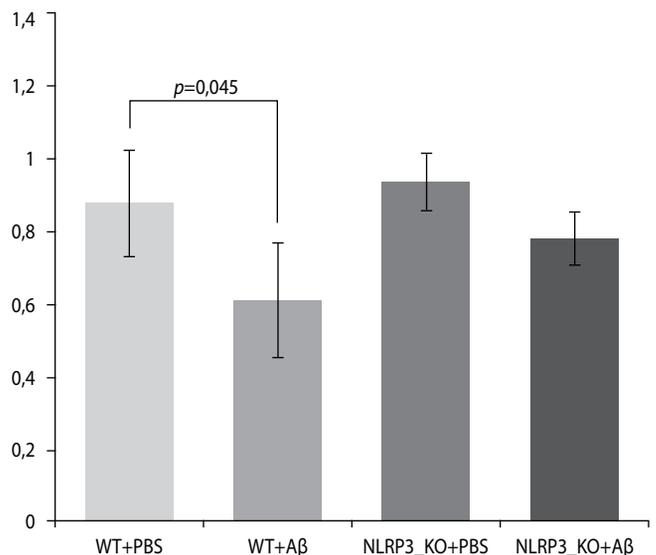
Так, при введении PBS для IRS1 с NeuN во 2-й группе  $r_{xy}=0,89 \pm 0,17$ , что статистически значимо не отличалось от 4-й группы ( $r_{xy}=0,92 \pm 0,10$ ;  $p > 0,05$ ; рис. 2, В). Однако введение  $\beta$ -амилоида в 1-й группе негативно сказалось на экспрессии IRS1 на нейронах ( $r_{xy}=0,62 \pm 0,13$ ;  $p=0,045$ ; рис. 2, В), но в 3-й группе не вызвало такого снижения (рис. 2, В).

В ходе исследования экспрессии GSK3-beta выявили статистически значимое взаимное влияние факторов «генотип» и «инъекция» ( $F(1,16)=12,95$ ,  $p=0,0024$ ), а также независимые эффекты факторов «генотип» ( $F(1,16)=30,65$ ,  $p < 0,0001$ ) и «инъекция» ( $F(1,16)=55,86$ ,  $p < 0,0001$ ; рис. 3) Так, введение PBS не влияло на экспрессию GSK3-beta в нейронах мышей 2-й (0,20±0,02) и 4-й групп (0,13±0,07;  $p > 0,05$ ; рис. 3, В). Однако мы зафиксировали статистически значимое увеличение экспрессии GSK3-beta в зрелых



**Рис. 2.** Экспрессия IRS1 в нейронах миндалевидного тела головного мозга мышей экспериментальных групп.  
А: маркер IRS1 — красный, NeuN — зеленый, DAPI-ядра — голубой; × 10;

В: коэффициент корреляции Пирсона IRS1+NeuN в 1, 3, 4-й группах. Двухфакторный ANOVA (влияние интрагиппокампальной инъекции  $\beta$ -амилоида —  $F(1,16)=12,86$ ,  $p=0,0025$ ) с последующим t-тестом Сидака



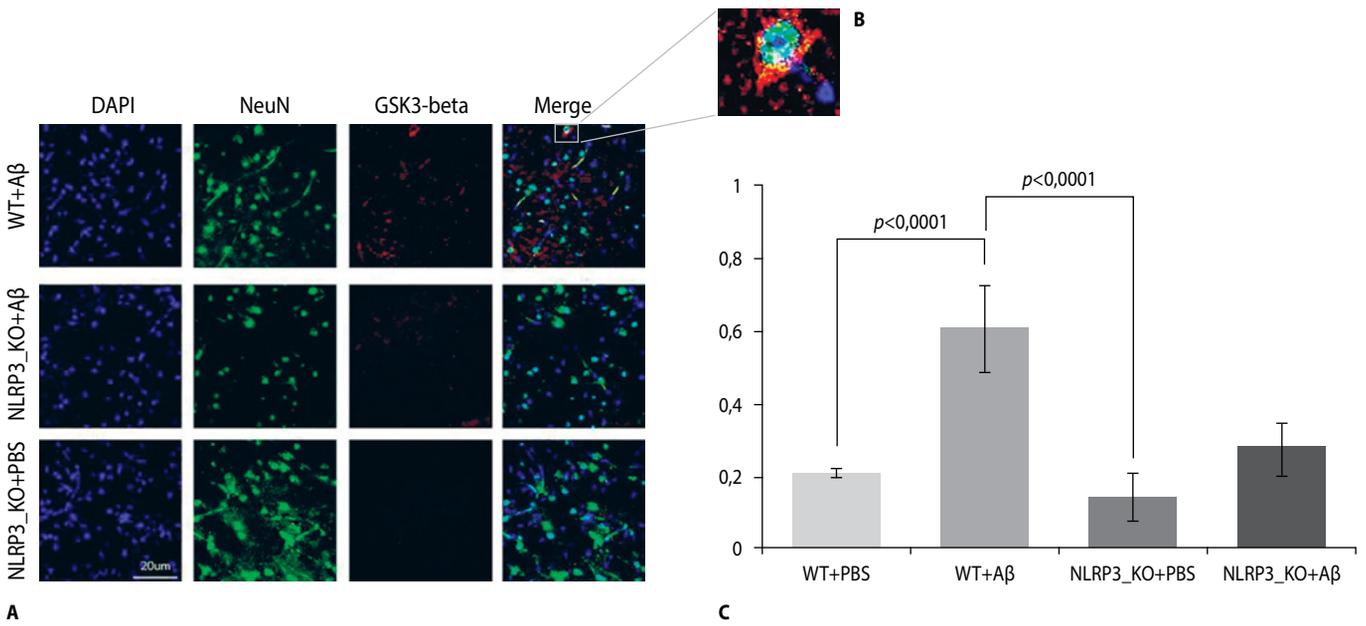
**В**

Fig. 2. IRS1 expression in the amygdala neurons in mice in the experimental group.

A: IRS1 label — red, NeuN — green, DAPI nuclei — light blue; × 10;

B: Pearson's correlation coefficient for RSI+NeuN in groups 1, 3 and 4.

Two-way ANOVA (the effect of hippocampal injection of  $\beta$ -amyloid —  $F(1,16)=12,86$ ,  $p=0,0025$ ) with subsequent Sidak t-test



**Рис. 3.** Экспрессия GSK3-beta в нейронах миндалевидного тела головного мозга мышей экспериментальных групп.

A, B: Маркер GSK3-beta — красный, NeuN — зеленый, DAPI-ядра — голубой.  
A: ×10; B: ×60.

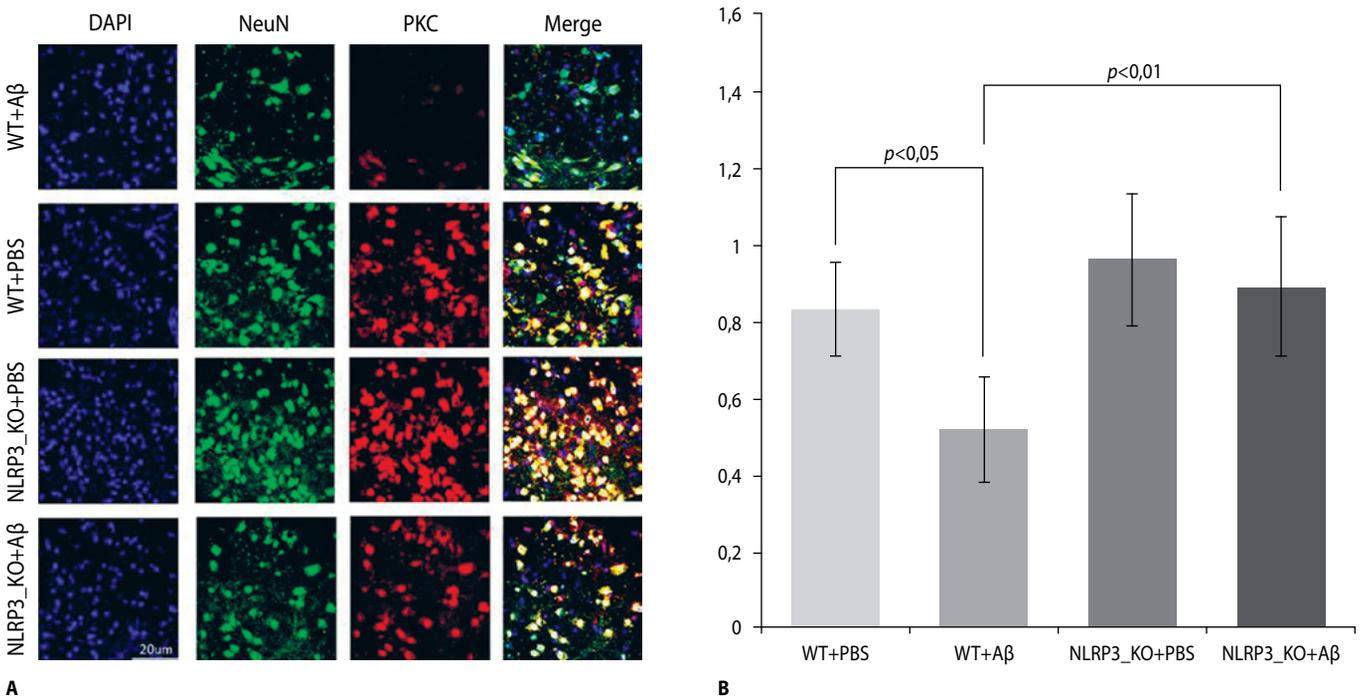
C: коэффициент корреляции Пирсона GSK3-beta+NeuN в 1, 3, 4-й группах

**Fig. 3.** GSK3B expression in amygdala neurons in experimental group mice.

GSK3B label — red, NeuN — green, DAPI nuclei — light blue.

A: ×10; B: ×60.

C: Pearson's correlation coefficient for GSK3B+NeuN in groups 1, 3 and 4



**Рис. 4.** Экспрессия PKC в нейронах миндалевидного тела головного мозга мышей экспериментальных групп.

A: маркер PKC — красный, NeuN — зеленый, DAPI-ядра — голубой; ×10.

B: коэффициент корреляции Пирсона PKC+NeuN в 1–4-й группах

**Fig. 4.** PKC expression in amygdala neurons in mice in the experimental groups.

A: PKC label — red, NeuN — green, DAPI nuclei — light blue; ×10;

B: Pearson's correlation coefficient for PKC+NeuN in groups 1–4

нейронах у мышей 1-й группы ( $0,60 \pm 0,12$ ) по сравнению с мышами как 2-й группы ( $0,20 \pm 0,02$ ;  $p < 0,0001$ ), так и 3-й группы ( $0,27 \pm 0,08$ ;  $p < 0,0001$ ; рис. 3, В).

Интересно, что при моделировании БА у мышей 3-й группы экспрессия GSK3-beta ( $0,27 \pm 0,08$ ) значимо не увеличивалась по сравнению с мышами 4-й группы ( $0,13 \pm 0,07$ ;  $p > 0,05$ ; рис. 3, В).

В результате исследования экспрессии РКС в нейронах мышей исследуемых групп нами выявлено статистически значимое влияние независимых эффектов факторов «инъекция» ( $F(1,16)=7,98$ ,  $p=0,0122$ ) и «генотип» ( $F(1,16)=12,60$ ;  $p=0,0027$ ; двухфакторный ANOVA с последующим t-тестом Сидака; рис. 4, А, В).

Так, коэффициент корреляции Пирсона РКС+NeuN в 4-й группе ( $0,96 \pm 0,17$ ) статистически значимо не отличался от данных 2-й группы ( $0,84 \pm 0,12$ ;  $p > 0,05$ ; рис. 4, В). При этом мы установили статистически значимое уменьшение экспрессии РКС у мышей 1-й группы ( $0,52 \pm 0,14$ ) по сравнению с мышами 3-й ( $0,89 \pm 0,18$ ;  $p < 0,01$ ) и 2-й групп ( $0,84 \pm 0,12$ ;  $p < 0,05$ ; рис. 4, В).

## Обсуждение

В результате многолетних эпидемиологических исследований установлена четкая связь между инсулинорезистентностью и БА [38, 39]. Ранее считалось, что мозг нечувствителен к инсулину, однако в ходе проведения серии экспериментов стало известно, что мозг использует инсулин, доставляемый через гематоэнцефалический барьер или синтезируемый локально, путем транскрипции гена инсулина [40].

Связывание инсулина с внеклеточными  $\alpha$ -субъединицами инсулинового рецептора вызывает конформационные изменения в молекуле, что приводит к аутофосфорилированию специфических остатков тирозина во внутриклеточных доменах [41]. После активации различные адаптеры и сигнальные белки, в частности IRS1, связываются с рецептором, чтобы инициировать внутриклеточный сигнальный каскад, и тем самым регулируют различные биологические функции [41, 42].

Ранее было продемонстрировано, что ангиотензин II индуцирует фосфорилирование IRS1 в Ser616 и Ser312, что приводит к его инактивации и, как следствие, ингибированию сигнального каскада инсулин–PI3K [43].

Кроме того установлено, что у пациентов с БА фосфорилированные формы IRS1 по остаткам серина локализируются диффузно в цитозоле внутри нейритных бляшек и окружающих нейрофибриллярных клубков, что свидетельствует об их прямом нейротоксическом эффекте [8].

В недавнем исследовании продемонстрировано, что pSer312–IRS1 и p-papTyr–IRS1 являются молекулами-маркерами БА [44], т.к. их наличие ясно показывает развитие инсулинорезистентности в головном мозге при хронической нейродегенерации альцгеймеровского типа. Фосфотип pSer312–IRS1 стимулирует расщепление IRS1 и приводит к его деградации [45], тогда как фосфотип p-papTyr–IRS1 индуцирует ответы, стимулируемые инсулином [46]. При этом у пациентов с БА выявлены более высокие уровни pSer312–IRS1, тогда как уровень p-papTyr–IRS1

был заметно снижен по сравнению с контрольной группой. Установлено также, что высокий уровень p-papTyr–IRS1 ассоциирован с меньшей атрофией головного мозга, в то время как высокий уровень pSer312–IRS1 — с ярко выраженной атрофией, что подтверждает их защитную и пагубную роли в патогенезе БА соответственно [44].

Ряд исследований свидетельствует о значимой роли нейровоспаления как одного из ключевых звеньев патогенеза БА [27, 47, 48]. Накопление в головном мозге  $\beta$ -амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков вызывает врожденный и адаптивный иммунный ответ в головном мозге [49, 50], что приводит к активации инфламмасом NLRP3, которые инициируют высвобождение провоспалительного цитокина интерлейкина-1 $\beta$ . Данный интерлейкин напрямую ингибирует каскад передачи сигналов инсулина путем фосфорилирования серинового остатка субстрата инсулинового рецептора и косвенно способствует выработке TNF- $\alpha$  — индуктора резистентности к инсулину [51–53].

Таким образом, мы выявили, что экспериментальная БА у мышей линии C57BL/6 (дикого типа) ассоциирована с пониженной экспрессией IRS1 в клетках нейрональной природы в миндалевидном теле головного мозга, что указывает на развитие церебральной инсулинорезистентности. Это может вызвать запуск каскада патологических реакций, приводящих к гибели нейронов, нарушению синаптической пластичности, митохондриальной дисфункции и, как следствие, прогрессированию заболевания [54, 55].

Однако установленное нами увеличение экспрессии IRS1 у NLRP3-нокаутных животных может свидетельствовать о том, что делеция инфламмасом NLRP3 имеет протекторное значение при развитии БА или умеренных когнитивных нарушений, сопровождаемых инсулинорезистентностью, за счет поддержания экспрессии IRS1 на высоком уровне.

На сегодняшний день известно, что GSK3-beta высоко экспрессируется в тканях мозга, особенно в нейронах, при этом его экспрессия в тканях развивающегося мозга намного выше, чем в тканях мозга взрослого человека [56]. Кроме того, данный фермент является одним из наиболее важных фосфорилированных киназ, играющих ключевую роль в регуляции уровня фосфорилированного  $\tau$ -белка и стабилизации микротрубочек [57], а также в росте аксонов в развивающемся мозге [58].

На данный момент имеется противоречивая информация в литературе, каким образом изменяется экспрессия GSK3-beta в ткани головного мозга при развитии БА. GSK3-beta представляет собой киназу, участвующую в фосфорилировании  $\tau$ -белка, и считается, что недостатки в сигнальной трансдукции с участием PI3K приводят к снижению передачи сигналов Akt, что имеет своим результатом снижение способности регулировать активность GSK3-beta, способствуя гиперфосфорилированию  $\tau$ -белка [59], нейрональной дисфункции, нарушению синаптической пластичности и, в конечном итоге, ускоряя процесс развития нейродегенерации [60].

Тем не менее недавние наблюдения в определенной степени противоречат этому заключению [61] и показывают, что вместо подавления происходит усиление сигнального пути PI3K–Akt–мишень рапамицина млекопитающих в нейронах головного мозга при БА. Кроме того, при БА в головном мозге экспрессия GSK3-beta была уменьшена по срав-

нению с контролем, экспрессия Ser9 восстанавливалась, а Tyr216 фосфорилированной формы GSK3-beta — увеличивалась. Фосфорилирование Ser9 или Tyr216, соответственно, может ослаблять или стимулировать активность GSK3-beta [62]. Таким образом, по данным некоторых авторов, представления о том, что чрезмерная активация GSK3-beta приводит к гиперфосфорилированию  $\tau$ -белка, не являются полностью доказанными, а терапевтические подходы, основанные на ингибировании/ослаблении GSK3-beta, продемонстрировали низкую клиническую эффективность при БА [63].

Вместе с тем, имеются данные о том, что активность GSK3-beta намного выше у пациентов с сахарным диабетом и умеренным когнитивным дефицитом, чем у когнитивно здоровых пациентов с сахарным диабетом, что указывает на то, что активация GSK3-beta может быть показателем когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом [64, 65].

Таким образом, выявленное нами увеличение экспрессии GSK3-beta в нейронах миндалевидного тела головного мозга животных дикого типа с экспериментальной БА, возможно, является следствием нарушения инсулин-сигнальных механизмов в головном мозге, реализуемых по PI3K-пути [66]. Это приводит к ингибированию пролиферации клеток, нарушению синаптической пластичности и выживания нейронов, апоптозу, что, в свою очередь, находит свое отражение в четко выраженных деструктивных изменениях процессов обучения и запоминания [67].

Известно, что несколько сигнальных путей регулируют патофизиологические процессы, вовлеченные в развитие или прогрессирование БА, одним из которых является путь РКС. РКС была названа «киназой памяти» и широко изучалась в связи с ее центральной ролью в формировании памяти как в нормальных, так и в патологических условиях, в частности при БА [68]. Так, РКС участвует в синаптическом ремоделировании, индукции синтеза белков и многих других важных для обучения и памяти процессах. Активация нейрональной РКС необходима для всех этапов обучения, включая приобретение, консолидацию и реконсолидацию памяти [69].

Ряд исследований показал, что активация РКС приводит к увеличению выработки нейропротективного растворимого белка-предшественника  $\beta$ -амилоида sAPP $\alpha$  и снижению уровня нейротоксичных видов  $\beta$ -амилоида как *in vitro*, так и *in vivo* [70]. Кроме того, активация РКС защищает нейроны от цитотоксичности  $\beta$ -амилоида [71], а также ингибирует гиперфосфорилирование  $\tau$ -белка путем фосфорилирования и инактивации GSK3-beta [72]. Стоит отметить и тот факт, что активация РКС бростатином значительно снижает скорость продукции

$\beta$ -амилоида, продлевая жизнь мышей с трансгенной моделью БА [73].

Показано, что РКС участвует в фосфорилировании субстратов инсулиновых рецепторов IRS1, необходимых для передачи сигналов инсулина [74]. В свою очередь белки IRS1 связываются с белками, содержащими домены Src-homology-2 (SH2), что приводит к стимуляции поглощения глюкозы, синтеза гликогена и белка, а также ингибированию глюконеогенеза [75]. Кроме того, РКС и инсулин могут активировать одинаковые сигнальные пути, в том числе через киназу Erk 1/2 MAP и стимуляцию src [76].

В последнее время стали доступны доказательства того, что РКС-путь играет решающую роль в синаптогенезе, лежащем в основе обучения и памяти. При этом РКС-путь находится в тесной взаимосвязи с инсулин-сигнальным путем, который также участвует в синаптогенезе и регуляции обучения и памяти [77, 78].

В совокупности, полученные нами данные свидетельствуют о том, что изменение экспрессии РКС в миндалевидном теле головного мозга при экспериментальной БА ассоциировано с формированием локальной инсулинорезистентности и определяется развитием нейровоспаления, опосредованного гиперэкспрессией NLRP3.

## Заключение

Развитие нейродегенерации альцгеймеровского типа сопровождается нарушением экспрессии IRS1 и GSK3-beta, что ассоциировано с нарушением передачи сигнала по РКС-пути и свидетельствует о развитии локальной инсулинорезистентности в миндалевидном теле головного мозга. Подавление экспрессии инфламмасом, защищая нейроны головного мозга при БА, сдерживает процесс нейровоспаления, а также умеренных когнитивных нарушений, сопровождаемых инсулинорезистентностью, за счет модуляции экспрессии IRS1, GSK3-beta и РКС. Изучение молекулярных механизмов действия инсулина в нейрональных клетках является необходимым элементом стратегии профилактики и терапии нейродегенерации различного генеза.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.*

*Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-6240.2018.7).*

*The study was funded by the grant of the President of the Russian Federation given to Russian Leading Research Teams (NII-6240.2018.7).*

## Список литературы

- Xu J., Murphy S.L., Kochanek K.D., Bastian B.A. Deaths: Final Data for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2016; 64: 100–119. PMID: 26905861.
- Reitz C., Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol* 2014; 88: 640–651. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.12.024. PMID: 24398425.
- Cai Z., Zhao B., Ratka A. Oxidative stress and  $\beta$ -amyloid protein in Alzheimer's disease. *Neuromo Med* 2011; 13: 223–250. DOI: 10.1007/s12017-011-8155-9. PMID: 21901428.
- Ferrer I. Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. *Prog Neurobiol* 2012; 97: 38–51. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.03.005. PMID: 22459297.

## References

- Xu J., Murphy S.L., Kochanek K.D., Bastian B.A. Deaths: Final Data for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2016; 64: 100–119. PMID: 26905861.
- Reitz C., Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol* 2014; 88: 640–651. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.12.024. PMID: 24398425.
- Cai Z., Zhao B., Ratka A. Oxidative stress and  $\beta$ -amyloid protein in Alzheimer's disease. *Neuromo Med* 2011; 13: 223–250. DOI: 10.1007/s12017-011-8155-9. PMID: 21901428.
- Ferrer I. Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. *Prog Neurobiol* 2012; 97: 38–51. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.03.005. PMID: 22459297.

5. Lutz M.W., Crenshaw D., Welsh-Bohmer K.A. et al. New genetic approaches to AD: lessons from APOE-TOMM40 *Phylogenetics Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16: 48. DOI: 10.1007/s11910-016-0643-8. PMID: 27039903.
6. Crane P.K., Walker R., Hubbard R.A. et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 2013; 369: 540–548. DOI: 10.1056/NEJMoa1215740. PMID: 24195564.
7. Ikram M.A., Brusselle G.G.O., Murad S.D. et al. The Rotterdam Study: 2018 update on objectives, design and main results. *Eur J Epidemiol* 2017; 32: 807–850. DOI: 10.1007/s10654-338 017-0321-4. PMID: 29064009.
8. Talbot K., Wang H., Kazi H. et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 2012; 122: 1316–1338. DOI: 10.1172/JCI59903. PMID: 22476197.
9. De Felice F.G. Alzheimer's disease and insulin resistance: translating basic science into clinical applications. *J Clin Invest* 2013; 123: 23485579. DOI: 10.1172/JCI64595. PMID: 23485579.
10. Boles A., Kandimalla R., Reddy P.H. Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017; 1863: 1026–1036. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.01.016. PMID: 28130199.
11. Kleinridders A., Ferris H.A., Cai W., Kahn C.R. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes* 2014; 63: 2232–2243. DOI: 10.2337/db14-0568. PMID: 24931034.
12. Akintola A.A., van Opstal A.M., Westendorp R.G. et al. Effect of intranasally administered insulin on cerebral blood flow and perfusion; a randomized experiment in young and older adults. *Aging (Albany NY)* 2017; 9: 790–802. DOI: 10.18632/aging.101192. PMID: 28291957.
13. Schmitz L., Kuglin R., Bae-Gartz I. et al. Hippocampal insulin resistance links maternal obesity with impaired neuronal plasticity in adult offspring. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 89: 46–52. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.12.023. PMID: 29324300.
14. Park C.R., Seeley R.J., Craft S., Woods S.C. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiol Behav* 2000; 68: 509–514. DOI: 10.1016/S0031-9384(99)00220-6. PMID: 10713291.
15. Macklin L., Griffith C.M., Cai Y. et al. Glucose tolerance and insulin sensitivity are impaired in APP/PS1 transgenic mice prior to amyloid plaque pathogenesis and cognitive decline. *Exp Gerontol* 2017; 88: 9–18. DOI: 10.1016/j.exger.2016.12.019. PMID: 28025127.
16. Batista A.F., Forny-Germano L., Clarke J.R. et al. The diabetes drug liraglutide reverses cognitive impairment in mice and attenuates insulin receptor and synaptic pathology in a non-human primate model of Alzheimer's disease. *J Pathol* 2018; 245: 85–100. DOI: 10.1002/path.5056. PMID: 29435980.
17. De Felice F., Vieira N.N.M., Bomfim T. et al. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106: 1971–1976. DOI: 10.1073/pnas.0901917106. PMID: 19188609.
18. Ma Q.-L., Yang F., Rosario E.R. et al. Beta-amyloid oligomers induce phosphorylation of tau and inactivation of insulin receptor substrate via c-Jun N-terminal kinase signaling: suppression by omega-3 fatty acids and curcumin. *J Neurosci* 2009; 29: 9078–9089. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1071-09.2009. PMID: 19605645.
19. Steen E., Terry B.M., Rivera E.J. et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease — is this type 3 diabetes? *J Alzheimer's Dis* 2005; 7: 63–80. DOI: 10.3233/JAD-2005-7107. PMID: 15750215.
20. Bomfim T.R., Forny-Germano L., Sathler L.B. et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated Aβ oligomers. *J Clin Invest* 2012; 122: 1339–1353. DOI: 10.1172/JCI57256DS1. PMID: 22476196.
21. Epelbaum S., Youssef I., Lacor P.N. et al. Acute amnesic encephalopathy in amyloid-β oligomer-injected mice is due to their widespread diffusion *in vivo*. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 2043–2052. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.005. PMID: 25862419.
22. Sipos E., Kurunczi A., Kasza A. et al. Beta-amyloid pathology in the entorhinal cortex of rats induces memory deficits: implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2007; 147: 28–36. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.04.011. PMID: 17499931.
23. Комлева Ю.А., Малиновская Н.А., Горина Я.В. и др. Экспрессия молекул CD38 и CD157 в ольфакторных луковицах головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Сибирское медицинское обозрение* 2015; 5: 45–49.
24. Encinas J.M., Enikolopov G. Identifying and quantitating neural stem and progenitor cells in the adult brain. *Methods Cell Biol* 2008; 85: 243–272. DOI: 10.1016/s0091-679x(08)85011-x. PMID: 18155466.
25. Ott A., Stolk R.P., van Harskamp F. et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53: 1937–1942. DOI: 10.1212/WNL.53.9.1937. PMID: 10599761.
26. Kurochkin I.V., Guarnera E., Berezovsky I. N. Insulin-degrading enzyme in the fight against Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 2018; 39: 49–58. DOI: 10.1016/j.tips.2017.10.008. PMID: 29132916.
27. Gray S.M., Meijer R.I., Barrett E.J. Insulin regulates brain function, but how does it get there? *Diabetes* 2014; 63: 3992–3997. DOI: 10.2337/db14-0340. PMID: 25414013.
28. Sadagurski M., Dong X.C., Myers M.G. Jr., White M.F. Irs2 and Irs4 synergize in non-LepRb neurons to control energy balance and glucose homeosta-
5. Lutz M.W., Crenshaw D., Welsh-Bohmer K.A. et al. New genetic approaches to AD: lessons from APOE-TOMM40 *Phylogenetics Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16: 48. DOI: 10.1007/s11910-016-0643-8. PMID: 27039903.
6. Crane P.K., Walker R., Hubbard R.A. et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 2013; 369: 540–548. DOI: 10.1056/NEJMoa1215740. PMID: 24195564.
7. Ikram M.A., Brusselle G.G.O., Murad S.D. et al. The Rotterdam Study: 2018 update on objectives, design and main results. *Eur J Epidemiol* 2017; 32: 807–850. DOI: 10.1007/s10654-338 017-0321-4. PMID: 29064009.
8. Talbot K., Wang H., Kazi H. et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 2012; 122: 1316–1338. DOI: 10.1172/JCI59903. PMID: 22476197.
9. De Felice F.G. Alzheimer's disease and insulin resistance: translating basic science into clinical applications. *J Clin Invest* 2013; 123: 23485579. DOI: 10.1172/JCI64595. PMID: 23485579.
10. Boles A., Kandimalla R., Reddy P.H. Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017; 1863: 1026–1036. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.01.016. PMID: 28130199.
11. Kleinridders A., Ferris H.A., Cai W., Kahn C.R. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes* 2014; 63: 2232–2243. DOI: 10.2337/db14-0568. PMID: 24931034.
12. Akintola A.A., van Opstal A.M., Westendorp R.G. et al. Effect of intranasally administered insulin on cerebral blood flow and perfusion; a randomized experiment in young and older adults. *Aging (Albany NY)* 2017; 9: 790–802. DOI: 10.18632/aging.101192. PMID: 28291957.
13. Schmitz L., Kuglin R., Bae-Gartz I. et al. Hippocampal insulin resistance links maternal obesity with impaired neuronal plasticity in adult offspring. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 89: 46–52. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.12.023. PMID: 29324300.
14. Park C.R., Seeley R.J., Craft S., Woods S.C. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiol Behav* 2000; 68: 509–514. DOI: 10.1016/S0031-9384(99)00220-6. PMID: 10713291.
15. Macklin L., Griffith C.M., Cai Y. et al. Glucose tolerance and insulin sensitivity are impaired in APP/PS1 transgenic mice prior to amyloid plaque pathogenesis and cognitive decline. *Exp Gerontol* 2017; 88: 9–18. DOI: 10.1016/j.exger.2016.12.019. PMID: 28025127.
16. Batista A.F., Forny-Germano L., Clarke J.R. et al. The diabetes drug liraglutide reverses cognitive impairment in mice and attenuates insulin receptor and synaptic pathology in a non-human primate model of Alzheimer's disease. *J Pathol* 2018; 245: 85–100. DOI: 10.1002/path.5056. PMID: 29435980.
17. De Felice F., Vieira N.N.M., Bomfim T. et al. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106: 1971–1976. DOI: 10.1073/pnas.0901917106. PMID: 19188609.
18. Ma Q.-L., Yang F., Rosario E.R. et al. Beta-amyloid oligomers induce phosphorylation of tau and inactivation of insulin receptor substrate via c-Jun N-terminal kinase signaling: suppression by omega-3 fatty acids and curcumin. *J Neurosci* 2009; 29: 9078–9089. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1071-09.2009. PMID: 19605645.
19. Steen E., Terry B.M., Rivera E.J. et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease — is this type 3 diabetes? *J Alzheimer's Dis* 2005; 7: 63–80. DOI: 10.3233/JAD-2005-7107. PMID: 15750215.
20. Bomfim T.R., Forny-Germano L., Sathler L.B. et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated Aβ oligomers. *J Clin Invest* 2012; 122: 1339–1353. DOI: 10.1172/JCI57256DS1. PMID: 22476196.
21. Epelbaum S., Youssef I., Lacor P.N. et al. Acute amnesic encephalopathy in amyloid-β oligomer-injected mice is due to their widespread diffusion *in vivo*. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 2043–2052. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.005. PMID: 25862419.
22. Sipos E., Kurunczi A., Kasza A. et al. Beta-amyloid pathology in the entorhinal cortex of rats induces memory deficits: implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2007; 147: 28–36. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.04.011. PMID: 17499931.
23. Комлева Ю.А., Малиновская Н.А., Горина Я.В. и др. [Expression of CD38 and CD157 molecules in olfactory bulbs of brain in experimental Alzheimer's disease]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2015; 5: 45–49. (In Russ.).
24. Encinas J.M., Enikolopov G. Identifying and quantitating neural stem and progenitor cells in the adult brain. *Methods Cell Biol* 2008; 85: 243–272. DOI: 10.1016/s0091-679x(08)85011-x. PMID: 18155466.
25. Ott A., Stolk R.P., van Harskamp F. et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53: 1937–1942. DOI: 10.1212/WNL.53.9.1937. PMID: 10599761.
26. Kurochkin I.V., Guarnera E., Berezovsky I. N. Insulin-degrading enzyme in the fight against Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 2018; 39: 49–58. DOI: 10.1016/j.tips.2017.10.008. PMID: 29132916.
27. Gray S.M., Meijer R.I., Barrett E.J. Insulin regulates brain function, but how does it get there? *Diabetes* 2014; 63: 3992–3997. DOI: 10.2337/db14-0340. PMID: 25414013.
28. Sadagurski M., Dong X.C., Myers M.G. Jr., White M.F. Irs2 and Irs4 synergize in non-LepRb neurons to control energy balance and glucose homeosta-

- sis. *Mol Metab* 2014; 3: 55–63. DOI: 10.1016/j.molmet.2013.10.004. PMID: 24567904.
29. Hubbard S.R. Structure and mechanism of the insulin receptor tyrosine kinase. In: Bradshaw R.A., Dennis E.A. (eds.) *Handbook of Cell Signaling*. N.Y.: Academic Press, 2009: 307–313. DOI: 10.1016/B978-0-12-374145-5.X0001-0.
30. Hale L.J., Coward R.J. Insulin signalling to the kidney in health and disease. *Clin Sci (Lond)* 2013; 124: 351–370. DOI: 10.1042/CS20120378. PMID: 23190266.
31. Kapogiannis D., Boxer A., Schwartz J.B. et al. Dysfunctionally phosphorylated type 1 insulin receptor substrate in neural-derived blood exosomes of pre-clinical Alzheimer's disease. *FASEB J* 2015; 29: 589–596. DOI: 10.1096/fj.14-262048. PMID: 25342129.
32. Andreozzi F., Laratta E., Sciacqua A. et al. Angiotensin II impairs the insulin signaling pathway promoting production of nitric oxide by inducing phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser312 and Ser616 in human umbilical vein endothelial cells. *Circ Res* 2004; 94: 1211–1218. DOI: 10.1161/01.RES.0000126501.34994.96. PMID: 15044323.
33. Pederson T.M., Kramer D.L., Rondinone C.M. Serine/threonine phosphorylation of IRS-1 triggers its degradation: possible regulation by tyrosine phosphorylation. *Diabetes* 2001; 50: 24–31. DOI: 10.2337/diabetes.50.1.24. PMID: 11147790.
34. Gual P., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J.F. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie* 2005; 87: 99–109. DOI: 10.1016/j.biochi.2004.10.019. PMID: 15733744.
35. Woodgett J.R. Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3/factor A. *EMBO J* 1990; 9: 2431–2438. PMID: 2164470.
36. Cho J.H., Johnson G.V. Primed phosphorylation of tau at Thr231 by glycogen synthase kinase 3beta (GSK3beta) plays a critical role in regulating tau's ability to bind and stabilize microtubules. *J Neurochem* 2004; 88: 349–358. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02155.x. PMID: 14690523.
37. Takahashi M., Tomizawa K., Kato R. et al. Localization and developmental changes of tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3 beta in rat brain. *J Neurochem* 1994; 63: 245–255. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1994.63010245.x. PMID: 7515946.
38. Lahmy V., Meunier J., Malmström S. et al. Blockade of tau hyperphosphorylation and Aβ 1–42 generation by the aminotetrahydrofuran derivative ANAV-EX2-73, a mixed muscarinic and σ 1 receptor agonist, in a nontransgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 1706–1723. DOI: 10.1038/npp.2013.70. PMID: 23493042.
39. Hernandez F., Lucas J.J., Avila J. GSK3 and tau: two convergence points in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*. *J Alzheimers Dis* 2013; 33 Suppl 1: S141–S144. DOI: 10.3233/JAD-2012-129025. PMID: 22710914.
40. Tramutola A., Triplett J. C., Di Domenico F. et al. Alteration of mTOR signaling occurs early in the progression of Alzheimer disease (AD): analysis of brain from subjects with pre-clinical AD, amnesic mild cognitive impairment and late-stage AD. *J Neurochem* 2015; 133:739–749. DOI: 10.1111/jnc.13037. PMID: 25645581.
41. Griffin R. J., Moloney A., Kelliher M. et al. Activation of Akt/PKB, increased phosphorylation of Akt substrates and loss and altered distribution of Akt and PTEN are features of Alzheimer's disease pathology. *J Neurochem* 2005; 93: 105–117. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02949.x. PMID: 15773910.
42. Lovestone S., Boada M., Dubois B. et al. A phase II trial of tideglusib in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2015; 45: 75–88. DOI: 10.3233/JAD-141959. PMID: 25537011.
43. Xu Z.-P., Yang S.-L., Zhao S. et al. Biomarkers for early diagnostic of mild cognitive impairment in type-2 diabetes patients: a multicentre, retrospective, nested case–control study. *EBioMedicine* 2016; 5: 105–113. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.014. PMID: 27077117.
44. Maqbool M., Hoda N. GSK3 inhibitors in the therapeutic development of diabetes, cancer and Neurodegeneration: Past, present and future. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 4332–4350. DOI: 10.2174/1381612823666170714141450. PMID: 28714403.
45. Zhang Y., Zhang Z., Wang H. et al. Neuroprotective effect of ginsenoside Rg1 prevents cognitive impairment induced by isoflurane anesthesia in aged rats via antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects mediated by the PI3K/AKT/GSK-3beta pathway. *Mol Med Rep* 2016; 14: 2778–2784. DOI: 10.3892/mmr.2016.5556. PMID: 27485139.
46. Lucke-Wold B.P., Turner R.C., Logsdon A.F. et al. Common mechanisms of Alzheimer's disease and ischemic stroke: the role of protein kinase C in the progression of age-related neurodegeneration. *J Alzheimer's Dis* 2015; 43, 711–724. DOI: 10.3233/JAD-141422. PMID: 25114088.
47. Nelson T.J., Sun M.K., Hongpaisan J., Alkon D.L. Insulin, PKC signaling pathways and synaptic remodeling during memory storage and neuronal repair. *Eur J Pharmacol* 2008; 585: 76–87. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.01.051. PMID: 18402935.
48. Alkon D.L., Sun M.-K., Nelson T.J. PKC signaling deficits: a mechanistic hypothesis for the origins of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 51–60. DOI: 10.1016/j.tips.2006.12.002. PMID: 17218018.
49. Garrido J.L., Godoy J.A., Alvarez A. et al. Protein kinase C inhibits amyloid beta peptide neurotoxicity by acting on members of the Wnt pathway. *FASEB J* 2002; 16: 1982–1984. DOI: 10.1096/fj.02-0327fje. PMID: 12397090.
50. Isagawa T., Mukai H., Oishi K. et al. Dual effects of PKNalpha and protein kinase C on phosphorylation of tau protein by glycogen synthase kinase-3beta. *Bio-*
- sis. *Mol Metab* 2014; 3: 55–63. DOI: 10.1016/j.molmet.2013.10.004. PMID: 24567904.
29. Hubbard S.R. Structure and mechanism of the insulin receptor tyrosine kinase. In: Bradshaw R.A., Dennis E.A. (eds.) *Handbook of Cell Signaling*. N.Y.: Academic Press, 2009: 307–313. DOI: 10.1016/B978-0-12-374145-5.X0001-0.
30. Hale L.J., Coward R.J. Insulin signalling to the kidney in health and disease. *Clin Sci (Lond)* 2013; 124: 351–370. DOI: 10.1042/CS20120378. PMID: 23190266.
31. Kapogiannis D., Boxer A., Schwartz J.B. et al. Dysfunctionally phosphorylated type 1 insulin receptor substrate in neural-derived blood exosomes of pre-clinical Alzheimer's disease. *FASEB J* 2015; 29: 589–596. DOI: 10.1096/fj.14-262048. PMID: 25342129.
32. Andreozzi F., Laratta E., Sciacqua A. et al. Angiotensin II impairs the insulin signaling pathway promoting production of nitric oxide by inducing phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser312 and Ser616 in human umbilical vein endothelial cells. *Circ Res* 2004; 94: 1211–1218. DOI: 10.1161/01.RES.0000126501.34994.96. PMID: 15044323.
33. Pederson T.M., Kramer D.L., Rondinone C.M. Serine/threonine phosphorylation of IRS-1 triggers its degradation: possible regulation by tyrosine phosphorylation. *Diabetes* 2001; 50: 24–31. DOI: 10.2337/diabetes.50.1.24. PMID: 11147790.
34. Gual P., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J.F. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie* 2005; 87: 99–109. DOI: 10.1016/j.biochi.2004.10.019. PMID: 15733744.
35. Woodgett J.R. Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3/factor A. *EMBO J* 1990; 9: 2431–2438. PMID: 2164470.
36. Cho J.H., Johnson G.V. Primed phosphorylation of tau at Thr231 by glycogen synthase kinase 3beta (GSK3beta) plays a critical role in regulating tau's ability to bind and stabilize microtubules. *J Neurochem* 2004; 88: 349–358. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02155.x. PMID: 14690523.
37. Takahashi M., Tomizawa K., Kato R. et al. Localization and developmental changes of tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3 beta in rat brain. *J Neurochem* 1994; 63: 245–255. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1994.63010245.x. PMID: 7515946.
38. Lahmy V., Meunier J., Malmström S. et al. Blockade of tau hyperphosphorylation and Aβ 1–42 generation by the aminotetrahydrofuran derivative ANAV-EX2-73, a mixed muscarinic and σ 1 receptor agonist, in a nontransgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 1706–1723. DOI: 10.1038/npp.2013.70. PMID: 23493042.
39. Hernandez F., Lucas J.J., Avila J. GSK3 and tau: two convergence points in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*. *J Alzheimers Dis* 2013; 33 Suppl 1: S141–S144. DOI: 10.3233/JAD-2012-129025. PMID: 22710914.
40. Tramutola A., Triplett J. C., Di Domenico F. et al. Alteration of mTOR signaling occurs early in the progression of Alzheimer disease (AD): analysis of brain from subjects with pre-clinical AD, amnesic mild cognitive impairment and late-stage AD. *J Neurochem* 2015; 133:739–749. DOI: 10.1111/jnc.13037. PMID: 25645581.
41. Griffin R. J., Moloney A., Kelliher M. et al. Activation of Akt/PKB, increased phosphorylation of Akt substrates and loss and altered distribution of Akt and PTEN are features of Alzheimer's disease pathology. *J Neurochem* 2005; 93: 105–117. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02949.x. PMID: 15773910.
42. Lovestone S., Boada M., Dubois B. et al. A phase II trial of tideglusib in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2015; 45: 75–88. DOI: 10.3233/JAD-141959. PMID: 25537011.
43. Xu Z.-P., Yang S.-L., Zhao S. et al. Biomarkers for early diagnostic of mild cognitive impairment in type-2 diabetes patients: a multicentre, retrospective, nested case–control study. *EBioMedicine* 2016; 5: 105–113. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.014. PMID: 27077117.
44. Maqbool M., Hoda N. GSK3 inhibitors in the therapeutic development of diabetes, cancer and Neurodegeneration: Past, present and future. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 4332–4350. DOI: 10.2174/1381612823666170714141450. PMID: 28714403.
45. Zhang Y., Zhang Z., Wang H. et al. Neuroprotective effect of ginsenoside Rg1 prevents cognitive impairment induced by isoflurane anesthesia in aged rats via antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects mediated by the PI3K/AKT/GSK-3beta pathway. *Mol Med Rep* 2016; 14: 2778–2784. DOI: 10.3892/mmr.2016.5556. PMID: 27485139.
46. Lucke-Wold B.P., Turner R.C., Logsdon A.F. et al. Common mechanisms of Alzheimer's disease and ischemic stroke: the role of protein kinase C in the progression of age-related neurodegeneration. *J Alzheimer's Dis* 2015; 43, 711–724. DOI: 10.3233/JAD-141422. PMID: 25114088.
47. Nelson T.J., Sun M.K., Hongpaisan J., Alkon D.L. Insulin, PKC signaling pathways and synaptic remodeling during memory storage and neuronal repair. *Eur J Pharmacol* 2008; 585: 76–87. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.01.051. PMID: 18402935.
48. Alkon D.L., Sun M.-K., Nelson T.J. PKC signaling deficits: a mechanistic hypothesis for the origins of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 51–60. DOI: 10.1016/j.tips.2006.12.002. PMID: 17218018.
49. Garrido J.L., Godoy J.A., Alvarez A. et al. Protein kinase C inhibits amyloid beta peptide neurotoxicity by acting on members of the Wnt pathway. *FASEB J* 2002; 16: 1982–1984. DOI: 10.1096/fj.02-0327fje. PMID: 12397090.
50. Isagawa T., Mukai H., Oishi K. et al. Dual effects of PKNalpha and protein kinase C on phosphorylation of tau protein by glycogen synthase kinase-3beta. *Bio-*

*chem Biophys Res Commun* 2000; 273: 209–212. DOI: 10.1006/bbrc.2000.2926. PMID: 10873588.

51. Etcheberrigaray R., Tan M., Dewachter I. et al. Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 11141–11146. DOI: 10.1073/pnas.0403921101. PMID: 15263077.

52. Nawaratne R., Gray A., Jørgensen C.H. et al. Regulation of insulin receptor substrate 1 pleckstrin homology domain by protein kinase C: role of serine 24 phosphorylation. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 1838–1852. DOI: 10.1210/me.2005-0536. PMID: 16574739.

53. Taniguchi C.M., Emanuelli B., Kahn C.R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 85–96. DOI: 10.1038/nrm1837. PMID: 16493415.

54. Ito-Ishida A., Kakegawa W., Yuzaki M. ERK1/2 but not p38 MAP kinase is essential for the long-term depression in mouse cerebellar slices. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 1617–1622. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.05055.x. PMID: 17004925.

55. Nelson T.J., Backlund Jr P.S., Alkon D.L. Hippocampal protein-protein interactions in spatial memory. *Hippocampus* 2004; 14: 46–57. DOI: 10.1002/hipo.10152. PMID: 15058482.

56. Hongpaisan J., Alkon D.L. A structural basis for enhancement of long-term associative memory in single dendritic spines regulated by PKC. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19571–19576. DOI: 10.1073/pnas.0709311104. PMID: 18073185.

Поступила 25.04.2019

Принята в печать 11.10.2019

*chem Biophys Res Commun* 2000; 273: 209–212. DOI: 10.1006/bbrc.2000.2926. PMID: 10873588.

51. Etcheberrigaray R., Tan M., Dewachter I. et al. Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 11141–11146. DOI: 10.1073/pnas.0403921101. PMID: 15263077.

52. Nawaratne R., Gray A., Jørgensen C.H. et al. Regulation of insulin receptor substrate 1 pleckstrin homology domain by protein kinase C: role of serine 24 phosphorylation. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 1838–1852. DOI: 10.1210/me.2005-0536. PMID: 16574739.

53. Taniguchi C.M., Emanuelli B., Kahn C.R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 85–96. DOI: 10.1038/nrm1837. PMID: 16493415.

54. Ito-Ishida A., Kakegawa W., Yuzaki M. ERK1/2 but not p38 MAP kinase is essential for the long-term depression in mouse cerebellar slices. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 1617–1622. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.05055.x. PMID: 17004925.

55. Nelson T.J., Backlund Jr P.S., Alkon D.L. Hippocampal protein-protein interactions in spatial memory. *Hippocampus* 2004; 14: 46–57. DOI: 10.1002/hipo.10152. PMID: 15058482.

56. Hongpaisan J., Alkon D.L. A structural basis for enhancement of long-term associative memory in single dendritic spines regulated by PKC. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19571–19576. DOI: 10.1073/pnas.0709311104. PMID: 18073185.

Received 25.04.2019

Accepted 11.10.2019

**Информация об авторах:** Горина Яна Валерьевна — к.фарм.н., доц. каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;

Комлева Юлия Константиновна — к.м.н., доц. каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;

Лопатина Ольга Леонидовна — д.б.н., проф. каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;

Черных Анатолий Игоревич — врач, Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск, Россия;

Салмина Алла Борисовна — д.м.н., проф., зав. каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия.

**Information about the authors:** Yana V. Gorina, PhD (Pharm.), Assistant Professor, Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

Yuliya K. Komleva, PhD (Med.), Assistant Professor, Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

Olga L. Lopatina, D. Sci. (Biol.), Professor, Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

Anatolii I. Chernykh, surgeon, Krasnoyarsk Clinical Hospital N 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia;

Alla B. Salmina, D. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Head of the Research Institute of Molecular Medicine and Pathological Biochemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia.

# Динамика морфофункционального развития нейронной сети в диссоциированной культуре клеток коры головного мозга крысы

Е.Е. Генрихс<sup>1</sup>, О.П. Александрова<sup>1</sup>, Е.В. Стельмашук<sup>1</sup>, С.В. Новикова<sup>1</sup>, Д.Н. Воронков<sup>1</sup>, Н.К. Исаев<sup>1,2</sup>, Л.Г. Хаспеков<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

**Введение.** Исследование морфофункционального развития нейронов в диссоциированной культуре клеток головного мозга с использованием современных клеточных технологий является актуальной задачей экспериментальной неврологии, решение которой необходимо для успешного моделирования *in vitro* острых и хронических форм церебральной патологии.

**Цель работы** — морфофункциональное исследование *in vitro* динамики дифференцировки нейронов коры головного мозга крыс с использованием комплекса методов иммуноцитохимического, флуоресцентного и электрофизиологического анализа.

**Материалы и методы.** Исследована степень дифференцировки культур на 3–4-е и 10–11-е сутки культивирования *in vitro*, определяемая по интенсивности экспрессии белка PSA-NCAM и уровню кальциевой перегрузки нейронов под влиянием глутамата, в сопоставлении с показателями функциональной активности нейронной сети, культивированной на мультиэлектродной матрице, и их изменениями при гиперстимуляции глутаматных рецепторов.

**Результаты.** Для зрелых нейронов (10–11 сут культивирования) характерны значительное повышение концентрации внутриклеточного кальция, вызываемое глутаматом, отсутствие в них околядерных скоплений PSA-NCAM, обнаруживаемых лишь в незрелых клетках (3–4 сут культивирования), торможение глутаматом пачечной активности нейронной сети, сформированной к 10–11-м суткам *in vitro*, при отсутствии его влияния на генерацию одиночных потенциалов действия. В то же время экзогенный селективный агонист одного из подтипов глутаматных рецепторов — канинат полностью блокировал спонтанную активность зрелых нейронов.

**Заключение.** К 10–11-м суткам культивирования *in vitro* нейроны новой коры крыс достигают уровня дифференцировки, необходимого для моделирования церебральных патологических состояний. К этому сроку процесс нарушения функционирования нейронной сети, сформированной на мультиэлектродной матрице, при гиперактивации глутаматных рецепторов носит многоуровневый характер: при эксайтотоксическом повреждении под влиянием глутамата избирательно нарушается пачечная активность нейронов, а при более выраженной цитотоксичности, вызываемой канинатом, спонтанная биоэлектрическая активность блокируется полностью.

**Ключевые слова:** культивированные нейроны, белок PSA-NCAM, глутаматные рецепторы, внутриклеточная концентрация кальция, мультиэлектродная система, спонтанная биоэлектрическая активность.

**Адрес для корреспонденции:** 105064, Москва, пер. Обуха, д. 5, стр. 2, ФГБНУ НЦН. E-mail: khaspekleon@mail.ru. Хаспеков Л.Г.

**Для цитирования:** Генрихс Е.Е., Александрова О.П., Стельмашук Е.В., Новикова С.В., Воронков Д.Н., Исаев Н.К., Хаспеков Л.Г. Динамика морфофункционального развития нейронной сети в диссоциированной культуре клеток коры головного мозга крысы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 38–45.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.6

## Changes in the morphofunctional development of the neuronal network in a dissociated cell culture of rat cerebral cortical neurons

Elizaveta E. Genrikhs<sup>1</sup>, Olga P. Aleksandrova<sup>1</sup>, Elena V. Stelmashuk<sup>1</sup>, Svetlana V. Novikova<sup>1</sup>,  
Dmitriy N. Voronkov<sup>1</sup>, Nikolay K. Isaev<sup>1,2</sup>, Leonid G. Khaspekov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Introduction.** Study of the morphofunctional neuronal development in a dissociated cerebrocortical cell culture, using modern cell technologies, is a priority in experimental neurology, which is required for successful *in vitro* modelling of acute and chronic forms of cerebral pathology.

**Study aim.** A morphofunctional study of the *in vitro* changes in neuronal differentiation of rat cerebral cortical neurons, using a range of analysis methods, including immunohistochemistry, fluorescence, and electrophysiology.

**Materials and methods.** We investigated the degree of culture differentiation on day 3–4 and day 10–11 of *in vitro* cultivation, measured by the intensity of the PSA-NCAM protein expression and the level of neuronal glutamate-induced calcium overload. That was then compared with the functional activity of the neuronal network cultivated on a microelectrode array, and with changes of the neuronal network's activity in response to glutamate receptor overstimulation.

**Results.** A significant glutamate-induced increase of the intracellular calcium concentration was typical for mature neurons (day 10–11 of cultivation), along with a lack of PSA-NCAM paranuclear accumulation, which was only found in immature cells (day 3–4 of cultivation). There was a glutamate suppression of the neuronal network burst activity, formed *in vitro* by day 10–11, with had no effect on the generation of single action potentials. At the same time, kainate, the exogenous selective agonist of the one of the glutamate subtypes, completely blocked spontaneous activity of the mature neurons.

**Conclusion.** Neocortical rat neurons reach the differentiation level necessary for the modelling of the cerebral pathologies by day 10–11 of *in vitro* cultivation. At this point, the process of disruption of the microelectrode array cultivated neuronal network by the glutamate receptor overactivation, has become multilayered: excitotoxic glutamate-induced damage produces selective disruption of neuronal burst activity, and with the greater cytotoxicity caused by kainate, spontaneous bioelectrical activity is completely blocked.

**Keywords:** cultivated neurons, PSA-NCAM protein, glutamate receptors, intracellular calcium concentration, multielectrode system, spontaneous bioelectrical activity.

**For correspondence:** 105064, Russia, Moscow, Obukha per., 5, build. 2. Research Center of Neurology. E-mail: khaspekleon@mail.ru. Khaspekov L.G.

**For citation:** Genrikhs E.E., Aleksandrova O.P., Stelmashuk E.V., Novikova S.V., Voronkov D.N., Isaev N.K., Khaspekov L.G. [Changes in the morphofunctional development of the neuronal network in a dissociated cell culture of rat cerebral cortical neurons]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 38–45. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.6

## Введение

Гиперактивация глутаматных рецепторов (ГР) играет чрезвычайно важную роль в развитии таких патологических состояний головного мозга, как гипоксия/ишемия, черепно-мозговая травма, хронические нейродегенеративные заболевания и др. Для моделирования этих состояний *in vitro* широко используются культуры клеток и ткани новой коры, содержащей нейроны с высокой плотностью ГР, эффект гиперактивации которых зависит от степени дифференцировки нейронов. Так, при гипоксии/ишемии мозга новорожденных крыс апоптотическая гибель нейронов происходит при участии апоптозиндуцирующего фактора, тогда как у взрослых животных она развивается по пути, опосредуемому активацией каспаз [1]. Незрелые нейроны *in vitro* более чувствительны к ацидозу и действию стрептозотина, тогда как зрелые — к гиперстимуляции ионотропных ГР [2, 3]. Поскольку эмбриональные клетки новой коры, помещаемые в условия культивирования на стадии нейробластов, проходят основные этапы дифференцировки *in vitro*, необходима детальная характеристика этого процесса, позволяющая сопоставить результаты, полученные на моделях *in vivo* и *in vitro*, и осуществить адекватное моделирование церебральной патологии, для чего требуется достаточно высокий уровень дифференцировки культивируемых нейронов. Определить его позволяют иммуноцитохимическое выявление белкового маркера незрелых нейронов (PSA-NCAM) [4], степень повышения внутриклеточной концентрации кальция ( $[Ca^{2+}]_i$ ) под влиянием глутамата [5] и результаты исследования динамики спонтанной биоэлектрической активности нейронной сети, которая формируется клетками новой коры, культивируемыми в мультиэлектродной матрице (МЭМ) [6, 7].

**Целью** работы было исследование *in vitro* уровня дифференцировки нейронов коры головного мозга крыс, определяемого по интенсивности экспрессии белка PSA-NCAM и степени кальциевой перегрузки клеток под влиянием глу-

тамата, в сопоставлении с показателями функциональной активности нейронной сети и их изменениями при гиперстимуляции ГР.

## Материалы и методы

### Получение первичных диссоциированных культур клеток коры головного мозга крыс

Работа выполнена на первичных культурах клеток, полученных методом ферментно-механической диссоциации ткани коры полушарий мозга 17–18-дневных эмбрионов крыс Вистар [8]. Обращение и экспериментальные процедуры с животными выполнялись в соответствии с директивами Совета Европейского сообщества 86/609/ЕЕС об использовании животных для экспериментальных исследований. Экспериментальные протоколы были одобрены этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 2-5/16). Производили дислокацию позвонков шейного отдела наркотизированных эфиром беременных крыс, операционное поле обрабатывали 2% раствором йода, стерильными инструментами (хирургический пинцет и ножницы) срезали кожу с живота, вскрывали брюшину, аккуратно иссекали рога матки с эмбрионами и переносили их в стерильную чашку Петри (диаметр 90 мм). Извлеченных из матки животного 17–18-суточных эмбрионов промывали стерильным буферным раствором (PBS, pH 7,4, «Invitrogen»), декапитуировали. Под бинокулярной лупой при помощи стерильных микропинцетов снимали кожу, раздвигали в стороны от центра кости черепной коробки и извлекали головной мозг. Выделенный мозг помещали в свежую порцию бессывороточной среды и с помощью пинцетов сначала удаляли оболочку, а затем выделяли полушария мозга.

Кору отделяли пинцетами от остальной ткани мозга, отсекая гиппокамп. Для приготовления культур выделенную измельченную кору инкубировали 15 мин при 37°C в растворе 0,05% трипсина и 0,02% ЭДТА («Invitrogen»), триж-

ды промывали PBS pH 7,4 и диссоциировали механически многократным пипетированием в среде для культивирования [9]. После осаждения центрифугированием клетки ресуспендировали в питательной среде, содержащей 90% минимальной среды Игла на солях Эрла, 10% инактивированной фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамин и 10 мМ буфера HEPES, pH 7,2–7,4. Количество клеток в 1 мл суспензии подсчитывали на автоматическом счетчике клеток («Invitrogen»).

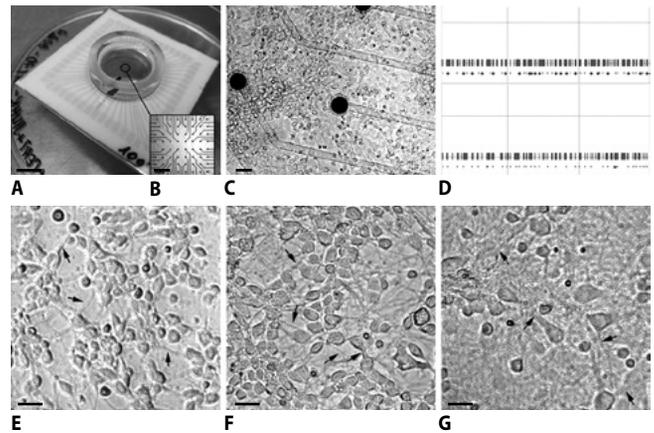
В экспериментах по определению выживаемости культур использовали 96-луночные планшеты («Costar»), покрытые водным раствором полиэтиленimina («Sigma») в концентрации 0,5 мг/мл, в каждую лунку которых вносили по 100 мкл суспензии, содержащей  $2 \times 10^6$  клеток/мл. Для иммуноцитохимического анализа такой же объем суспензии наносили на покровные стекла, помещенные в чашки Петри (40 мм), а для определения внутриклеточной концентрации кальция ( $[Ca^{2+}]_i$ ) использовали конфокальные чашки со стеклянным дном («MakTekcorporation»), покрытые полиэтилениминам, в которые также вносили 100 мкл суспензии. Через 1 ч в чашки добавляли по 1 мл питательной среды. Суспензию клеток помещали на МЭМ, покрытые водным раствором полиэтиленimina («Sigma») в концентрации 0,5 мг/мл. На каждую матрицу наносили по 30 мкл суспензии, содержащей  $10 \times 10^6$  клеток/мл, а после их адгезии к поверхности матрицы добавляли 1 мл питательной среды [10].

Матрицы, планшеты, покровные стекла и конфокальные чашки помещали в  $CO_2$ -инкубатор («Nuair», 5%  $CO_2$ , 95% воздуха) при 36,5°C и относительной влажности 98%. Прижизненное наблюдение проводили с помощью фазово-контрастной микроскопии, используя инвертированный микроскоп «Olympus SKX41». Во избежание глиоза для подавления пролиферации глиальных клеток к культурам на 5–7-е сутки культивирования добавляли арабинозинмоноцитозид (0,1 мкМ).

#### Регистрация биоэлектрической активности с помощью МЭМ

МЭМ представляет собой чашку со стеклянным дном на пластиковой подложке (рис. 1, А). Зона с электродами окружена стеклянным кольцом диаметром 24 мм и высотой 6 мм. В центр стеклянного основания матрицы смонтировано 60 круглых микроэлектродов (59 регистрирующих и один электрод сравнения, рис. 1, В) диаметром 30 мкм. Изменения электрического поля регистрируются электродами МЭМ в виде внеклеточного импульса (потенциала действия, ПД, рис. 1. С, D).

Спонтанную активность нейронной сети на МЭМ регистрировали в течение 5 мин в мультиэлектродной системе «MEA2100-System» («Multi Channel Systems», Германия) ежедневно с 1-х по 11-е сутки культивирования *in vitro*, а при выполнении экспериментов по гиперстимуляции ГР — предварительно, сразу после добавления агонистов, через 1 ч и 24 ч. Для анализа полученных данных использовали программу «MC-Rack» («Multi Channel Systems»), которая позволяет визуализировать временное распределение ПД на каждом регистрирующем электроде (рис. 1, D) и автоматически выдает массив цифровых значений, включающий такие параметры, как количество и частота ПД, процент ПД, входящих в пачку, и др. [10]. За пачечную активность нейронной сети принимали последовательность из как минимум 5–6 импульсов со сравнительно коротким ин-



**Рис. 1. Использование МЭМ в исследованиях на диссоциированных культурах коры головного мозга 17–18-дневных эмбрионов крысы.** А — внешний вид МЭМ; В — электроды МЭМ под микроскопом при малом увеличении ( $\times 4$ ); С — зрелая культура коры головного мозга крысы на электродах МЭМ; D — последовательности зарегистрированных за 5 мин 2 электродами ПД и пачечной активности культуры клеток коры на 10-е сутки культивирования *in vitro*, где вертикальный штрих — ПД, точки под группой штрихов — обозначение пачки. E, F, G — развитие диссоциированной культуры: светлое поле, 1, 4 и 10 сут культивирования *in vitro* соответственно. Стрелки — отростки клеток. Масштабный отрезок: 10 мм (А), 500 мкм (В), 20 мкм (С, E–G)

**Fig. 1. The use of a multi-electrode system in studies on dissociated cortical cultures of 17–18-day-old rat embryos.**

A — external view of the multi-electrode array (MEA); B — MEA-electrodes under the microscope at low magnification ( $\times 4$ ); C — mature rat cortical culture on MEA-electrodes; D — action potential and burst activity sequences of the cortical cell culture, recorded over 5 minutes by 2 electrodes on day 10 of the *in vitro* cultivation, where the vertical line is the action potential and the dots above a group of the lines indicate the burst. E, F, G — dissociated culture development: light field, day 1, 4 and 10 of *in vitro* cultivation, respectively. Arrows — cell processes. Scale bar: 10 mm (A), 500  $\mu$ m (B), 20  $\mu$ m (C, E–G)

тервалом следования (до 50 мс). Цифровые значения параметров, полученных из программы, обрабатывали статистически и представляли в виде диаграмм.

#### Токсическое воздействие на культуры агонистами ГР

Гиперактивацию ГР инициировали добавлением на 24 ч в питательную среду их агонистов — глутамата или каинамата до конечной концентрации 0,5 мМ на 3-и и 10-е сутки. Оценку выживаемости нейронов проводили по метаболизму клетками тетразолиевого красителя (МТТ-тест, «Sigma») [11]. Оптическую плотность в контрольных культурах принимали за 100%, выживаемость экспериментальных культур выражали в процентах относительно контроля.

#### Иммуноцитохимическое исследование

Культуры фиксировали 24 ч в нейтральном 4% формалине. Экспрессию и локализацию кислого глиофибрилярного белка (GFAP) оценивали при помощи поликлональных кроличьих антител («Sigma»), а маркеров незрелых нейронов (PSA-NCAM и DCX) — при помощи моноклональных мышиных антител («Invitrogen») [12]. Для выявления связанных первичных антител использовали, соответственно, антитела козы к иммуноглобулину кролика, меченные флуорохромом CF488 («Sigma»), и ослиные антитела против антител мыши, конъюгированные с CF555 или CF488 («Sigma»). Ядра клеток окрашивали DAPI. Окрашивание выполняли по протоколам производителей реактивов.

Препараты заключали в среду FluoroShield («Sigma») и исследовали под флуоресцентным микроскопом («Nikon Eclipse»).

#### Определение $[Ca^{2+}]_i$

Клетки нагружали 0,005 мМ Fluo-4 AM («Molecular Probes») в течение 30 мин при  $36,5 \pm 0,5^\circ C$  с последующей трехкратной промывкой сбалансированным солевым раствором, содержащим (в мМ): NaCl (154), KCl (5),  $CaCl_2$  (2,3),  $MgCl_2$  (1),  $NaHCO_3$  (3,6),  $Na_2HPO_4$  (0,35), глюкоза (5,6), HEPES (10), pH 7,3. Для визуализации клеток использовали инвертированный конфокальный микроскоп «Olympus IX71» с объективом  $\times 40$ . Флуоресценцию Fluo-4 возбуждали синим лазером «OBIS» с длиной волны 488 нм, управляемым программой «Coherent Connection 3», эмиссию регистрировали при 530 нм цифровой камерой PPS-GF40. Серию изображений получали в автоматическом режиме с интервалом 30 с. Через 4,5 мин от начала записи добавляли глутамат и продолжали фиксировать изображения в течение следующих 10 мин. Измерение интенсивности флуоресценции в отдельных клетках ( $n=12$ ) проводили на каждом кадре серии изображений в программе «ImageJ» [13, 14].

#### Статистический анализ

В экспериментах по выживаемости использовано по 9 независимых культур на точку, иммуноцитохимия выполнена на шести 4-дневных и шести 10-дневных культурах из 2 независимых экспериментов, измерение  $[Ca^{2+}]_i$  проведено в 12 клетках на точку из 4 экспериментов, развитие активности и действие глутамата и контроля к нему изучено на 10 МЭМ, каината — на 3 МЭМ, причем на каждой не менее 10 электродов регистрировали спонтанную биоэлектрическую активность.

Распределение значений переменных носило нормальный характер. Для статистического анализа использовали тест ANOVA с поправкой Dunnett и двухсторонний *t*-тест. Различия между группами считали достоверными при  $p < 0,05$ . Результаты выражали как среднее с ошибкой среднего ( $M \pm SEM$ ).

#### Результаты

Полученные после диссоциации клетки коры головного мозга крыс имели округлую форму и в течение часа прикреплялись к субстрату, после чего начинался рост отростков, которые к 3–4-м суткам культивирования формировали связи с соседними клетками и их отростками. Сформированная сеть в дальнейшем уплотнялась, достигая более высокой степени развития, однако на 10-е сутки культивирования морфологически незначительно отличалась от 4-дневных культур (рис. 1, E–G). Следовательно, морфологическая сформированность нейронной сети диссоциированной культуры является необходимым, но не достаточным признаком зрелости культуры.

В культурах иммуноцитохимически выявляли нейрональный белок клеточной адгезии (PSA-NCAM), который относится к иммуноглобулиновому суперсемейству и является маркером незрелых нейронов. Заметной динамики экспрессии этого белка на разных сроках культивирования не наблюдалось, но его локализация и степень конгломерации изменялись. Если в 3–4-суточных культурах крупные скопления PSA-NCAM выявлялись в области ядер клеток,

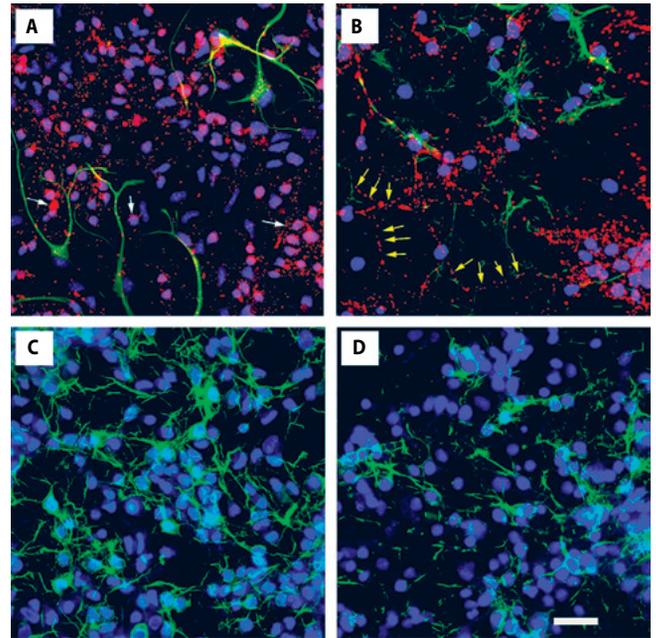


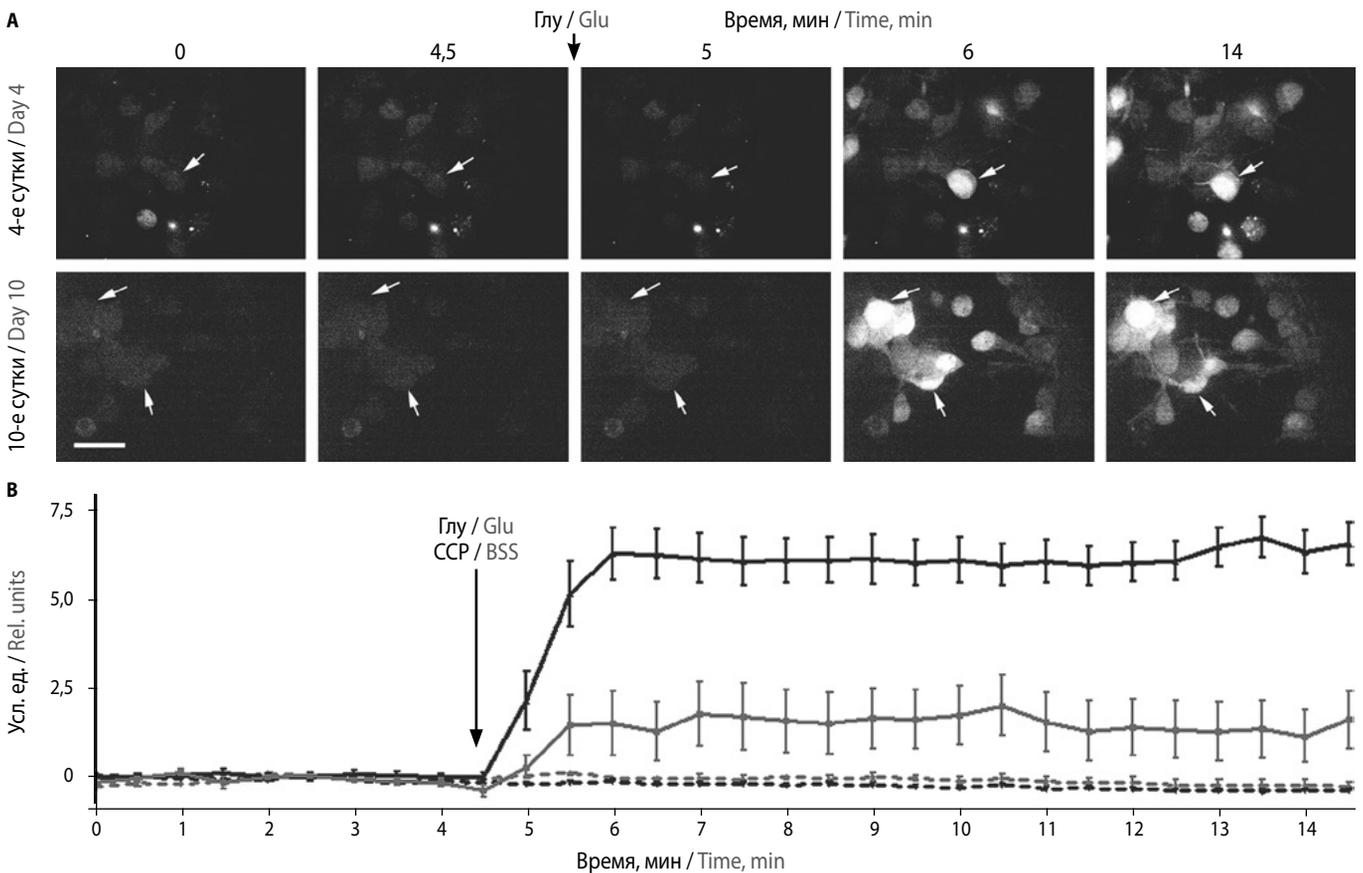
Рис. 2. Иммуноцитохимическое определение степени дифференцировки культивированных нейронов коры головного мозга крыс по уровню экспрессии белка PSA-NCAM (A, B) и даблкортина (C, D). A, C — 4-е сутки культивирования; B, D — 10-е. Синим цветом окрашены ядра клеток (DAPI), зеленым — GFAP, красным — маркер незрелых нейронов белок PSA-NCAM. Белые стрелки на A — перинуклеарная локализация метки, желтые стрелки на B — локализация метки в отростках. Масштабный отрезок — 25 мкм

Fig. 2. Immunohistochemical analysis of the degree of differentiation of the cultivated rat cerebral cortical neurons based on the level of PSA-NCAM (A, B) and doublecortin (C, D) expression. A, C — day 4 of cultivation; B, D — day 10. Cell nuclei are stained with blue (DAPI), glial fibrillary acidic protein (GFAP) is stained with green, and the immature neuron marker PSA-NCAM is stained in red. White arrows on A — perinuclear marker location, yellow arrows on B — marker location in the processes. Scale bar — 25  $\mu$

то в 10-суточных этот белок в виде мелких гранул локализовался преимущественно на отростках. Колокализации PSA-NCAM с GFAP-окрашенными астроцитами не обнаруживалось (рис. 2, A, B). При окрашивании на даблкортин (DCX — другой маркерный белок незрелых нейронов) DCX-позитивные клетки обнаруживались на обоих сроках культивирования, однако экспрессия DCX была визуально ниже в 10-дневных культурах (рис 2, C, D). Несмотря на демонстративность иммуноцитохимического метода определения зрелости культуры, он также не дает однозначного результата и не является параметром, достаточным для полной характеристики нейронной сети.

Определение чувствительности нейронов к действию глутамата (0,5 мМ) по изменению  $[Ca^{2+}]_i$ , регистрируемой с помощью специфического флуоресцентного зонда Fluo-4, показало более значительное усиление флуоресценции под влиянием нейромедиатора в 10-суточных культурах по сравнению с 3–4-суточными (рис. 3).

При культивировании на МЭМ к 4-м суткам на большинстве электродов регистрировалась спонтанная биоэлектрическая активность нейронов, в основном в виде одиночных ПД, которая становилась почти в 3 раза интенсивнее к 10-м суткам ( $p < 0,05$ ;  $n=13$ ). К этому сроку около  $38 \pm 6\%$  ПД группировались в пачки, генерация которых прекращалась в первые 5 мин после воздействия 0,5 мМ глутамата и не возобновля-

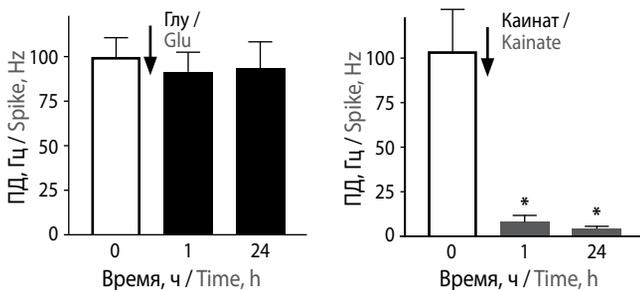


**Рис. 3.** Действие глутамата (0,5 мМ) на изменения  $[Ca^{2+}]_i$ , регистрируемой по интенсивности флюоресценции Fluo-4, в 4- и 10-суточных культурах коры головного мозга крыс.

А — несколько кадров из серии фотографий, полученных с помощью конфокального микроскопа, одного и того же поля зрения в 4-суточных (верхний ряд) и 10-суточных (нижний ряд) культурах. Белые стрелки указывают на одну и ту же клетку. Масштабный отрезок 30 мкм. Момент добавления глутамата (Глу) указан стрелкой. В — изменение интенсивности флюоресценции отдельных нейронов через каждые 30 с. Черная кривая — при добавлении 0,5 мМ глутамата (Глу) к 10-суточным культурам ( $n=12$ ), серая — к 4-суточным культурам ( $n=12$ ). Черная и серая пунктирные кривые — при добавлении сбалансированного солевого раствора (ССР) к 10-и 4-суточным культурам соответственно (для каждой  $n=12$ )

**Fig. 3.** Glutamate activity (0.5 mM) in response to changes in the intracellular free calcium concentration ( $[Ca^{2+}]_i$ ), based on Fluo-4 fluorescence intensity in 4-day and 10-day rat cerebral cortex cultures.

А — several images from a series of photographs obtained using a confocal microscope with the same field of view in 4-day (top row) and 10-day (bottom row) cultures. The white arrows indicate the same cell. Scale bar 30  $\mu$ . The moment of glutamate (Glu) addition is shown with a black arrow above the photographs. В — changes in the fluorescence intensity of individual neurons, shown in 30 second intervals. Black curve — the addition of 0.5 mM of glutamate (Glu) to 10-day cultures ( $n=12$ ), gray curve — to 4-day cultures ( $n=12$ ). Black and gray dashed curves — the addition of a balanced salt solution (BSS) to 10-day and 4-day cultures, respectively ( $n=12$  for each one). The moment of glutamate or BSS addition is marked with a red arrow



**Рис. 4.** Изменение спонтанной биоэлектрической активности нейронов под влиянием глутамата (Глу, 0,5 мМ; А) и кайната (0,5 мМ; В) в диссоциированной культуре клеток коры головного мозга крысы на 10-е сутки культивирования в МЭМ.

\* $p < 0,05$  по сравнению с контролем

**Fig. 4.** Measurement of spontaneous bioelectrical neuronal activity caused by glutamate (Glu, 0.5 mM; А) and kainate (0.5 mM; В) in a dissociated cell culture of rat cerebral cortical neurons on day 10 of cultivation on the MEM.

\* $p < 0.05$  compared with control

лась ни через 1, ни через 24 ч. При этом характер следования одиночных ПД не изменялся как через 5 мин, так и через 1–24 ч после экспозиции глутамата (рис. 4, А), тогда как кайнат в концентрации 0,5 мМ в те же сроки *in vitro* в первые 5 мин ингибировал не только сетевую пачечную активность, но и генерацию одиночных ПД, которая не восстанавливалась ни через 1, ни через 24 ч (рис. 4, В).

Оценка выживаемости нейронов (МТТ-тест) на 11-е сутки показала, что через 24 ч после добавления в среду 0,5 мМ глутамата в культурах коры головного мозга крыс выживает  $86 \pm 4\%$  клеток ( $n=20$ ), а при добавлении кайната —  $69 \pm 4\%$  клеток ( $n=8$ ) ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Существующие в настоящее время методики культивирования различных структур мозга различаются по сложности выполнения, а также по составу и стоимости используемых

сред. С начала 1980-х гг. для исследования морфофункционального развития и моделирования повреждений нейронов головного мозга использовались первичные диссоциированные нейроглиальные культуры клеток и органотипические культуры ткани новой коры [15–19]. Преимущество органотипических тканевых культур (эксплантатов) перед монослойными культурами заключается в сохранности межнейронных связей и биоэлектрической активности нативных нейронных сетей [20]. Однако прижизненная морфологическая оценка эксплантатов затруднена, тогда как живые монослойные клеточные культуры легко доступны для визуального исследования. В процессе культивирования в них активно формируются межнейронные связи [21] и функциональная активность, регистрируемая по изменению  $[Ca^{2+}]_i$  или методом локальной фиксации потенциала (patch-clamp) [22, 23]. Кроме того, использование МЭМ [24] позволяет длительно и неинвазивно изучать динамику спонтанной биоэлектрической активности нейронов, представленную в виде одиночных ПД и/или сетевой пачечной активности, т.е. определенной последовательности нескольких ПД, регистрируемых одновременно несколькими электродами [25].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что с 3–4-х по 10–11-е сутки культивирования происходит процесс активной дифференцировки культур. На это указывает формирование связей между соседними клетками, исчезновение из тел нейронов в зрелых (10–11 сут) культурах белка клеточной адгезии из суперсемейства иммуноглобулинов (PSA-NCAM), который, будучи маркером незрелых нейронов *in vivo* и *in vitro* [26, 27], обнаруживался в них на 3–4-е сутки. Кроме того, у нейронов в 10-суточных культурах повышение  $[Ca^{2+}]_i$  при действии глутамата было выражено намного сильнее, чем в 3–4-суточных. Наряду с этим спонтанная биоэлектрическая активность нейронов к 10–11-м суткам значительно усложнялась, приобретая характер последовательных высокочастотных ПД, организованных в виде пачек, чередующихся с интервалами, во время которых обнаруживались одиночные ПД. Эти результаты согласуются с данными литературы, показавшими прогрессивное усиление сетевой активности в виде пачек ПД, формирующихся с 5-х по 12-е сутки развития в культуре клеток коры головного мозга на МЭМ [28, 29].

Одним из основных показателей нейробиохимической зрелости глутаматцептивных нейронов является их чувствитель-

ность к действию агонистов ГР [30]. В наших опытах на ее увеличение в 10-суточной культуре указывает быстрое и необратимое прекращение под влиянием глутамата пачечной активности, сопровождающееся гибелью до 15% нейронов, что свидетельствует о нарушении сформировавшейся системы синаптической передачи возбуждения в нейронной сети и может быть одним из механизмов повреждения головного мозга в патологических условиях, даже при сохранности исходного уровня генерации отдельных ПД. С другой стороны, более выраженное цитотоксическое воздействие каината (гибель свыше 30% нейронов) прямо коррелировало с более глубоким ингибированием спонтанной биоэлектрической активности. Такие различия в цитотоксических эффектах глутамата и каината могут быть обусловлены тем, что первый является эндогенным агонистом ГР и может захватываться нервными и глиальными клетками, вовлекаясь в нормальный метаболизм, а второй, агонист каинатного подтипа ГР, не являющийся естественным метаболитом в нервной ткани, не метаболизируется клетками и поэтому оказывает более выраженный цитотоксический эффект.

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что к 10–11-м суткам культивирования нейроны новой коры эмбрионов крыс достигают высокой степени дифференцировки, которая необходима для моделирования патологических состояний головного мозга и отличается исчезновением в телах нейронов специфического маркера незрелых клеток (PSA-NCAM), более выраженной кальциевой перегрузкой нейронов под воздействием глутамата и более высоким уровнем их сетевой спонтанной биоэлектрической активности. Такую культуру можно использовать как высокочувствительную тест-систему для токсикологических и фармакологических исследований. Кроме того, на основании полученных данных можно предположить, что процесс нарушения нормального функционирования сформированной нейронной сети при гиперактивации ГР носит многоуровневый характер, когда при менее значительном эксайтотоксическом повреждении нейронов нарушается только пачечная активность, а при более выраженном спонтанная биоэлектрическая активность необратимо прекращается.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.*

### Список литературы

1. Zhu C., Qiu L., Wang X. et al. Involvement of apoptosis-inducing factor in neuronal death after hypoxia-ischemia in the neonatal rat brain. *J Neurochem* 2003; 86: 306–317. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.01832.x. PMID: 12871572.
2. Стельмашук Е.В., Беляева Е.А., Исаев Н.К. Влияние ацидоза, окислительного стресса и глутаматной токсичности на жизнеспособность клеток-зерен в зрелых и незрелых клеточных культурах. *Нейрохимия* 2006; 23: 131–135. DOI: 10.1134/S1819712407010084.
3. Han Y., Zhu H., Zhao Y. et al. The effect of acute glutamate treatment on the functional connectivity and network topology of cortical cultures. *Med Eng Phys* 2019; 71: 91–97. DOI: 10.1016/j.medengphys.2019.07.007. PMID: 31311692.
4. Westphal N., Loers G., Lutz D. et al. Generation and intracellular trafficking of a polysialic acid-carrying fragment of the neural cell adhesion molecule NCAM to the cell nucleus. *Sci Rep* 2017; 7: 8622. DOI: 10.1038/s41598-017-09468-8. PMID: 28819302.
5. Nicholls D.G., Brand M.D., Gerencser A.A. Mitochondrial bioenergetics and neuronal survival modelled in primary neuronal culture and isolated nerve terminals. *J Neurosci Res* 2007; 85: 3206–3212. DOI: 10.1007/s10863-014-9573-9. PMID: 25172197.
6. Keller J.M., Frega M. Past, present, and future of neuronal models *in vitro*. *Adv Neurobiol* 2019; 22: 3–17. DOI: 10.1007/978-3-030-11135-9\_1. PMID: 31073930.

### References

1. Zhu C., Qiu L., Wang X. et al. Involvement of apoptosis-inducing factor in neuronal death after hypoxia-ischemia in the neonatal rat brain. *J Neurochem* 2003; 86: 306–317. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.01832.x. PMID: 12871572.
2. Stelmashuk E.V., Belyaeva E.A., Isaev N.K. Effect of acidosis, oxidative stress, and glutamate toxicity on the survival of mature and immature cultured cerebellar granule cells. *Neurochem J* 2007; 1: 66–69. DOI: 10.1134/S1819712407010084.
3. Han Y., Zhu H., Zhao Y. et al. The effect of acute glutamate treatment on the functional connectivity and network topology of cortical cultures. *Med Eng Phys* 2019; 71: 91–97. DOI: 10.1016/j.medengphys.2019.07.007. PMID: 31311692.
4. Westphal N., Loers G., Lutz D. et al. Generation and intracellular trafficking of a polysialic acid-carrying fragment of the neural cell adhesion molecule NCAM to the cell nucleus. *Sci Rep* 2017; 7: 8622. DOI: 10.1038/s41598-017-09468-8. PMID: 28819302.
5. Nicholls D.G., Brand M.D., Gerencser A.A. Mitochondrial bioenergetics and neuronal survival modelled in primary neuronal culture and isolated nerve terminals. *J Neurosci Res* 2007; 85: 3206–3212. DOI: 10.1007/s10863-014-9573-9. PMID: 25172197.
6. Keller J.M., Frega M. Past, present, and future of neuronal models *in vitro*. *Adv Neurobiol* 2019; 22: 3–17. DOI: 10.1007/978-3-030-11135-9\_1. PMID: 31073930.

7. Мухина И.В., Хаспеков Л.Г. Новые технологии в экспериментальной нейробиологии: нейронные сети на мультиэлектродной матрице. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2010; 4(2): 44–51.
8. Hilgenberg L.G., Smith M.A. Preparation of dissociated mouse cortical neuron cultures. *J Vis Exp* 2007; (10): 562. DOI: 10.3791/562. PMID: 18989405.
9. Лоzier Е.Р., Джанибекова А.И., Стельмашук Е.В. и др. Глюкозная депривация потенцирует токсичность уабаина и глутамата в кортикальных нейронах различных сроков культивирования. *Нейрохимия* 2009; 26: 232–236. DOI: 10.1134/S1819712409030088.
10. Kapkaeva M.R., Popova O.V., Kondratenko R.V. et al. Effects of copper on viability and functional properties of hippocampal neurons *in vitro*. *Exp Toxicol Pathol* 2017; 69: 259–264. DOI: 10.1016/j.etp.2017.01.011. PMID: 28189473.
11. Isaev N.K., Stelmashook E.V., Ruscher K. et al. Menadione reduces rotenone-induced cell death in cerebellar granule neurons. *Neuroreport* 2004; 15: 2227–2231. DOI: 10.1097/00001756-200410050-00017. PMID: 15371739.
12. Воронков Д.Н., Ставровская А.В., Стельмашук Е.В. и др. Нейродегенеративные изменения в головном мозге крыс при моделировании болезни Альцгеймера введением стрептозотцина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2018; 166(12): 762–766. DOI: 10.1007/s10517-019-04442-y. PMID: 31028587.
13. Gee K.R., Brown K.A., Chen W.N. et al. Chemical and physiological characterization of fluo-4 Ca<sup>2+</sup>-indicator dyes. *Cell Calcium* 2000; 27(2): 97–106. DOI: 10.1054/ceca.1999.0095. PMID: 10756976.
14. Стельмашук Е.В., Новикова С.В., Амелкина Г.А. и др. Ацидоз и 5-(N-этил-N-изопропил)амилорид (EIPA) снижают цинк/каинатную токсичность в культурах зернистых нейронов мозжечка крыс. *Биохимия* 2015; 80(8): 1282–1288. DOI: 10.1134/S000629791508012X. PMID: 26547075.
15. Dichter M.A. Rat cortical neurons in cell culture: culture methods, cell morphology, electrophysiology, and synapse formation. *Brain Res* 1978; 149: 279–293. DOI: 10.1016/0006-8993(78)90476-6. PMID: 27283.
16. Goldberg M.P., Choi D.W. Combined oxygen and glucose deprivation in cortical cell culture: calcium-dependent and calcium-independent mechanisms of neuronal injury. *J Neurosci* 1993; 13: 3510–3524. PMID: 8101871.
17. Dawson V.L., Kizushi V.M., Huang P.L. et al. Resistance to neurotoxicity in cortical cultures from neuronal nitric oxide synthase-deficient mice. *J Neurosci* 1996; 16: 2479–2487. PMID: 8786424.
18. Voigt T., Baier H., Dolabela de Lima A. Synchronization of neuronal activity promotes survival of individual rat neocortical neurons in early development. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 990–999. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01449.x. PMID: 9182951.
19. Shirakawa H., Katsuki H., Kume T. et al. Aminoglutethimide prevents excitotoxic and ischemic injuries in cortical neurons. *Br J Pharmacol* 2006; 147(7): 729–736. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706636. PMID: 16474421.
20. Johnson H.A., Buonomano D.V. Development and plasticity of spontaneous activity and Up states in cortical organotypic slices. *J Neurosci* 2007; 27(22): 5915–5925. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0447-07.2007. PMID: 17537962.
21. van Huizen F., Romijn H.J., Habets A.M., van den Hooff P. Accelerated neural network formation in rat cerebral cortex cultures chronically disinhibited with picrotoxin. *Exp Neurol* 1987; 97: 280–288. DOI: 10.1016/0014-4886(87)90089-6. PMID: 3609212.
22. Tojima T., Ito E. Bimodal effects of acetylcholine on synchronized calcium oscillation in rat cultured cortical neurons. *Neurosci Lett* 2000; 287: 179–182. DOI: 10.1016/S0304-3940(00)01149-6. PMID: 10863024.
23. Schonfeld-Dado E., Fishbein I., Segal M. Degeneration of cultured cortical neurons following prolonged inactivation: molecular mechanisms. *J Neurochem* 2009; 110: 1203–1213. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06204.x. PMID: 19508430.
24. Tateno T., Jimbo Y., Robinson H.P. Spatio-temporal cholinergic modulation in cultured networks of rat cortical neurons: spontaneous activity. *Neuroscience* 2005; 134: 425–437. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.04.049. PMID: 15993003.
25. Charlesworth P., Cotterill E., Morton A. et al. Quantitative differences in developmental profiles of spontaneous activity in cortical and hippocampal cultures. *Neural Dev* 2015; 10: 1–10. DOI: 10.1186/s13064-014-0028-0. PMID: 25626996.
26. Rubio A., Belles M., Belenguer G. et al. Characterization and isolation of immature neurons of the adult mouse piriform cortex. *Dev Neurobiol* 2016; 76: 748–763. DOI: 10.1002/dneu.22357. PMID: 26487449.
27. Isaev N.K., Genrikhs E.E., Voronkov D.N. et al. Streptozotocin toxicity *in vitro* depends on maturity of neurons. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018; 340: 99–104. DOI: 10.1016/j.taap.2018.04.024. PMID: 29684395.
28. Martinoia S., Bonzano L., Chiappalone M. et al. *In vitro* cortical neuronal networks as a new high-sensitive system for biosensing applications. *Biosens Bioelectron* 2005; 20(10): 2071–2078. DOI: 10.1016/j.bios.2004.09.012. PMID: 15741077.
29. Cotterill E., Hall D., Wallace K. et al. Characterization of early cortical neural network development in multiwell microelectrode array plates. *J Biomol Screen* 2016; 21: 510–519. DOI: 10.1177/1087057116640520. PMID: 27028607.
30. Lau A., Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflügers Arch* 2010; 460: 525–542. DOI: 10.1007/s00424-010-0809-1. PMID: 20229265.
7. Mukhina I.V., Khaspekov L.G. [New technologies in experimental neurobiology: neuronal networks on multielectrode array]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2010; 4(2): 44–51. (In Russ.)
8. Hilgenberg L.G., Smith M.A. Preparation of dissociated mouse cortical neuron cultures. *J Vis Exp* 2007; (10): 562. DOI: 10.3791/562. PMID: 18989405.
9. Lozier E.R., Dzhanibekova A.I., Stelmashuk E.V. et al. Glucose deprivation potentiates toxicity of ouabain and glutamate in cortical neurons cultured for different time periods. *Neurochem J* 2009; 3: 202–206. DOI: 10.1134/S1819712409030088.
10. Kapkaeva M.R., Popova O.V., Kondratenko R.V. et al. Effects of copper on viability and functional properties of hippocampal neurons *in vitro*. *Exp Toxicol Pathol* 2017; 69: 259–264. DOI: 10.1016/j.etp.2017.01.011. PMID: 28189473.
11. Isaev N.K., Stelmashook E.V., Ruscher K. et al. Menadione reduces rotenone-induced cell death in cerebellar granule neurons. *Neuroreport* 2004; 15: 2227–2231. DOI: 10.1097/00001756-200410050-00017. PMID: 15371739.
12. Voronkov D.N., Stavrovskaya A.V., Stelmashuk E.V. et al. Neurodegenerative changes in rat brain in streptozotocin model of Alzheimer's disease. *Bull Exp Biol Med* 2019; 166: 793–796. DOI: 10.1007/s10517-019-04442-y. PMID: 31028587.
13. Gee K.R., Brown K.A., Chen W.N. et al. Chemical and physiological characterization of fluo-4 Ca<sup>2+</sup>-indicator dyes. *Cell Calcium* 2000; 27(2): 97–106. DOI: 10.1054/ceca.1999.0095. PMID: 10756976.
14. Stelmashuk E.V., Novikova S.V., Amel'kina G.A. et al. The mechanism of the neurocytotoxic effect of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange inhibitor 5-(N-ethyl-N-isopropyl)-amiloride (EIPA) in the rat cerebellum culture granule neurons. *Neurochem J* 2014; 8: 121–124.
15. Dichter M.A. Rat cortical neurons in cell culture: culture methods, cell morphology, electrophysiology, and synapse formation. *Brain Res* 1978; 149: 279–293. DOI: 10.1016/0006-8993(78)90476-6. PMID: 27283.
16. Goldberg M.P., Choi D.W. Combined oxygen and glucose deprivation in cortical cell culture: calcium-dependent and calcium-independent mechanisms of neuronal injury. *J Neurosci* 1993; 13: 3510–3524. PMID: 8101871.
17. Dawson V.L., Kizushi V.M., Huang P.L. et al. Resistance to neurotoxicity in cortical cultures from neuronal nitric oxide synthase-deficient mice. *J Neurosci* 1996; 16: 2479–2487. PMID: 8786424.
18. Voigt T., Baier H., Dolabela de Lima A. Synchronization of neuronal activity promotes survival of individual rat neocortical neurons in early development. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 990–999. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01449.x. PMID: 9182951.
19. Shirakawa H., Katsuki H., Kume T. et al. Aminoglutethimide prevents excitotoxic and ischemic injuries in cortical neurons. *Br J Pharmacol* 2006; 147(7): 729–736. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706636. PMID: 16474421.
20. Johnson H.A., Buonomano D.V. Development and plasticity of spontaneous activity and Up states in cortical organotypic slices. *J Neurosci* 2007; 27(22): 5915–5925. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0447-07.2007. PMID: 17537962.
21. van Huizen F., Romijn H.J., Habets A.M., van den Hooff P. Accelerated neural network formation in rat cerebral cortex cultures chronically disinhibited with picrotoxin. *Exp Neurol* 1987; 97: 280–288. DOI: 10.1016/0014-4886(87)90089-6. PMID: 3609212.
22. Tojima T., Ito E. Bimodal effects of acetylcholine on synchronized calcium oscillation in rat cultured cortical neurons. *Neurosci Lett* 2000; 287: 179–182. DOI: 10.1016/S0304-3940(00)01149-6. PMID: 10863024.
23. Schonfeld-Dado E., Fishbein I., Segal M. Degeneration of cultured cortical neurons following prolonged inactivation: molecular mechanisms. *J Neurochem* 2009; 110: 1203–1213. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06204.x. PMID: 19508430.
24. Tateno T., Jimbo Y., Robinson H.P. Spatio-temporal cholinergic modulation in cultured networks of rat cortical neurons: spontaneous activity. *Neuroscience* 2005; 134: 425–437. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.04.049. PMID: 15993003.
25. Charlesworth P., Cotterill E., Morton A. et al. Quantitative differences in developmental profiles of spontaneous activity in cortical and hippocampal cultures. *Neural Dev* 2015; 10: 1–10. DOI: 10.1186/s13064-014-0028-0. PMID: 25626996.
26. Rubio A., Belles M., Belenguer G. et al. Characterization and isolation of immature neurons of the adult mouse piriform cortex. *Dev Neurobiol* 2016; 76: 748–763. DOI: 10.1002/dneu.22357. PMID: 26487449.
27. Isaev N.K., Genrikhs E.E., Voronkov D.N. et al. Streptozotocin toxicity *in vitro* depends on maturity of neurons. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018; 340: 99–104. DOI: 10.1016/j.taap.2018.04.024. PMID: 29684395.
28. Martinoia S., Bonzano L., Chiappalone M. et al. *In vitro* cortical neuronal networks as a new high-sensitive system for biosensing applications. *Biosens Bioelectron* 2005; 20(10): 2071–2078. DOI: 10.1016/j.bios.2004.09.012. PMID: 15741077.
29. Cotterill E., Hall D., Wallace K. et al. Characterization of early cortical neural network development in multiwell microelectrode array plates. *J Biomol Screen* 2016; 21: 510–519. DOI: 10.1177/1087057116640520. PMID: 27028607.
30. Lau A., Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflügers Arch* 2010; 460: 525–542. DOI: 10.1007/s00424-010-0809-1. PMID: 20229265.

Поступила 17.07.2019  
Принята в печать 11.10.2019

Received 17.07.2019  
Accepted 11.10.2019

**Информация об авторах:** Генрихс Елизавета Евгеньевна – к.б.н., с.н.с. лаб. экспериментальной нейроцитологии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Александрова Ольга Петровна – к.б.н., н.с. лаб. экспериментальной нейроцитологии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Стельмашук Елена Викторовна – д.б.н., в.н.с. лаб. экспериментальной нейроцитологии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Новикова Светлана Викторовна – м.н.с. лаб. экспериментальной нейроцитологии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Воронков Дмитрий Николаевич – к.б.н., с.н.с. лаб. функциональной морфохимии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Исаев Николай Константинович – д.б.н., в.н.с. лаб. экспериментальной нейроцитологии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; доцент каф. клеточной биологии и гистологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;  
Хаспеков Леонид Георгиевич – д.б.н., зав. лабораторией Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Elizaveta E. Genrikhs, PhD (Boil.), senior researcher, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Olga P. Aleksandrova, PhD (Boil.), researcher, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Elena V. Stelmashuk – D. Sci (Biol.), leading researcher, Department of Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Svetlana V. Novikova – junior researcher, Department of Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Dmitriy N. Voronkov – PhD (Boil.), senior researcher, Department of Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Nikolay K. Isaev, D. Sci (Biol), leading researcher, Department of Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, and Department of Cell Biology and Histology, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;  
Leonid G. Khaspekov – D. Sci (Biol.), Head of Laboratory of Experimental Neurocytology, Department of Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

# Натализумаб-ассоциированная прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия у пациентов с рассеянным склерозом: пути снижения риска, тактика ведения и возможности последующей иммунорегуляции

Н.В. Хачанова<sup>1</sup>, А.Н. Бойко<sup>1,2</sup>, М.В. Шумилина<sup>3</sup>, И.В. Смагина<sup>4</sup>, Н.А. Малкова<sup>5,6</sup>, С.А. Сиверцева<sup>7</sup>, Е.В. Попова<sup>1,8</sup>, Т.И. Хайбуллин<sup>9</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия;

<sup>6</sup>ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия;

<sup>7</sup>АО «Медико-санитарная часть „Нефтяник“, Тюмень, Россия;

<sup>8</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

<sup>9</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань, Россия

*Риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) является одним из факторов, ограничивающих широкое применение натализумаба (НТЗ). В качестве стратегии потенциального снижения частоты НТЗ-ассоциированной ПМЛ при сохранении высокой эффективности терапии в дополнение к широко используемой стратификации риска, основанной на индексе антител к JC-вирусу и длительности терапии, было предложено введение НТЗ с расширенным интервалом дозирования. В отношении эффективности плазмафереза, в случае подтверждения диагноза ПМЛ, существуют разные мнения. Наиболее сложным решением является дальнейшая тактика ведения пациентов, перенесших ПМЛ, и выбор последующей терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза.*

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, натализумаб, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, плазмаферез, расширенные интервалы дозирования.

**Адрес для корреспонденции:** 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10. E-mail: voroba.nat@mail.ru. Хачанова Н.В.

**Для цитирования:** Хачанова Н.В., Бойко А.Н., Шумилина М.В., Смагина И.В., Малкова Н.А., Сиверцева С.А., Попова Е.В., Хайбуллин Т.И. Натализумаб-ассоциированная прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия у пациентов с рассеянным склерозом: пути снижения риска, тактика ведения и возможности последующей иммунорегуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 46–53.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.7

## Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: risk reduction, management and possibilities for subsequent immunoregulation

Natalia V. Khachanova<sup>1</sup>, Alexey N. Boyko<sup>1,2</sup>, Maria V. Shumilina<sup>3</sup>, Inna V. Smagina<sup>4</sup>, Nadezhda A. Malkova<sup>5,6</sup>, Stella A. Sivertseva<sup>7</sup>, Ekaterina V. Popova<sup>8</sup>, Timur I. Khaibullin<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russia;<sup>3</sup>City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg, Russia;<sup>4</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia;<sup>5</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;<sup>6</sup>State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia;<sup>7</sup>Health Unit «Neftyanik», Tyumen, Russia;<sup>8</sup>City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia;<sup>9</sup>Republican Clinical Neurological Center, Kazan, Russia

*The risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is one of the factors limiting the widespread use of natalizumab (NTZ). As a strategy for potentially reducing the frequency of the NTZ-associated PML, while maintaining the high therapy efficacy, in addition to the widely-used risk stratification strategy based on anti-JC virus antibody index and therapy duration, we propose the administration of NTZ with an extended dosing interval. Opinions vary on the effectiveness of plasmapheresis in confirmed cases of PML. The most challenging problem is how to manage patients, who develop PML, and what MS disease-modifying therapy should be considered for the subsequent use.*

**Keywords:** multiple sclerosis, natalizumab, progressive multifocal leukoencephalopathy, plasmapheresis, extended dosing intervals.

**For correspondence:** 127015, Russia, Moscow, Pistsovaya str., 10. E-mail: voroba.nat@mail.ru. Khachanova N.V.

**For citation:** Khachanova N.V., Boyko A.N., Shumilina M.V., Smagina I.V., Malkova N.A., Sivertseva S.A., Popova E.V., Khaibullin T.I. [Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: risk reduction, management and possibilities for subsequent immunoregulation]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 46–53. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.7

## Введение

Современные подходы к терапии агрессивного или быстро прогрессирующего рассеянного склероза (РС) направлены на раннее назначение высокоэффективных препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), для быстрого достижения контроля над активностью заболевания и предотвращения раннего накопления неврологического дефицита [1]. Одним из ПИТРС, широко назначаемым подобным пациентам, является натализумаб (НТЗ). Благодаря механизму действия НТЗ достигается быстрое подавление нарушенной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), уменьшение радиологической активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и выраженное снижение частоты обострений [2, 3]. Тем не менее необходимо помнить о том, что лечение НТЗ ассоциируется с риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) [4]. Оценка риска ПМЛ является очень важным этапом фармаконадзора, а также принятия взвешенного решения начала и продолжения терапии со стороны как лечащего врача, так и пациента.

## Возможности снижения риска ПМЛ

ПМЛ — подострое прогрессирующее демиелинизирующее инфекционное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), связанное с поражением олигодендроцитов и астроцитов JC-вирусом (JCV) [5]. Для ПМЛ характерно поражение субкортикального (юстакортикального) и глубинного белого вещества полушарий большого мозга, а также вовлечение коркового и глубокого серого вещества головного мозга [6]. Поражение коркового серого вещества зафиксировано у 50% пациентов с ПМЛ на доклинической стадии [6]. В апреле 2016 г. Европейское медицинское агентство (ЕМА) опубликовало обновленную стратификацию риска ПМЛ, согласно которой пересмотрен план управления рисками и выработаны четкие рекомендации

по ведению пациентов, получающих НТЗ [7–9]. ПМЛ вызывается оппортунистической инфекцией, которая почти исключительно связана с иммуносупрессией. Хотя точные биологические механизмы формирования повышенного риска ПМЛ не достаточно поняты, некоторые исследователи полагают, что препарат обладает уникальными характеристиками, вероятно, изменяющими надзорную функцию собственной иммунной системы в ЦНС, что позволяет JCV закрепиться в мозге и при определенных обстоятельствах вызвать ПМЛ [10, 11].

Наличие анти-JCV антител (АТ) у пациентов с РС, получающих НТЗ, — хорошо изученный фактор риска ПМЛ. Однако он имеет наибольшую ценность в стратификации риска, когда положительный результат анализа используется в комбинации с другими идентифицированными факторами риска. В связи с этим, согласно рекомендациям ЕМА, анализ сыворотки крови на наличие анти-JCV АТ с определением индекса анти-JCV АТ необходимо выполнить всем новым пациентам в течение первого месяца терапии [8]. Пациенты с индексом анти-JCV АТ ≤ 1,5 обладают более низким риском ПМЛ по сравнению с общей популяцией серопозитивных пациентов, а для пациентов с индексом анти-JCV АТ ≤ 0,9 риск составляет 0,1/1000 пациентов в течение 2 лет терапии и остается низким при продолжении терапии в течение 4 лет и более [9]. В случае серопозитивного статуса анти-JCV АТ после 24 инфузий НТЗ необходимо повторно провести исследование индекса анти-JCV АТ для правильной оценки риска и принятия решения о возможности продолжения терапии. Повышенный риск НТЗ-ассоциированной ПМЛ также связан с увеличением продолжительности лечения и значительно повышается у пациентов, получающих терапию НТЗ более 2 лет при значениях индекса анти-JCV АТ > 1,5 [8].

Еще одним независимым фактором, повышающим риск развития НТЗ-ассоциированной ПМЛ, является предшествующая иммуносупрессивная терапия вне зависимо-

сти от препарата, дозы, длительности терапии и сроков ее окончания [4]. Таким образом, риск ПМЛ выше у JCV-позитивных пациентов с индексом анти-JCV АТ > 1,5, после 24 инфузий НТЗ, и у тех, кто ранее получал иммуносупрессивную терапию [8, 12]. При этом даже у серонегативного на момент исследования пациента имеется риск развития ПМЛ из-за возможной сероконверсии, поэтому таким пациентам исследование на статус анти-JCV АТ следует проводить каждые 6 мес терапии НТЗ [8].

В ранней диагностике ПМЛ большое значение имеет регулярное клиническое наблюдение, оптимально с тестированием когнитивных функций, для исключения ранних проявлений ПМЛ. Однако решающий вклад в диагностику ПМЛ вносит визуализация головного мозга [5]. Чувствительность МРТ при выявлении очагов ПМЛ сделала его методом выбора в мониторинге пациентов с РС, получающих НТЗ и относящихся к группе повышенного риска, для раннего выявления ПМЛ [13]. Интересными представляются данные ретроспективного анализа размеров очагов ПМЛ, частоты МРТ контроля и исходов в итальянской когорте пациентов с НТЗ-ассоциированной ПМЛ: пациенты, которым МРТ проводилось не реже одного раза в 4 мес, имели меньший объем поражения (медиана: 664 (392–963) против 2567 мм<sup>3</sup> (883–3583);  $p=0,006$ ) и страдали меньшей степенью инвалидности по сравнению с теми, кому МРТ проводилось реже [14].

В соответствии с рекомендациями ЕМА, МРТ головного мозга серонегативным пациентам или пациентам с индексом анти-JCV АТ < 1,5, находящимся на терапии НТЗ менее 2 лет, должно проводиться не реже 1 раза в год по расширенному протоколу с контрастным усилением; пациентам с индексом анти-JCV АТ > 1,5 и длительностью терапии НТЗ более 2 лет МРТ головного мозга следует проводить каждые 3–6 мес по сокращенному протоколу [8]. Возможно, пациентам с индексом анти-JCV АТ > 1,5, получающим НТЗ менее 2 лет, МРТ головного мозга также следует проводить каждые 6 мес по сокращенному протоколу. Однако в случае выявления изменений, которые могут соответствовать ПМЛ, протокол МРТ должен быть расширен и включать постконтрастные T1-взвешенные изображения с целью выявления характерных проявлений, а также возможного существования ПМЛ и воспалительного синдрома восстановления иммунитета [9].

МРТ также внесла свой вклад в наше понимание клинических стадий ПМЛ, которые зависят от степени поражения головного мозга и состояния иммунного ответа на оппортунистическую инфекцию. Результаты ретроспективного анализа пациентов с ПМЛ, которым часто проводилась МРТ головного мозга, показали, что поражение вещества мозга развивается за несколько месяцев до появления симптомов [15]. Ретроспективный анализ МРТ-изображений 41 пациента с ПМЛ показал, что очаги ПМЛ выявлялись в доклинической стадии уже у 32 (78%) пациентов; объем очага увеличивался на 62,8% каждый месяц «предиагностической» стадии, длительность которой составляла  $150,8 \pm 74,9$  дня; выявляемые изменения, характерные для ПМЛ, уже наблюдались до 24-го месяца терапии у 31,7% пациентов [16].

Раннее выявление атипичного очага на МРТ, отличающегося по сигнальным характеристикам от очагов РС, до появления развернутой клинической картины ПМЛ позволило говорить об «асимптомной» ПМЛ [16–18]. Важно

понимать, что МРТ-картина поражения головного мозга при ПМЛ активно «развивается» при повторной визуализации, либо потому что болезнь, вызванная JCV, прогрессирует, либо потому что иммунный ответ, контролирующей инфекцию, приводит к эволюции характеристик изображения. Таким образом, отсутствие динамики касательно размеров очагов на повторной МРТ помогает исключить ПМЛ, в то время как увеличение в размерах атипичного очага на последующей МРТ согласуется с диагнозом ПМЛ. Тем не менее ПМЛ не может быть подтверждена без дополнительного вирусологического анализа цереброспинальной жидкости на ДНК JCV [5]. Лечащим врачам при МРТ-мониторинге для исключения «асимптомной» ПМЛ рекомендуется информировать радиологов о том, что МРТ проводится не только для оценки эффективности терапии, но и в целях обеспечения ее безопасности. Радиологам всегда следует проявлять настороженность в отношении ПМЛ при обследовании пациентов, получающих НТЗ.

Благодаря накопленному клиническому опыту известно, что после прекращения терапии НТЗ клиническая активность наблюдается у 9–80% пациентов и достигает пика через 4–7 мес, тогда как возобновление радиологической активности наблюдается у 7–87% пациентов, начиная с 6-й недели после отмены препарата [19, 20]. Это время может указывать на то, что насыщение рецепторов НТЗ в большей степени связано с механизмом его действия, чем с концентрацией НТЗ в сыворотке крови [21].

Фармакологический анализ выявил нелинейную фармакокинетику НТЗ, в результате чего рекомендованная фиксированная доза 300 мг вводится внутривенно капельно каждые 4 нед и обеспечивает непрерывное максимальное насыщение  $\alpha 4\beta 1$ -интегринового рецептора [22]. Считается, что 80% насыщение рецептора обеспечивает оптимальный иммуносупрессивный эффект в ЦНС для лечения РС [23]. После однократного введения НТЗ концентрация в сыворотке крови быстро повышается, а затем наступает длительная заключительная фаза, в течение которой концентрация в сыворотке крови снижается до значений около 3 мкг/мл в течение 4 нед [22]. Полная десатурация рецепторов, определяемая как насыщение ниже 50%, происходит более чем через 8 нед после введения препарата, когда концентрация НТЗ в сыворотке крови ниже 1 мкг/мл [24, 25]. Спустя 12 мес терапии у подавляющего большинства пациентов уровень НТЗ превышает 10 мкг/мл на момент следующей инфузии, что может привести к насыщению рецепторов, достигающему почти 100% [23, 26, 27].

Предлагались различные стратегии для минимизации риска как ПМЛ при продолжении терапии НТЗ после 24 инфузий, так и возобновления активности у JCV-позитивных пациентов с РС в случае ее прекращения. В числе таких стратегий было предложено расширение интервала дозирования (РИД) НТЗ от 6 до 8 нед [28–30]. Гипотеза РИД основана на том, что менее частое дозирование НТЗ может привести к субмаксимальному насыщению рецепторов  $\alpha 4\beta 1$ -интегрина, адекватному для того, чтобы исключить проникновение аутореактивных Т-клеток в ЦНС (РС-протективный эффект), но не менее достаточному для того, чтобы у нормальных лимфоцитов была возможность предотвратить JCV-инфицирование мозга (ПМЛ-протективный эффект) [28].

С использованием данных регистра TOUCH® была проведена оценка риска ПМЛ у пациентов, получавших терапию

НТЗ в стандартном интервале дозирования (СИД) и РИД [31]. Средний интервал между введениями препарата для СИД был принят в диапазоне от 3 до 5 нед, а для РИД — от 5 до 12 нед. В анализ были включены только пациенты с положительным статусом анти-JCV AT, пациенты с интервалом дозирования <3 нед или >12 нед были исключены.

В работе проводилось несколько видов анализа:

- 1) оценка влияния истории применения НТЗ в последние 18 мес терапии на риск ПМЛ (первичный анализ);
- 2) оценка влияния РИД в течение периода лечения (6 последовательных месяцев или  $\leq 10$  инфузий в год) на риск ПМЛ (вторичный анализ);
- 3) общая оценка влияния РИД на риск развития ПМЛ (третичный анализ).

В ходе первичного анализа была проведена оценка 13 132 случаев применения НТЗ в режиме СИД и 1988 случаев применения НТЗ в режиме РИД; в ходе вторичного анализа была проведена оценка 15 424 случаев в режиме СИД и 3331 случая в режиме РИД; в ходе третичного анализа была проведена оценка 23 168 случаев в режиме СИД и 815 случаев в режиме РИД.

Большинство пациентов, принимавших НТЗ в режиме РИД, до перехода на данный режим дозирования получали лечение в режиме СИД на протяжении более 2 лет [31]. Отношение рисков (ОР) развития ПМЛ, полученное при первичном анализе, составило 0,06 (95% ДИ; 0,01–0,22;  $p < 0,001$ ), при вторичном анализе — 0,12 (95% ДИ; 0,05–0,29;  $p < 0,001$ ), при третичном анализе при применении РИД случаев ПМЛ зарегистрировано не было (логранговый критерий Каплана–Мейера,  $p = 0,02$ ) [32]. С целью изучения влияния РИД на течение РС был проведен ретроспективный обзор 203 пациентов с РС, получавших лечение НТЗ с октября 2006 по декабрь 2009 г. [32]. По усмотрению лечащего врача и по согласованию с пациентом у 91 больного интервал между инфузиями препарата был удлинён с 4 до 5–6 нед. На момент сбора данных 84 пациента получали лечение в течение более 12 мес и 28 пациентов — в течение более 24 мес. Всем пациентам проводилось МРТ головного мозга, результаты которого показали, что отрицательная динамика отмечалась у 8 из 26 пациентов, получавших терапию в режиме СИД, и лишь у 4 из 85 пациентов, получавших терапию в режиме РИД [32].

D. Сiосани и соавт. провели оценку клинической и радиологической эффективности по введению НТЗ в режиме РИД во время пострегистрационного применения препарата у пациентов со стабильным течением ремиттирующего РС на фоне не менее 2 лет терапии [33]. Пациенты получали НТЗ с августа 2007 г. по март 2017 г. ( $n = 52$  в режиме РИД с 5-недельным интервалом в течение  $20,6 \pm 15$  мес;  $n = 18$  в режиме РИД с 6-недельным интервалом в течение  $18,7 \pm 12$  мес). Пациенты были переведены с режима СИД на режим РИД после стандартного ежемесячного введения препарата в течение 2 лет. Долгосрочные данные по введению НТЗ в режиме РИД продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий в среднегодовой частоте обострений, уровню инвалидизации по шкале EDSS, среднему количеству очагов на T2-взвешенных изображениях, подтвердив, что расширенный интервал дозирования НТЗ с интервалами 5 или 6 нед не влияет на клиническую или радиологическую эффективность препарата [33].

R. Vomprezzi и соавт. провели ретроспективный анализ

всех пациентов с РС, получавших НТЗ в двух центрах по лечению РС в США, которым было предложено перейти на режим РИД с введением препарата каждые 6 или 8 нед после завершения 12–24 мес терапии в стандартном режиме дозирования [34]. В общей сложности 361 пациент получал НТЗ в течение  $22 \pm 13$  мес (минимальная продолжительность 6 мес), из которых 96 пациентов получали НТЗ в режиме РИД в течение  $20 \pm 11$  мес (минимальная продолжительность 6 мес). На протяжении всего периода исследования не было зарегистрировано значимых различий в среднегодовой частоте обострений между пациентами, получавшими НТЗ в режиме РИД или СИД [34].

Несколько фармакодинамических и фармакокинетических исследований с РИД НТЗ показали, что при использовании СИД НТЗ его концентрация в сыворотке крови возрастала даже после первых 6 мес лечения, а особенно высокие концентрации чаще наблюдались при его длительном применении. Удлинение интервала между введениями препарата с 31 до 48 дней эффективно снижало концентрацию НТЗ в сыворотке крови и, по-видимому, также уменьшало нарастание концентрации с течением времени, которое наблюдалось при использовании СИД [35, 36].

Поскольку представленные данные были получены в рамках пострегистрационных когортных исследований, то переход с СИД на РИД с введением НТЗ каждые 5–6 нед можно рассматривать как вариант ведения пациентов, завершивших 2-летний курс терапии, но желающих продолжить лечение. Кроме того, переход на РИД может быть использован у серопозитивных пациентов с индексом анти-JCV AT > 1,5, получивших 12 инфузий НТЗ и более. В настоящее время проводится рандомизированное открытое контролируемое исследование эффективности, безопасности и переносимости НТЗ в режиме РИД (NCT03689972; clinicaltrials.gov).

### Тактика ведения пациента с ПМЛ и возможности последующей иммунорегуляции

Специфической анти-JCV-терапии для лечения ПМЛ в настоящее время не существует. Летальность от НТЗ-ассоциированной ПМЛ составляет около 24% [37, 38]. Пожилой возраст, высокая инвалидность до развития ПМЛ, большое количество копий JCV в цереброспинальной жидкости, результаты МРТ, согласующиеся с мультифокальным повреждением головного мозга, и худшие баллы по шкале Карнофски на момент диагностики ПМЛ являются предикторами плохого исхода [39].

На сегодняшний день нет единого мнения о том, как бороться с ПМЛ, главным образом, из-за отсутствия проспективных исследований по лечению и недостатка ретроспективных исследований, направленных на изучение роли различных методов терапии ПМЛ [40, 41]. В случае НТЗ-ассоциированной ПМЛ быстрое прерывание лечения считается обязательным для восстановления иммунного надзора, что имеет решающее значение для выживания [40]. Хотя эффективность плазмафереза (ПФ) и оптимальная схема лечения никогда систематически не изучались, стандартной практикой для ускорения клиренса НТЗ, биологическая активность которого в противном случае сохранялась бы до 3 мес после последней инфузии, стало применение именно высокообъемного ПФ [24, 42]. Несмотря на то, что благодаря ПФ происходит быстрое очищение плазмы крови от препарата, ПФ может вызывать чрезмерно быстрое восстановление иммунного надзора в ЦНС, ухудшая

в итоге клиническое течение ПМЛ и воспалительное поражение головного мозга, повышая вероятность развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ) [41].

В ретроспективном анализе публикаций о 219 случаях НТЗ-ассоциированной ПМЛ, из которых 184 (84%) пациентам был проведен ПФ (ПФ+), снижение летального риска или вероятности неблагоприятных исходов не отмечено [43]. С другой стороны, в исследуемой когорте было выявлено 13 асимптомных пациентов на момент диагностики ПМЛ, при этом 8 был проведен ПФ (информация по 1 пациенту отсутствовала). Анализ исходов в этой «асимптомной» подгруппе показал, что 5 из пролеченных ПФ пациентов оставались бессимптомными, в то время как состояние 3 пациентов ухудшилось, как и у 4 пациентов, которым ПФ не проводился (ПФ-). Летальных исходов в «асимптомной» подгруппе не было. В работе также отмечено, что у 80% пациентов как в группе ПФ+, так и в группе ПФ-, развился ВСВИ. Интервал между диагностикой ПМЛ и появлением ВСВИ был почти в 2 раза короче у пациентов с ПФ+ (27,5 дня) по сравнению с пациентами ПФ- (45 дней) ( $p=0,14$ ), однако сравнение тяжести ВСВИ в подгруппах не проводилось [43]. Таким образом, несмотря на общий анализ, который не показал положительного влияния ПФ на исходы ПМЛ, исключить гипотезу о преимуществах ПФ в подгруппе пациентов, у которых восстановление иммунитета, индуцированное ПФ, является защитным, а не деструктивным, однозначно нельзя. И наоборот, более медленное восстановление иммунокомпетентности после отмены НТЗ (без проведения ПФ) может быть более перспективной стратегией у пациентов с распространенной инфекцией на момент постановки диагноза ПМЛ, учитывая повышенный риск ВСВИ, связанный с ПФ, и длительный интервал между инфицированием олигодендроцитов и их лизисом [43]. Однако, по мнению K. Tyler с соавт., проведенный анализ не учел, что выбор в пользу ПФ не был рандомизированным, а проводился по усмотрению лечащего врача; пациенты, которым не проводился ПФ, имели меньшее число ДНК-копий JCV в ЦСЖ, и у них был другой паттерн лейкоэнцефалопатии на МРТ по сравнению с теми, кому был проведен ПФ [44]. Кроме того, помимо ПФ, пациенты этой подгруппы получали дополнительно терапию мефлокином или мифтазапином, которые хотя и не обладают доказанным эффектом против ПМЛ, но могут повлиять на ее исход [44].

В другом ретроспективном исследовании итальянской когорты пациентов с ПМЛ, находившихся под наблюдением в течение 12 мес после установления диагноза, проводился анализ влияния ПФ и времени применения стероидов (профилактически или с лечебной целью) на долгосрочное течение ПМЛ и развитие ВСВИ [45]. Результаты показали, что проведение ПФ не ассоциировалось с задержкой развития ПМЛ-ВСВИ ( $OR=1,05$ ;  $p=0,92$ ), но после появления ВСВИ его продолжительность была значительно больше у пациентов, перенесших ПФ (101 у ПФ+ против 54 дней у ПФ- пациентов;  $p=0,028$ ). Профилактическое применение стероидов при сравнении с терапевтическим использованием не ассоциировалось с задержкой развития ВСВИ ( $OR=0,67$ ;  $p=0,39$ ) или его продолжительностью ( $p=0,95$ ). Но у пациентов, получивших стероиды профилактически, наблюдалось более значимое нарастание уровня EDSS во время ПМЛ по сравнению с пациентами, пролеченными стероидами во время развития ВСВИ [45]. Авторы сделали заключение, что полученные данные не свидетельствуют

в пользу ПФ при диагностике ПМЛ, а профилактическое назначение стероидов с целью предупреждения развития ВСВИ негативно влияет на долгосрочное течение инвалидности. Таким образом, по нашему мнению, решение о проведении ПФ следует принимать в зависимости от тяжести состояния пациента, уровня вирусологической нагрузки в цереброспинальной жидкости, МРТ-картины ПМЛ и времени после последней инфузии НТЗ. Профилактическое назначение стероидов не показано, целесообразно проводить частый МРТ-мониторинг за развитием радиологических признаков ПМЛ и своевременную диагностику начала и течения ВСВИ с целью ранней диагностики появления объемного воздействия (отека) для инициации стероидной терапии. Другие методы терапии ПМЛ продолжают изучаться [46, 47].

Выбор последующей терапии ПИТРС у пациентов с РС, перенесших ПМЛ, является сложной задачей и остается предметом дискуссий. Поскольку НТЗ показан пациентам с высокой активностью РС, то в среднем через 7 мес после диагностики ПМЛ примерно у 50% пациентов возобновляется активность РС [48].

В настоящее время имеются единичные описания клинических случаев подбора ПИТРС у пациентов с перенесенной ПМЛ. E. Maillart и соавт. [49] описали 23 случая НТЗ-ПМЛ, когда пациентам после ПМЛ была назначена терапия ПИТРС. Препаратами первого выбора были глатирамера ацетат ( $n=10$ ), диметилфумарат ( $n=3$ ), интерферон- $\beta$ -1a ( $n=4$ ), финголимод ( $n=3$ ), интерферон- $\beta$ -1b ( $n=3$ ). Среднее время инициации терапии ПИТРС составило 7,43 мес после прекращения НТЗ. Клинического ухудшения симптомов ПМЛ, оцениваемого по стабильности EDSS на последнем этапе наблюдения, не наблюдалось (изменение EDSS  $-0,2$  балла); во время последующего наблюдения летальных исходов не было. На фоне терапии финголимодом и диметилфумаратом на протяжении периода наблюдения обострения отсутствовали. У 3 пациентов, получавших глатирамера ацетат в качестве первого лечения, наблюдалась стойкая радиологическая активность РС через 18 мес, а у 1 пациента эта активность сохранялась и через 12 мес после перехода на финголимод. Анализ динамики размеров очагов ПМЛ показал, что в 13 случаях отмечалось их уменьшение и в 10 случаях — стабилизация, контрастного усиления не наблюдалось.

Еще два случая назначения финголимода после НТЗ-ПМЛ описаны французскими коллегами [50]. В обоих случаях после ПМЛ-ВСВИ у пациентов развилось обострение РС, послужившее основанием для начала терапии препаратами интерферона- $\beta$  спустя 4 и 5 мес после диагностики ПМЛ. У обоих пациентов на фоне терапии наблюдалась клиническая активность, в связи с чем через 16 и 9 мес соответственно пациенты были переведены на финголимод. В течение 14 и 19 мес наблюдения у пациентов обострений и ухудшений МРТ-характеристик очагов ПМЛ не было, однако у одного больного отмечалось появление 3 новых T2-очагов [50].

Две другие публикации описывают проведение терапии ритуксимабом у пациентов, перенесших ПМЛ [51, 52]. В обоих случаях после ПМЛ-ВСВИ у пациентов наблюдалось возобновление активности РС с нарастанием неврологического дефицита, приведшее к назначению сначала финголимода, а затем проведения инфузий ритуксимаба. Длительное наблюдение в 1 из случаев на протяжении 26

мес с проведением в общей сложности 8 инфузий ритуксимаба продемонстрировало отсутствие как реактивации ПМЛ, так и проявлений клинической и радиологической активности РС [52].

Таким образом, использование высокоэффективного препарата НТЗ в лечении высокоактивных и быстропрогрес-

сирующих форм РС обосновано клиническим течением РС, но требует тщательного соблюдения новых требований фармаконадзора, включая клинико-МРТ-мониторинг для снижения риска развития ПМЛ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**  
**The authors declare that there is no conflict of interest.**

## Список литературы

- Díaz C., Zarco L., Rivera D.M. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 30: 215–224. DOI: 10.1016/j.msard.2019.01.039. PMID: 30822617.
- Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910. DOI: 10.1056/NEJMoa044397. PMID: 16510744.
- Miller D., Soon D., Fernando K. et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007; 68 (17): 1390–401. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260064.77700.f0. PMID: 17452584.
- Bloomgren G., Richman S., Hotermans C. et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870–80. DOI: 10.1056/NEJMoa1107829. PMID: 22591293.
- Berger J., Aksamit A., Clifford D. et al. PML diagnostic criteria: Consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013; 80: 1430–1438. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1. PMID: 23568998.
- Wattjes MP, Richert ND, Killestein J, et al. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler* 2013; 19: 1826–1840. DOI: 10.1177/1352458513510224. PMID: 24192217.
- McGuigan C., Craner M., Guadagno J. et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:117–125. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311100EMA. PMID: 28850992.
- European Medicines Agency. European Medicines Agency confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/tysabri-article-20-procedure-ema-confirms-recommendations-minimise-risk-brain-infection-pml-tysabri\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/tysabri-article-20-procedure-ema-confirms-recommendations-minimise-risk-brain-infection-pml-tysabri_en.pdf)
- Хачанова Н.В., Давыдовская М.В., Евдошенко Е.П. Обновленная стратификация риска и план минимизации рисков развития натализумаб-ассоциированной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. *ПМЖ* 2017; 13: 3–7.
- Major E.O., Yousry T.A., Clifford D.B. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. *Lancet Neurol* 2018; 17: 467–480. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30040-1. PMID: 29656742.
- Meira M., Sievers C., Hoffman F. et al. Natalizumab-induced POU2AF1/SpiB upregulation: a possible route for PML development. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e223. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000223. PMID: 27088119.
- Sørensen P., Bertolotto A., Edan G. et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler* 2012; 18: 143–152. DOI: 10.1177/1352458511435105. PMID: 22312009.
- Ayzenberg I., Lukas C., Trampe N. et al. Value of MRI as a surrogate marker for PML in natalizumab long-term therapy. *J Neurol* 2012; 259: 1732–1733. DOI: 10.1007/s00415-012-6426-5. PMID: 22289971.
- Scarpazza C., Signoi A., Cosottini M. et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler* 2019; 1352458519854162. DOI: 10.1177/1352458519854162. PMID: 31144589.
- Lindá H., von Heijne A. Presymptomatic diagnosis with MRI and adequate treatment ameliorate the outcome after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Front Neurol* 2013; 4: 11. DOI: 10.3389/fneur.2013.00011. PMID: 23423248.
- Scarpazza C., Signori A., Prosperini L. et al. Early diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy: longitudinal lesion evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 261–267. DOI: 10.1136/jnnp-2018-319208. PMID: 30389778.
- Fabis-Pedrini M.J., Xu W., Burton J. et al. Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy during natalizumab therapy with treatment. *J Clin Neurosci* 2016; 25: 145–147. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.08.027. PMID: 26541323.
- McGovern E.M., Hennessy M.J. Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *J Neurol* 2013; 260: 665–667. DOI: 10.1007/s00415-012-6759-0. PMID: 23212753.
- Prosperini L., Kinkel R.P., Miravalle A.A. et al. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1–17. DOI: 10.1177/1756286419837809. PMID: 30956686.
- Fox R.J., Cree B.A., De Sèze J. et al. MS disease activity in RESTORE: A randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82: 1491–1498. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000355. PMID: 24682966.

## References

- Díaz C., Zarco L., Rivera D.M. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 30: 215–224. DOI: 10.1016/j.msard.2019.01.039. PMID: 30822617.
- Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910. DOI: 10.1056/NEJMoa044397. PMID: 16510744.
- Miller D., Soon D., Fernando K. et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007; 68 (17): 1390–401. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260064.77700.f0. PMID: 17452584.
- Bloomgren G., Richman S., Hotermans C. et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870–80. DOI: 10.1056/NEJMoa1107829. PMID: 22591293.
- Berger J., Aksamit A., Clifford D. et al. PML diagnostic criteria: Consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013; 80: 1430–1438. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1. PMID: 23568998.
- Wattjes MP, Richert ND, Killestein J, et al. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler* 2013; 19: 1826–1840. DOI: 10.1177/1352458513510224. PMID: 24192217.
- McGuigan C., Craner M., Guadagno J. et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:117–125. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311100EMA. PMID: 28850992.
- European Medicines Agency. European Medicines Agency confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/tysabri-article-20-procedure-ema-confirms-recommendations-minimise-risk-brain-infection-pml-tysabri\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/tysabri-article-20-procedure-ema-confirms-recommendations-minimise-risk-brain-infection-pml-tysabri_en.pdf)
- Khachanova N.V., Davydovskaya M.V., Evdoshenko E.P. Updated risk stratification and risk management plan for Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *RMJ* 2017; 13: 3–7. (In Russ.)
- Major E.O., Yousry T.A., Clifford D.B. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. *Lancet Neurol* 2018; 17: 467–480. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30040-1. PMID: 29656742.
- Meira M., Sievers C., Hoffman F. et al. Natalizumab-induced POU2AF1/SpiB upregulation: a possible route for PML development. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e223. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000223. PMID: 27088119.
- Sørensen P., Bertolotto A., Edan G. et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler* 2012; 18: 143–152. DOI: 10.1177/1352458511435105. PMID: 22312009.
- Ayzenberg I., Lukas C., Trampe N. et al. Value of MRI as a surrogate marker for PML in natalizumab long-term therapy. *J Neurol* 2012; 259: 1732–1733. DOI: 10.1007/s00415-012-6426-5. PMID: 22289971.
- Scarpazza C., Signoi A., Cosottini M. et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler* 2019; 1352458519854162. DOI: 10.1177/1352458519854162. PMID: 31144589.
- Lindá H., von Heijne A. Presymptomatic diagnosis with MRI and adequate treatment ameliorate the outcome after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Front Neurol* 2013; 4: 11. DOI: 10.3389/fneur.2013.00011. PMID: 23423248.
- Scarpazza C., Signori A., Prosperini L. et al. Early diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy: longitudinal lesion evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 261–267. DOI: 10.1136/jnnp-2018-319208. PMID: 30389778.
- Fabis-Pedrini M.J., Xu W., Burton J. et al. Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy during natalizumab therapy with treatment. *J Clin Neurosci* 2016; 25: 145–147. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.08.027. PMID: 26541323.
- McGovern E.M., Hennessy M.J. Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *J Neurol* 2013; 260: 665–667. DOI: 10.1007/s00415-012-6759-0. PMID: 23212753.
- Prosperini L., Kinkel R.P., Miravalle A.A. et al. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1–17. DOI: 10.1177/1756286419837809. PMID: 30956686.
- Fox R.J., Cree B.A., De Sèze J. et al. MS disease activity in RESTORE: A randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82: 1491–1498. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000355. PMID: 24682966.

21. Wipfler P, Harrer A, Pilz G. et al. Natalizumab saturation: Biomarker for individual treatment holiday after natalizumab withdrawal? *Acta Neurol Scand* 2014; 129: e12–e15. DOI: 10.1111/ane.12182. PMID: 24032536.
22. Rudick R.A., Sandrock A. Natalizumab:  $\alpha$ 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 571–580. DOI: 10.1586/14737175.4.4.571. PMID: 15853576.
23. O'Connor P. Natalizumab and the role of alpha 4-integrin antagonism in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 123–136. DOI: 10.1517/14712598.7.1.123. PMID: 17150024.
24. Khatri B.O., Man S., Giovannoni G. et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; 72: 402–409. DOI: 10.1212/01.wnl.0000341766.59028.9d. PMID: 19188571.
25. Rispens T., Vennegoor A., Wolbink G.J. et al. Natalizumab remains detectable in patients with multiple sclerosis long after treatment is stopped. *Mult Scler* 2012; 18: 899–901. DOI: 10.1177/1352458511431073. PMID: 22183929.
26. van Kempen Z.L., Leurs C.E., Witte B.I. et al. The majority of natalizumab-treated MS patients have high natalizumab concentrations at time of re-dosing. *Mult Scler*. 2018; 24: 805–810. DOI: 10.1177/1352458517708464. PMID: 28485678.
27. Vennegoor A., Rispens T., Strijbis E.M. et al. Clinical relevance of serum natalizumab concentration and anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 593–600. DOI: 10.1177/1352458512460604. PMID: 22992450.
28. Zhovtis Ryerson L., Frohman T.C., Foley J. et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 885–889. DOI: 10.1136/jnnp-2015-312940. PMID: 26917698.
29. Clerico M., De Mercanti S.F., Signori A. et al. Extending the interval of Natalizumab dosing: is efficacy preserved? *Neurotherapeutics* 2019. DOI: 10.1007/s13311-019-00776-7. PMID: 31452081.
30. Yamout B.I., Sahraian M.A., Ayoubi N.E. et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 24: 113–116. DOI: 10.1016/j.msard.2018.06.015. PMID: 29982107.
31. Zhovtis Ryerson L., Foley J., Chang I. et al. Natalizumab extended interval dosing is associated with a reduction in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) risk in the TOUCH® Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: No 6. Abstract A071.
32. Alderazi Y., Campagnolo D., Bompreszi R. Extended interval dosing of Natalizumab: a single center experience. Presented at: 63rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN); Apr 9, 2011; Honolulu, HI; USA. Poster P 07200.
33. Ciocanu D., Derache N., Berro M. et al. Long term extended interval dosing of Natalizumab does not change its clinico-radiological efficacy nor saturation capacity of CD49d: A real life study in a French MS center. Abstract P1201. Presented at: 2017 Congress of the European Committee For Treatment And Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Held Jointly With The 2017 Annual Meeting of the Americas Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (ACTRIMS); October 25-28, 2017, Paris, France.
34. Bompreszi R., Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2014; 7: 227–231. DOI: 10.1177/1756285614540224. PMID: 25342976.
35. Richman S., Kappos L., Foley J. et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: survival and functional status of postmarketing cases. Presented at: 20th World Congress of Neurology (WCN); Nov 12, 2011; Marrakesh; Morocco. Poster 1432.
36. Foley J.F., Goelz S., Hoyt T. et al. Evaluation of natalizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics with standard and extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 31: 65–71. DOI: 10.1016/j.msard.2019.03.017. PMID: 30939392.
37. Pavlovic D., Patera A.C., Nyberg F. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8: 255–273. DOI: 10.1177/1756285615602832. PMID: 26600871.
38. Chalkley J.J., Berger J.R. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 408. DOI: 10.1007/s11910-013-0408-6. PMID: 24136456.
39. Dong-Si T., Gheuens S., Gangadharan A. et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2015; 21: 637–644. DOI: 10.1007/s13365-015-0316-4. PMID: 25771865.
40. Clifford D.B. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol* 2015; 21: 632–636. DOI: 10.1007/s13365-014-0289-8. PMID: 25227934.
41. Tan I.L., McArthur J.C., Clifford D.B. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2011; 77: 1061–1067. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822e55e7. PMID: 21832229.
42. Miller D.H., Khan O.A., Sheremata W.A. et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15–23. DOI: 10.1056/NEJMoa020696. PMID: 12510038.
43. Landi D., Rossi N.D., Zagaglia S. et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; 88:1144–1152. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003740. PMID: 28228569.
44. Tyler K.L., Vollmer T.L. To PLEX or not to PLEX in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; 88: 1–2. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003747. PMID: 28228561.
21. Wipfler P, Harrer A, Pilz G. et al. Natalizumab saturation: Biomarker for individual treatment holiday after natalizumab withdrawal? *Acta Neurol Scand* 2014; 129: e12–e15. DOI: 10.1111/ane.12182. PMID: 24032536.
22. Rudick R.A., Sandrock A. Natalizumab:  $\alpha$ 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 571–580. DOI: 10.1586/14737175.4.4.571. PMID: 15853576.
23. O'Connor P. Natalizumab and the role of alpha 4-integrin antagonism in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 123–136. DOI: 10.1517/14712598.7.1.123. PMID: 17150024.
24. Khatri B.O., Man S., Giovannoni G. et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; 72: 402–409. DOI: 10.1212/01.wnl.0000341766.59028.9d. PMID: 19188571.
25. Rispens T., Vennegoor A., Wolbink G.J. et al. Natalizumab remains detectable in patients with multiple sclerosis long after treatment is stopped. *Mult Scler* 2012; 18: 899–901. DOI: 10.1177/1352458511431073. PMID: 22183929.
26. van Kempen Z.L., Leurs C.E., Witte B.I. et al. The majority of natalizumab-treated MS patients have high natalizumab concentrations at time of re-dosing. *Mult Scler*. 2018; 24: 805–810. DOI: 10.1177/1352458517708464. PMID: 28485678.
27. Vennegoor A., Rispens T., Strijbis E.M. et al. Clinical relevance of serum natalizumab concentration and anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 593–600. DOI: 10.1177/1352458512460604. PMID: 22992450.
28. Zhovtis Ryerson L., Frohman T.C., Foley J. et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 885–889. DOI: 10.1136/jnnp-2015-312940. PMID: 26917698.
29. Clerico M., De Mercanti S.F., Signori A. et al. Extending the interval of Natalizumab dosing: is efficacy preserved? *Neurotherapeutics* 2019. DOI: 10.1007/s13311-019-00776-7. PMID: 31452081.
30. Yamout B.I., Sahraian M.A., Ayoubi N.E. et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 24: 113–116. DOI: 10.1016/j.msard.2018.06.015. PMID: 29982107.
31. Zhovtis Ryerson L., Foley J., Chang I. et al. Natalizumab extended interval dosing is associated with a reduction in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) risk in the TOUCH® Registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: No 6. Abstract A071.
32. Alderazi Y., Campagnolo D., Bompreszi R. Extended interval dosing of Natalizumab: a single center experience. Presented at: 63rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN); Apr 9, 2011; Honolulu, HI; USA. Poster P 07200.
33. Ciocanu D., Derache N., Berro M. et al. Long term extended interval dosing of Natalizumab does not change its clinico-radiological efficacy nor saturation capacity of CD49d: A real life study in a French MS center. Abstract P1201. Presented at: 2017 Congress of the European Committee For Treatment And Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Held Jointly With The 2017 Annual Meeting of the Americas Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (ACTRIMS); October 25-28, 2017, Paris, France.
34. Bompreszi R., Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2014; 7: 227–231. DOI: 10.1177/1756285614540224. PMID: 25342976.
35. Richman S., Kappos L., Foley J. et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: survival and functional status of postmarketing cases. Presented at: 20th World Congress of Neurology (WCN); Nov 12, 2011; Marrakesh; Morocco. Poster 1432.
36. Foley J.F., Goelz S., Hoyt T. et al. Evaluation of natalizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics with standard and extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 31: 65–71. DOI: 10.1016/j.msard.2019.03.017. PMID: 30939392.
37. Pavlovic D., Patera A.C., Nyberg F. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8: 255–273. DOI: 10.1177/1756285615602832. PMID: 26600871.
38. Chalkley J.J., Berger J.R. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 408. DOI: 10.1007/s11910-013-0408-6. PMID: 24136456.
39. Dong-Si T., Gheuens S., Gangadharan A. et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2015; 21: 637–644. DOI: 10.1007/s13365-015-0316-4. PMID: 25771865.
40. Clifford D.B. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol* 2015; 21: 632–636. DOI: 10.1007/s13365-014-0289-8. PMID: 25227934.
41. Tan I.L., McArthur J.C., Clifford D.B. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2011; 77: 1061–1067. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822e55e7. PMID: 21832229.
42. Miller D.H., Khan O.A., Sheremata W.A. et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15–23. DOI: 10.1056/NEJMoa020696. PMID: 12510038.
43. Landi D., Rossi N.D., Zagaglia S. et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; 88:1144–1152. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003740. PMID: 28228569.
44. Tyler K.L., Vollmer T.L. To PLEX or not to PLEX in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; 88: 1–2. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003747. PMID: 28228561.

45. Scarpazza C., Prosperini L., De Rossi N. et al. To do or not to do? Plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2017; 82: 697–705. DOI: 10.1002/ana.25070. PMID: 29023856.
46. Stefoski D., Balabanov R., Waheed R. et al. Treatment of natalizumab-associated PML with filgrastim. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6: 923–931. DOI: 10.1002/acn3.776. PMID: 31139690.
47. Cortese I., Muranski P., Enose-Akahata Y. et al. Pembrolizumab treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 1597–1605. DOI: 10.1056/NEJMoa1815039. PMID: 30969503.
48. Dahlhaus S., Hoepner R., Chan A. et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1068–1074. DOI: 10.1136/jnnp-2013-304897. PMID: 23606731.
49. Maillart E., Vidal J.S., Brassat D. et al. Natalizumab-PML survivors with subsequent MS treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4: e346; DOI: 10.1212/NXI.000000000000346. PMID: 28616447.
50. Maillart E., Louapre C., Lubetzki C., Papeix C. Fingolimod to treat severe multiple sclerosis after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a valid option? *Mult Scler* 2014; 20: 505–509. DOI: 10.1177/1352458513516530. PMID: 24367037.
51. Heopner R., Faissner S., Ellrichmann G. et al. Rituximab postprogressive multifocal leukoencephalopathy: a feasible therapeutic option in selected cases. *Ther Adv Neurol Disord* 2014, 7: 289–291. DOI: 10.1177/1756285614556287. PMID: 25371711.
52. Mancinelli C.R., Scarpazza C., Santuccio G. et al. Dealing with highly active multiple sclerosis after natalizumab-associated PML: could rituximab be of help? *Neurol Sci* 2018; 39: 965–966. DOI: 10.1007/s10072-017-3228-7. PMID: 29302813.

Поступила 10.09.2019

Принята в печать 11.10.2019

45. Scarpazza C., Prosperini L., De Rossi N. et al. To do or not to do? Plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2017; 82: 697–705. DOI: 10.1002/ana.25070. PMID: 29023856.
46. Stefoski D., Balabanov R., Waheed R. et al. Treatment of natalizumab-associated PML with filgrastim. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6: 923–931. DOI: 10.1002/acn3.776. PMID: 31139690.
47. Cortese I., Muranski P., Enose-Akahata Y. et al. Pembrolizumab treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 1597–1605. DOI: 10.1056/NEJMoa1815039. PMID: 30969503.
48. Dahlhaus S., Hoepner R., Chan A. et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1068–1074. DOI: 10.1136/jnnp-2013-304897. PMID: 23606731.
49. Maillart E., Vidal J.S., Brassat D. et al. Natalizumab-PML survivors with subsequent MS treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4: e346; DOI: 10.1212/NXI.000000000000346. PMID: 28616447.
50. Maillart E., Louapre C., Lubetzki C., Papeix C. Fingolimod to treat severe multiple sclerosis after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a valid option? *Mult Scler* 2014; 20: 505–509. DOI: 10.1177/1352458513516530. PMID: 24367037.
51. Heopner R., Faissner S., Ellrichmann G. et al. Rituximab postprogressive multifocal leukoencephalopathy: a feasible therapeutic option in selected cases. *Ther Adv Neurol Disord* 2014, 7: 289–291. DOI: 10.1177/1756285614556287. PMID: 25371711.
52. Mancinelli C.R., Scarpazza C., Santuccio G. et al. Dealing with highly active multiple sclerosis after natalizumab-associated PML: could rituximab be of help? *Neurol Sci* 2018; 39: 965–966. DOI: 10.1007/s10072-017-3228-7. PMID: 29302813.

Received 10.09.2019

Accepted 11.10.2019

**Информация об авторах:** Хачанова Наталья Валерьевна — к.м.н., проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; Бойко Алексей Николаевич — д.м.н., проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; зав. отделом нейроиммунологии, ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта», Москва, Россия; Шумилина Мария Васильевна — к.м.н., зав. поликлиническим отд., ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31, Городской центр рассеянного склероза и аутоиммунных заболеваний», Санкт-Петербург, Россия; Смагина Инна Вадимовна — д.м.н., и.о. зав. каф. психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «АГМУ», Барнаул, Россия; Малкова Надежда Алексеевна — д.м.н., проф. каф. клинической неврологии и нейрогерiatrics ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «НГМУ», Новосибирск, Россия; руководитель Областного центра рассеянного склероза, ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия; Сиверцева Стелла Анатольевна — д.м.н., рук. Тюменского областного центра рассеянного склероза, АО «Медико-санитарная часть „Нефтяник“, Тюмень, Россия; Попова Екатерина Валерьевна — к.м.н., ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; зав. Межочковым отделением рассеянного склероза, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24», Москва, Россия; Хайбуллин Тимур Ильдусович — к.м.н., врач-невролог, ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань, Россия.

**Information about the authors:** Natalia V. Khachanova, PhD (Med.), Prof., Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Alexey N. Boyko, D. Sci. (Med.), Prof., Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Head, Department of neuroimmunology, Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russia; Maria V. Shumilina, PhD (Med.), Head, Outpatient department, City Clinical Hospital No. 31, City Center for Multiple Sclerosis and Autoimmune Diseases, St. Petersburg, Russia; Inna V. Smagina, D. Sci. (Med.), Acting Head, Department of medical psychology and neurology with a course of continuing professional education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Nadezhda A. Malkova, D. Sci. (Med.), Prof., Department of clinical neurology and neurogeriatrics, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; Head, Regional Center for Multiple Sclerosis, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia; Stella A. Sivertseva, D. Sci. (Med.), Head, Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Health Unit «Neftyanik», Tyumen, Russia; Ekaterina V. Popova, PhD (Med.), assistant, Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Head, Interdistrict department of multiple sclerosis, City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia; Timur I. Khaibullin, PhD (Med.), neurologist, Republican Clinical Neurological Center, Kazan, Russia.

# Метаботропные глутаматные рецепторы первой группы (mGluR1/5) и нейродегенеративные заболевания

Е.И. Солнцева, П.Д. Рогозин, В.Г. Скребицкий

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

В обзоре описано участие метаботропных глутаматных рецепторов группы mGluR1/5 в механизмах нейродегенеративных заболеваний и опыт их использования в качестве терапевтической мишени на животных моделях. mGluR1/5 локализованы преимущественно на постсинаптической мембране нервной клетки, где они контактируют с двумя белками —  $G\alpha_{q/11}$  и Homer, посредством которых запускается несколько биохимических каскадов. Каскад белка  $G\alpha_{q/11}$  включает выброс  $Ca^{2+}$  из эндоплазматического ретикулума (ER) через рецепторы к инозитол-1,4,5-трифосфату ( $IP_3R$ ) и активацию депо-управляемого входа  $Ca^{2+}$ . Каскад белка  $G\alpha_{q/11}$  включает также производство диацилглицерола с последующей активацией различных протеинкиназ и влиянием на геном. Белок Homer прямо контактирует с NMDA-рецепторами и опорными белками Shank, посредством которых он регулирует активность различных протеинкиназ, в том числе Akt и ERK1/2. Активация mGluR1/5 приводит к индукции длительной депрессии глутаматергической передачи, механизмом которой служит эндоцитоз AMPA-рецепторов, вызванный изменением уровня фосфорилирования белков и активацией генома.

Предполагается, что mGluR1/5 играют важную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. При болезни Альцгеймера mGluR1/5 выступают в качестве одной из мишеней для  $\beta$ -амилоидного пептида. Антагонисты mGluR1/5 вызывают нейропротекторный эффект на трансгенных мышах с болезнью Альцгеймера. Патогенез болезни Альцгеймера включает повышенный выброс  $Ca^{2+}$  из ER благодаря патологической активности mGluR1/5, а также влиянию мутированного пресенилин-белка на  $Ca^{2+}$  гомеостаз в ER. При этом восстановление уровня  $Ca^{2+}$  в ER нарушено из-за влияния пресенилин-белка на депо-управляемый вход  $Ca^{2+}$ .

mGluR5 (но не mGluR1) рассматривают в качестве потенциальной терапевтической мишени для лечения болезни Паркинсона. Многочисленные работы, выполненные на моделях болезни Паркинсона на грызунах и приматах, выявили выраженный антипаркинсонский эффект при применении антагонистов mGluR5. Механизмы нейропротекторного действия антагонистов mGluR5 связывают с ограничением повышения внутриклеточного  $Ca^{2+}$  благодаря снижению активации  $IP_3$ - и NMDA-рецепторов. Болезнь Гентингтона связывают с мутацией гена HTT и способностью мутированного белка hhht сенситизировать  $IP_3$ - и NMDA-рецепторы, вызывая тем самым перегрузку  $Ca^{2+}$  в нейронах. Нейропротекторный эффект на трансгенных мышах с болезнью Гентингтона был получен при применении положительных аллостерических модуляторов mGluR5, которые способны избирательно включать каскад, связанный с белком Homer и вызывающий активацию Akt.

**Ключевые слова:** метаботропные глутаматные рецепторы, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона.

**Адрес для корреспонденции:** 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5. ФГБНУ НЦН. E-mail: synaptology@mail.ru. Солнцева Е.И.

**Для цитирования:** Солнцева Е.И., Рогозин П.Д., Скребицкий В.Г. Метаботропные глутаматные рецепторы первой группы (mGluR1/5) и нейродегенеративные заболевания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 54–64.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.8

## Group I metabotropic glutamate receptors (mGluR1/5) and neurodegenerative diseases

Elena I. Solntseva, Pavel D. Rogozin, Vladimir G. Skrebitsky

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

This overview describes how group mGluR1/5 metabotropic glutamate receptors are involved in neurodegenerative diseases; it also touches upon their use as therapeutic targets in animal models. mGluR1/5 are primarily located on the neuronal postsynaptic membrane, where they communicate with two proteins,  $G\alpha_{q/11}$  and Homer, which, in turn, initiate several biochemical cascades. The  $G\alpha_{q/11}$  protein cascade includes  $Ca^{2+}$  release from the endoplasmic reticulum (ER) through the inositol trisphosphate receptors ( $IP_3R$ ) and the activation of depot-controlled  $Ca^{2+}$  entry. The  $G\alpha_{q/11}$  protein cascade also includes the production of diacylglycerol with subsequent activation of various protein kinases, which, in turn, provide influences on the genome. The Homer protein communicates directly with the NMDA receptors and Shank scaffold proteins, through which it regulates the activity of various protein kinases, including Akt and ERK1/2. The activation of mGluR1/5 triggers long-term depression of glutamatergic transmission through the endocytosis of AMPA receptors, caused by changes in the level of protein phosphorylation and genome activation.

It is thought that mGluR1/5 play an important role in the development of neurodegenerative diseases. In Alzheimer's disease, mGluR1/5 acts as a target for the  $\beta$ -amyloid peptide. mGluR1/5 antagonists have a neuroprotective effect in transgenic mice with Alzheimer's disease. The pathogenesis of Alzheimer's disease includes increased  $Ca^{2+}$  release from the ER due to the pathological activity of mGluR1/5, as well as the influence of mutated presenilin on  $Ca^{2+}$  homeostasis in the ER. At the same time, restoration of  $Ca^{2+}$  levels in the ER is disrupted by the effect of presenilin on depot-activated  $Ca^{2+}$  entry.

*mGluR5 (but not mGluR1) is being studied as a potential therapeutic target in Parkinson's disease. Numerous studies on rodent and primate models of Parkinson's disease have demonstrated a significant antiparkinsonian effect when mGluR5 antagonists were used. It is thought that the neuroprotective mechanisms of action of mGluR5 antagonists involve limiting the increase in intracellular  $Ca^{2+}$  by reducing  $IP_3$  and NMDA receptor activation. Huntington's disease is related to a mutation in the HTT gene and the ability of the mutant huntingtin protein to sensitise  $IP_3$  and NMDA receptors, thus triggering  $Ca^{2+}$  overload in the neurons. A neuroprotective effect in transgenic mice with Huntington's disease was achieved by using positive allosteric modulators of mGluR5, capable of selectively activating cascades associated with the Homer protein and triggering Akt activation.*

**Keywords:** *metabotropic glutamate receptors, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease.*

**For correspondence:** 105064, Russia, Moscow, Obukha per., 5. Research Center of Neurology. E-mail: [synaptology@mail.ru](mailto:synaptology@mail.ru). Solntseva E.I.

**For citation:** Solntseva E.I., Rogozin P.D., Skrebitsky V.G. [Group I metabotropic glutamate receptors (mGluR1/5) and neurodegenerative diseases]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 54–64. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.8

## Биохимические процессы при активации mGluR1/5

Глутамат считается наиболее важным возбуждающим нейротрансмиттером в центральной нервной системе млекопитающих, он принимает участие в формировании памяти, синаптической пластичности и нейронального онтогенеза. Вместе с тем избыточная глутаматная стимуляция может запускать механизмы нейродегенерации [1]. Существуют два основных типа глутаматных рецепторов: ионотропные и метаботропные. Ионотропные глутаматные рецепторы включают NMDA-, AMPA- и каинатные рецепторы. Все они являются лиганд-управляемыми катионными каналами, которые осуществляют быструю возбуждающую нейротрансмиссию. Метаботропные глутаматные рецепторы модулируют нейрональную активность путем запуска биохимических каскадов, вызывающих изменение уровня фосфорилирования и активации генома [1].

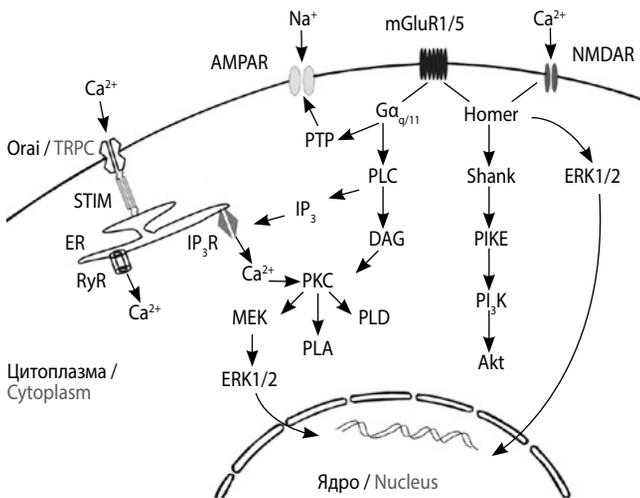
Семейство метаботропных глутаматных рецепторов (mGluRs) насчитывает восемь типов этих рецепторов, которые делят на три группы: 1-я группа (mGluR 1-го и 5-го типов), 2-я группа (mGluR 2-го и 3-го типов) и 3-я (mGluR 4-го, 6-го, 7-го и 8-го типов). Такое деление основано на гомологии последовательности аминокислот в белковых молекулах рецепторов, сходстве сигнальной трансдукции и фармакологическом профиле [2, 3]. Первая группа рецепторов (mGluR1/5) локализована преимущественно на постсинаптической мембране, где они регулируют возбудимость нейрона посредством множественных постсинаптических механизмов, в то время как 2-я и 3-я группы mGluRs локализованы преимущественно на пресинаптической мембране и регулируют выброс медиатора из пресинапса [4]. В настоящем обзоре рассматривается потенциальная роль лигандов 1-й группы mGluRs (mGluR1/5) в терапии нейродегенеративных заболеваний. Описание роли лигандов 2-й и 3-й групп mGluRs в терапии нейродегенеративных заболеваний можно найти в обзорах [1, 4, 5].

Присутствующие в поверхностной мембране нейронов mGluR1/5 связаны с двумя независимыми мембранными белками —  $G_{\alpha_{q/11}}$  и Homer, которые включают различные биохимические каскады (рисунок) [1, 6]. При активации  $G_{\alpha_{q/11}}$  стимулируется фосфолипаза C с последующей продукцией инозитол-1,4,5-трифосфата ( $IP_3$ ) и диацилглицерола.  $IP_3$  способствует выбросу  $Ca^{2+}$  из ER посредством активации  $IP_3$ -рецепторов ( $IP_3R$ ). Диацилглицерол совместно с  $Ca^{2+}$  активирует протеинкиназу C, которая способна усиливать активность нескольких других протеинкиназ и модулировать работу ионных каналов. При определенных условиях выброс  $Ca^{2+}$  в цитоплазму через  $IP_3R$  может

являться причиной  $Ca^{2+}$ -перегрузки и нейродегенерации [7]. Белок Homer контактирует с NMDA-рецепторами в поверхностной мембране и способен регулировать вход  $Ca^{2+}$  через них в цитоплазму. Кроме этого, Homer через опорные белки Shank запускает сигнальные пути, которые обеспечивают нейропротекторные механизмы, а именно пути, включающие MEK/ERK1/2 и фосфоинозитид-3-киназу/Akt [8]. Киназы Akt и ERK являются ключевыми ферментами сигнальных путей, регулирующих пролиферацию, рост и выживание клеток [8]. Таким образом, в литературе указывается на двойственную функцию mGluR1/5, которая проявляется в их способности как осуществлять нейропротекцию, так и усиливать нейродегенерацию в зависимости от типа нейронов и способа активации [9].

Важным компонентом биохимического каскада, запускаемого активацией mGluR1/5, является система депонированного кальция входа (SOCE) плазматической мембраны [10]. Эта система включает три группы белков: STIM, Orai и TRPC. Белки STIM локализованы в мембране ER и являются  $Ca^{2+}$ -сенсорами. При активации mGluR1/5 и выбросе  $Ca^{2+}$  из ER уровень  $Ca^{2+}$  в ER снижается, что приводит к активации белков STIM и их миграции из ER к плазматической мембране, где они взаимодействуют с белками Orai и TRPC (transient receptor potential channels). Эти две группы белков являются  $Ca^{2+}$ -каналами, которые активируются под действием STIM. Приток  $Ca^{2+}$  в клетку через SOCE обеспечивает поддержание оптимального уровня  $Ca^{2+}$  в ER и активность  $Ca^{2+}$ -кальмодулинзависимой протеинкиназы II [11]. Высокий уровень  $Ca^{2+}$  в ER необходим для выполнения такой важной функции, как правильное сворачивание белков (фолдинг), т.е. придания им необходимой трехмерной структуры. Нарушение  $Ca^{2+}$ -гомеостаза в ER может привести к накоплению и агрегации неправильно свернутых белков и апоптозу.

В электрофизиологических экспериментах показано, что активация mGluR1/5 с помощью специального протокола стимуляции, а также кратковременной аппликации специфического агониста дигидроксифенилглицина вызывает длительную депрессию глутаматергической передачи [12, 13]. Считается, что этот феномен mGluR1/5 участвует в поддержании нормальных когнитивных функций [14], благодаря способности удерживать оптимальный уровень возбуждения при высокой концентрации глутамата. Ослабление синаптической передачи объясняют, во-первых, снижением количества AMPA-рецепторов в постсинаптической мембране вследствие их интернализации [12] и, во-вторых, изменением «качества» этих рецепторов с заменой субъединицы GluA1 на субъединицу GluA2 с соответствующей



**mGluR1/5-зависимые биохимические каскады.**

mGluR1/5 контактирует с белками  $G_{\alpha q/11}$  и Homer.  $G_{\alpha q/11}$  стимулирует фосфолипазу C (PLC) с образованием инозитол-1,4,5-трифосфата ( $IP_3$ ) и диацилглицерола (DAG).  $IP_3$  взаимодействует с рецепторами ( $IP_3R$ ) на мембране ER и вызывает выброс  $Ca^{2+}$  из ER в цитоплазму. DAG совместно с  $Ca^{2+}$  активирует протеинкиназу C (PKC), которая стимулирует фосфолипазы A (PLA) и D (PLD), и киназу MEK. MEK усиливает активность киназы, регулируемой экстраклеточным сигналом (ERK1/2), которая способна влиять на экспрессию генов. Выброс  $Ca^{2+}$  из ER через  $IP_3R$  или рианодиновые рецепторы (RyR) понижает уровень  $Ca^{2+}$  в ER, что приводит к активации белков стромальной взаимодействующей, их миграции к поверхностной мембране и взаимодействию с деполаризуемыми  $Ca^{2+}$ -каналами Orai и TRPC. Активация Orai и TRPC вызывает вход  $Ca^{2+}$  в клетку извне и пополнение ER этими ионами. Каскад, запускаемый  $G_{\alpha q/11}$ , включает также активацию протеин-тирозинфосфатазы (PTP) с последующим дефосфорилированием и эндоцитозом AMPA-рецепторов (AMPA). Другой каскад mGluR1/5 связан с активацией белка Homer. Белок Homer контактирует с NMDA-рецепторами (NMDAR) и регулирует вход  $Ca^{2+}$  через них в цитоплазму. Кроме этого, Homer через опорные белки Shank влияет на активность  $\alpha$ -серин/треониновой протеинкиназы (Akt) посредством механизма, включающего фосфоинозитид-3-киназу (PI3K) и белок — усилитель этой киназы (PIKE). Через активацию киназы ERK1/2 белок Homer способен влиять на экспрессию генома

**mGluR1/5-dependent biochemical cascades.**

mGluR1/5 communicates with  $G_{\alpha q/11}$  and Homer proteins.  $G_{\alpha q/11}$  stimulates phospholipase C (PLC), forming inositol triphosphate ( $IP_3$ ) and diacylglycerol (DAG).  $IP_3$  interacts with its receptors ( $IP_3R$ ) on the ER membrane and triggers the release of  $Ca^{2+}$  from the ER into the cytoplasm. Together with  $Ca^{2+}$ , DAG activates protein kinase C (PKC), which stimulates phospholipase A (PLA) and D (PLD), and MEK kinase. MEK increases kinase activity regulated by extracellular signals (ERK1/2), which can influence gene expression. The release of  $Ca^{2+}$  from the ER through  $IP_3R$  or the ryanodine receptors (RyR) lowers the level of  $Ca^{2+}$  in the ER, leading to the activation of stromal interaction molecule proteins, their migration to the surface membrane and interaction with the depot-activated  $Ca^{2+}$  channels, Orai and TRPC. Orai and TRPC activation triggers  $Ca^{2+}$  entry into the cell and the ER being replenished with these ions. The cascade launched by  $G_{\alpha q/11}$  also includes the activation of protein tyrosine phosphatase (PTP) with subsequent dephosphorylation and endocytosis of AMPA receptors (AMPA). Another mGluR1/5 cascade is associated with Homer activation. The Homer protein communicates with NMDA receptors (NMDAR) and uses them to control  $Ca^{2+}$  entry into the cytoplasm. Furthermore, Homer affects the activity of  $\alpha$ -serine/threonine-protein kinase (Akt) through the scaffold proteins, using a mechanism that includes phosphoinositide 3-kinase (PI3K) and its enhancer protein (PIKE). The Homer protein can affect gene expression through the activation of ERK1/2 kinase

шм снижением проводимости AMPA-канала [15]. Указанные изменения в работе AMPA-рецепторов, по мнению разных авторов, протекают с вовлечением множественных механизмов, включающих как изменение уровня фосфорилирования с помощью, в частности, протеин-тирозинфос-

фатазы, так и активацию генома и процессов трансляции [16, 17]. В наших экспериментах было показано, что вызванная дигидроксифенилглицином длительная депрессия глутаматергической передачи в гиппокампе крысы зависит от активности таких белков-шаперонов, как  $\sigma_1$ -рецепторы [18]. Кратковременная обработка среза гиппокампа агонистом  $\sigma_1$ -рецепторов PRE-084 приводила к усилению депрессии.

**mGluRs и болезнь Альцгеймера**

Болезнь Альцгеймера (БА) является распространенным нейродегенеративным заболеванием, вызывающим тяжелую форму деменции. Патологические признаки этого заболевания характеризуются присутствием в мозге внеклеточных агрегатов  $\beta$ -амилоидного пептида ( $\beta$ -АП) [19] и внутриклеточных сплетений микротрубочек, содержащих гиперфосфорилированный  $\tau$ -белок [20]. Наследственные формы БА вызываются мутациями в генах, кодирующих белок-предшественник  $\beta$ -амилоида, пресенилин-1 и пресенилин-2 [21]. Два последних белка выполняют функцию каталитической субъединицы  $\gamma$ -секретазы, катализирующей белок-предшественник  $\beta$ -амилоида с образованием  $\beta$ -амилоида.

Наиболее распространенным объяснением патогенеза БА является нейротоксичность  $\beta$ -АП [22].  $\beta$ -АП может осуществлять нейротоксический эффект различным образом: нарушая функции митохондрий [23], изменяя кальциевый гомеостаз [24, 25], вызывая деполаризацию мембраны [26], активируя микроглию с экспрессией провоспалительных генов [27] а также повышая продукцию активных форм кислорода [28], что в конечном итоге приводит к нарушению синаптической пластичности [29].

Вовлеченность mGluR1/5 в патогенез БА является сегодня предметом обсуждения [1, 30, 31]. В некоторых работах, проведенных на культуре нейронов [31] и на БА-модели мышей [32], указывается на способность mGluR1/5 регулировать токсичность  $\beta$ -АП. Показано участие mGluR1/5 в механизмах деполаризации мембраны нейронов, вызванной  $\beta$ -АП [26]. Особый интерес представляет исследование роли mGluR1/5 в нарушении пластических свойств синапсов, а именно в нарушении длительной потенциации глутаматергической передачи и длительной депрессии глутаматергической передачи. Эксперименты на генетических БА-моделях и контрольных грызунах с применением экзогенного  $\beta$ -АП показали, что под действием  $\beta$ -АП ослабляется длительная потенциация и усиливается длительная депрессия глутаматергической передачи [33]. При этом обнаружено, что усиление депрессии под влиянием  $\beta$ -АП происходит с вовлечением mGluR1/5, протеинкиназы p38MAPK, фосфатазы STEP и каспазы-3 [32]. Предполагается, что mGluR5 играет роль ко-рецептора для прионного белка PrPc и  $\beta$ -АП-олигомеров [34]. Взаимодействие  $\beta$ -АП с mGluR1/5 вызывает нарушение латеральной диффузии и образование кластеров последних, следствием чего является повышение уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  с последующим возможным повреждением синапса [31]. Показано, что антагонист mGluR1/5 SIB1757 и их негативные аллостерические модуляторы препятствуют нейродегенерации, вызванной  $\beta$ -АП, как и генетический нокаут самого mGluR5 у БА-мышей [31, 35, 36].

Другая гипотеза патогенеза БА, так называемая «кальциевая гипотеза», основана на нарушениях кальциевой сиг-

нальной системы, которые обуславливают дефект в работе синапсов и лежат в основе нарушений памяти на ранней стадии заболевания [37, 38]. Показано, что мутированные PSEN-белки способны вызывать нарушение  $\text{Ca}^{2+}$ -гомеостаза и нейрональную дисфункцию прежде, чем становятся заметными изменения в уровнях  $\beta$ -АП и  $\tau$ -белка [39–41]. Кальциевая гипотеза предлагает новую стратегию терапии БА, основанную на восстановлении нарушенного  $\text{Ca}^{2+}$ -гомеостаза в нейронах. На экспериментальных моделях БА и на клетках больных БА было показано увеличение выброса ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазму из внутриклеточных кальциевых депо, таких как ER [42]. Это увеличение объясняют патологическим влиянием мутированных PSEN-белков на различные компоненты системы  $\text{Ca}^{2+}$ -гомеостаза в ER: пассивную утечку  $\text{Ca}^{2+}$  из ER [43],  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазу [44], IP<sub>3</sub>R [45, 46] и рианодиновые рецепторы [47, 48]. Показано, что приступы депрессии на ранних пресимптоматических стадиях БА коррелируют с повышенной утечкой  $\text{Ca}^{2+}$  из ER через рианодиновые рецепторы и вызванным этим нарушением работы синапсов [38, 49, 50]. На различных БА-моделях мышей показано, что ингибитор рианодиновых рецепторов дантролен стабилизирует  $\text{Ca}^{2+}$ -сигнал, снижает когнитивные расстройства и накопление  $\beta$ -АП [50–52]. Другой возможной мишенью для терапии БА, которая рассматривается в рамках кальциевой гипотезы БА, является система SOCE плазматической мембраны. Эта система включает в себя три группы белков:  $\text{Ca}^{2+}$ -сенсор STIM и  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы, Orai и TRPC [10]. На БА-модельных мышцах показано, что мутация PSEN-генов влечет за собой нарушение работы белка STIM2 и, как следствие, уменьшение притока  $\text{Ca}^{2+}$  через SOCE, деформацию грибообразных шипиков [53] и расстройство обучения и памяти [54]. Усиление входа  $\text{Ca}^{2+}$  через SOCE с помощью позитивного модулятора NSN21778 либо путем увеличения экспрессии STIM2 может рассматриваться как возможный способ лечения нарушения памяти при БА, а также при старении [6, 11, 53, 55].

Сочетание двух гипотез БА — амилоидной и кальциевой позволяет составить более полную картину патогенеза БА. Взаимодействие  $\beta$ -АП с mGluR1/5 приводит к патологической активации последних, чрезмерной продукции IP<sub>3</sub> и выбросу  $\text{Ca}^{2+}$  из ER. Действие мутированных PSEN-белков на различные компоненты системы  $\text{Ca}^{2+}$ -гомеостаза в ER усиливают опустошение ER, а нарушение работы SOCE не позволяет компенсировать утрату  $\text{Ca}^{2+}$  в ER, что вызывает стресс в ER с последующим апоптозом.

### mGluRs и болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности после БА нейродегенеративным заболеванием в мире, которое характеризуется допаминергической нейродегенерацией в области компактной части черной субстанции среднего мозга и соответствующим снижением уровня допамина в стриатуме [56, 57]. Классическими симптомами заболевания являются тремор, постуральная неустойчивость и гипокинез [57–60]. Дегенерация допаминовых нейронов в компактной черной субстанции является причиной возрастания активности глутаматергических нейронов в субталамических ядрах, что вносит свой вклад в нарушение моторики при БП [61]. Классическая терапия БП состоит в применении 3,4-дигидроксифенилаланина (L-DOPA) с целью восстановления уровня допамина в стриатуме [62–64]. Однако длительное применение L-DOPA приводит к проявлению побочного эффекта, из-

вестного как L-DOPA-дискинезия [65] и предположительно связанного с нарушением баланса между допаминовой и глутаматной сигнализацией [66]. Доклинические исследования показали, что антагонисты ионотропных глутаматных рецепторов снижают симптоматику БП, но из-за выраженных побочных эффектов их применение в клинике вряд ли возможно [67]. В качестве альтернативной мишени для снижения чрезмерного возбуждения в базальных ганглиях предлагаются mGluR1/5, которые широко представлены в этих структурах [68–70]. Однако эксперименты на трансгенных животных — моделях БП с применением негативных аллостерических модуляторов mGluR1 показали, что этот тип рецепторов не подходит в качестве мишени для лечения симптомов БП и L-DOPA-дискинезии [71]. Другой вывод был сделан в отношении mGluR5, для которых была показана их значимость как для моторного дефицита при БП, так и для L-DOPA-дискинезии в экспериментах на грызунах и приматах [72–75]. В экспериментах с использованием таких негативных аллостерических модуляторов mGluR5, как MPEP, MTEP, мавоглурат, дипраглурант и фенобам, получен достоверный поведенческий и биохимический антипаркинсонский эффект [76–84]. Показано, что длительное применение MPEP или MTEP снижает гибель допаминовых нейронов и останавливает активацию микроглии в компактной черной субстанции, вызванную у крыс 6-гидроксидопамином или 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином [85–87]. Полученные результаты указывают на то, что с помощью негативной модуляции mGluR5 можно снизить чрезмерную глутаматную трансмиссию и ослабить моторный дефицит и L-DOPA-дискинезию у пациентов с БП. Предположительные механизмы нейропротекторного действия антагонистов mGluR5 связаны с ограничением повышения внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  благодаря снижению активации IP<sub>3</sub>- и NMDA-рецепторов [1, 3, 88, 89].

Другими важными мишенями для терапии БП могут служить элементы SOCE [90]. Считается, что нарушение  $\text{Ca}^{2+}$ -гомеостаза в ER является одним из механизмов избирательной гибели допаминовых нейронов в компактной черной субстанции [91, 92]. Особенностью допаминовых нейронов в компактной черной субстанции является ритмическая пульсация с участием потенциалзависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа (Cav1.3). В этих нейронах каналы Cav1.3 находятся под тормозным влиянием других канальных белков, а именно TRPC1-STIM1 каналов, которые входят в систему SOCE. В нормальных условиях TRPC1-STIM1-каналы снижают вход  $\text{Ca}^{2+}$  по каналам Cav1.3 и тем самым предотвращают  $\text{Ca}^{2+}$ -перегрузку. При БП экспрессия TRPC1 нарушена, и поэтому активность Cav1.3 является чрезмерной, что обуславливает  $\text{Ca}^{2+}$ -перегрузку и апоптоз допаминовых нейронов [93–95]. В пользу этой гипотезы служат экспериментальные данные, полученные на мышцах с БП с нарушением экспрессии TRPC1, где гибель допаминовых нейронов удавалось предотвратить, используя антагонист Cav1.3 израдипин [96]. Показано также, что снижение экспрессии TRPC1 и нарушение пополнения ER кальцием по SOCE вызывает нарушение сворачивания белков и стресс ER, что может приводить к апоптозу [95].

Таким образом, информация о функционировании метаболитных глутаматных рецепторов при БП может оказаться полезной для разработки лучших способов нормализации состояния пациентов с БП и минимизации негативных эффектов хронического применения L-DOPA.

## mGluRs и болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона (БГ) — генетическое заболевание нервной системы, характеризующееся сочетанием прогрессирующего хореического гиперкинеза и психических расстройств. Заболевание вызывается мутацией гена *htt* с соответствующим нарушением структуры белка *htt* [97]. Нейроморфологическая картина характеризуется атрофией стриатума, а на поздней стадии — также атрофией коры головного мозга [98, 99]. Обсуждаются множественные механизмы нейродегенерации при БГ [100, 101]. Считается, что главной причиной гибели нейронов при БГ является  $Ca^{2+}$ -перегрузка, вызванная активацией ионотропных и метаболитных глутаматных рецепторов [90, 102–105]. Мутированный белок *htt* (*mhtt*) сенситизирует NMDA-рецепторы и усиливает тем самым вход  $Ca^{2+}$  в клетку извне [102, 106]. В то же время *mhtt* сенситизирует также  $IP_3$ -рецептор и усиливает выброс  $Ca^{2+}$  в цитоплазму из внутриклеточных депо [7, 107]. При использовании в экспериментах на трансгенных мышцах с БГ агонистов и антагонистов mGluR1/5 получены неоднозначные результаты, указывающие на способность этих препаратов вызывать нейропротекцию или апоптоз при разных условиях эксперимента [7, 9, 108]. Эта неоднозначность связана, по-видимому, со способностью mGluR1/5 взаимодействовать с двумя независимыми мембранными белками —  $G_{\alpha_{q/11}}$  и *Homer*, которые включают различные биохимические каскады. Через  $G_{\alpha_{q/11}}$  и последующую продукцию  $IP_3$  осуществляется выброс  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо, что при определенных условиях может являться причиной  $Ca^{2+}$ -перегрузки и нейродегенерации [7]. При активации белка *Homer* запускаются сигнальные пути, которые обеспечивают нейропротекторные механизмы, а именно пути, включающие MEK/ERK1/2,  $PI_3$  K/Akt и mTOR [1, 8, 109]. Активность Akt-киназы особенно важна при БГ, поскольку эта киназа фосфорилирует белок *htt*, что препятствует его агрегации и проявлению нейротоксических свойств [110, 111]. Однозначные результаты на трансгенных мышцах с БГ были получены при применении положительных аллостерических модуляторов mGluR5 (DFB, VU1545 и CDPPV), которые не вызвали повышения

уровня  $Ca^{2+}$  в нейронах, но при этом способствовали активации Akt и снижению апоптоза в стриатуме [108, 112–115]. Очевидно, что препараты, способные избирательно активировать *Homer*-каскад, являются предпочтительными при лечении БГ. Дополнительным положительным свойством препарата CDPPV является его способность повышать уровень нейтрофического фактора BDNF в мозге [115–117], полезного для выживаемости нейронов.

Важно отметить, что при БГ система SOCE играет роль фактора, усугубляющего патологию, в отличие от БА и БП, при которых роль SOCE является положительной, благодаря способности поддержания оптимального уровня  $Ca^{2+}$  в ER. Дело в том, что у БГ-трансгенных мышей наблюдается повышение экспрессии STIM1 и STIM2, что вызывает устойчивый синаптотоксический SOCE и вызванную этим утрату синапсов [7, 118–120]. Фармакологическое ингибирование SOCE препаратом EVP4593 устраняло апоптоз на этих моделях [119, 121]. Положительный эффект также описан для агонистов  $\sigma_1$ -рецепторов — белков-шаперонов, локализованных на ER-мембране [122].

В заключение следует отметить, что данные литературы, посвященные изучению mGluR1/5 в норме и при патологии, указывают на перспективность этой мишени для терапии таких распространенных нейродегенеративных заболеваний, как БА, БП и БГ. Для БА важным моментом является способность  $\beta$ -АП взаимодействовать с mGluR1/5 и вызывать гиперактивацию последних. На мышцах с БА получен положительный эффект при применении антагонистов и негативных аллостерических модуляторов mGluR1/5. Такой же положительный эффект этих препаратов получен на животных с БП, в том числе при хроническом применении L-DOPA. Вместе с тем, на мышцах с БГ положительный эффект выявлен для другого класса препаратов — позитивных аллостерических модуляторов mGluR1/5, способных избирательно активировать *Homer*-каскад.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.*

## Список литературы

1. Ribeiro F.M., Vieira L.B., Pires R.G. et al. Metabotropic glutamate receptors and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res* 2017; 115: 179–191. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.11.013. PMID: 27872019.
2. Conn P.J., Battaglia G., Marino M.J., Nicoletti F. Metabotropic glutamate receptors in the basal ganglia motor circuit. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 787–798. DOI: 10.1038/nrn1763. PMID: 16276355.
3. Перфилова В.Н., Тюренков И.Н. Глутаматные метаболитные рецепторы: структура, локализация, функции. *Успехи физиологических наук* 2016; 2: 98–112.
4. Masilamoni G.J., Smith Y. Metabotropic glutamate receptors: targets for neuroprotective therapies in Parkinson disease. *Curr Opin Pharmacol* 2018; 38: 72–80. DOI: 10.1016/j.coph.2018.03.004. PMID: 29605730.
5. Архипов В.И., Капралова М.В. Метаболитные глутаматные рецепторы как мишени для создания новых фармакологических средств. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2011; 10: 46–52. DOI: 10.30906/0869-2092-2011-74-10-46-52.
6. Secondo A., Bagetta G., Amantea D. On the role of store-operated calcium entry in acute and chronic neurodegenerative diseases. *Front Mol Neurosci* 2018; 11: 87. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00087. PMID: 29623030.
7. Tang T.S., Slow E., Lupu V. et al. Disturbed  $Ca^{2+}$  signaling and apoptosis of medium spiny neurons in Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2602–2607. DOI: 10.1073/pnas.0409402102. PMID: 15695335.
8. Rong R., Ahn J.Y., Huang H. et al.  $PI_3$  kinase enhancer-Homer complex couples mGluR1 to  $PI_3$  kinase, preventing neuronal apoptosis. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1153–1161. DOI: 10.1038/nn1134. PMID: 14528310.
9. Bruno V., Battaglia G., Copani A. et al. An activity-dependent switch from facilitation to inhibition in the control of excitotoxicity by group I metabotropic

## References

1. Ribeiro F.M., Vieira L.B., Pires R.G. et al. Metabotropic glutamate receptors and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res* 2017; 115: 179–191. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.11.013. PMID: 27872019.
2. Conn P.J., Battaglia G., Marino M.J., Nicoletti F. Metabotropic glutamate receptors in the basal ganglia motor circuit. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 787–798. DOI: 10.1038/nrn1763. PMID: 16276355.
3. Perfilova V.N., Tyurenkov I.N. [Metabotropic glutamate receptors: structure, localization, functions]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2016; 2: 98–112. (In Russ.)
4. Masilamoni G.J., Smith Y. Metabotropic glutamate receptors: targets for neuroprotective therapies in Parkinson disease. *Curr Opin Pharmacol* 2018; 38: 72–80. DOI: 10.1016/j.coph.2018.03.004. PMID: 29605730.
5. Arkhipov V.I., Kapralova M.V. [Metabotropic glutamate receptors as targets for new drug creation] *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2011; 10: 46–52. DOI: 10.30906/0869-2092-2011-74-10-46-52. (In Russ.)
6. Secondo A., Bagetta G., Amantea D. On the role of store-operated calcium entry in acute and chronic neurodegenerative diseases. *Front Mol Neurosci* 2018; 11: 87. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00087. PMID: 29623030.
7. Tang T.S., Slow E., Lupu V. et al. Disturbed  $Ca^{2+}$  signaling and apoptosis of medium spiny neurons in Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2602–2607. DOI: 10.1073/pnas.0409402102. PMID: 15695335.
8. Rong R., Ahn J.Y., Huang H. et al.  $PI_3$  kinase enhancer-Homer complex couples mGluR1 to  $PI_3$  kinase, preventing neuronal apoptosis. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1153–1161. DOI: 10.1038/nn1134. PMID: 14528310.
9. Bruno V., Battaglia G., Copani A. et al. An activity-dependent switch from facilitation to inhibition in the control of excitotoxicity by group I metabotropic

- glutamate receptors. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 1469–1478. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01541.x. PMID: 11328342.
10. Wegierski T., Kuznicki J. Neuronal calcium signaling via store-operated channels in health and disease. *Cell Calcium* 2018; 74:102–111. DOI: 10.1016/j.ceca.2018.07.001. PMID: 30015245.
11. Zhang H., Wu L., Pchitskaya E. et al. Neuronal store-operated calcium entry and mushroom spine loss in amyloid precursor protein knock-in mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2015; 35: 13275–13286. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1034-15.2015. PMID: 26424877.
12. Lüscher C., Huber K.M. Group 1 mGluR-dependent synaptic long-term depression: mechanisms and implications for circuitry and disease. *Neuron* 2010; 65: 445–459. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.01.016. PMID: 20188650.
13. Gladding C.M., Fitzjohn S.M., Molnár E. Metabotropic glutamate receptor-mediated long-term depression: molecular mechanisms. *Pharmacol Rev* 2009; 61: 395–412. DOI: 10.1124/pr.109.001735. PMID: 19926678.
14. Ménard C., Quirion R. Group 1 metabotropic glutamate receptor function and its regulation of learning and memory in the aging brain. *Front Pharmacol* 2012; 3: 182. DOI: 10.3389/fphar.2012.00182. PMID: 23091460.
15. Mameli M., Balland B., Luján R., Lüscher C. Rapid synthesis and synaptic insertion of GluR2 for mGluR-LTD in the ventral tegmental area. *Science* 2007; 317(5837): 530–533. DOI: 10.1126/science.1142365. PMID: 17656725.
16. Jones O.D. Do group 1 metabotropic glutamate receptors mediate LTD? *Neurobiol Learn Mem* 2017; 138: 85–97. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.08.010. PMID: 27545442.
17. Pick J.E., Ziff E.B. Regulation of AMPA receptor trafficking and exit from the endoplasmic reticulum. *Mol Cell Neurosci* 2018; 91: 3–9. DOI: 10.1016/j.mcn.2018.03.004. PMID: 29545119.
18. Rogozin P.D., Солнцева Е.И., Скребитский В.Г. Агонист сигмал-рецепторов усиливает длительную депрессию, вызванную активацией метаболитических глутаматных рецепторов в нейронах гиппокампа крысы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(4): 57–61. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.8.
19. Glenner G.G., Wong C.W. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 885–890. DOI: 10.1016/s0006-291x(84)80190-4. PMID: 6375662.
20. Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Tung Y.C. et al. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 3: 4913–4917. DOI: 10.1073/pnas.83.13.4913. PMID: 3088567.
21. Karch C.M., Goate A.M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 43–51. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.05.006. PMID: 24951455.
22. Walsh D.M., Selkoe D.J. A beta oligomers – a decade of discovery. *J Neurochem* 2007; 101: 1172–1184. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04426.x. PMID: 17286590.
23. Lustbader J.W., Cirilli M., Lin C. et al. ABAD directly links Abeta to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science* 2004; 304: 448–452. DOI: 10.1126/science.1091230. PMID: 15087549.
24. Berridge M.J. Calcium regulation of neural rhythms, memory and Alzheimer's disease. *J Physiol* 2014; 592: 281–293. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.257527. PMID: 23753528.
25. Demuro A., Parker I., Stutzmann G.E. Calcium signaling and amyloid toxicity in Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2010; 285: 12463–12468. DOI: 10.1074/jbc.R109.080895. PMID: 20212036.
26. Blanchard B.J., Thomas V.L., Ingram V.M. Mechanism of membrane depolarization caused by the Alzheimer Abeta1-42 peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 1197–1203. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00346-7. PMID: 12054502.
27. Glass C.K., Saijo K., Winner B. et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell* 2010; 140: 918–934. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.016. PMID: 20303880.
28. Guglielmo M., Giliberto L., Tamagno E., Tabaton M. Oxidative stress mediates the pathogenic effect of different Alzheimer's disease risk factors. *Front Aging Neurosci* 2010; 2: 3. DOI: 10.3389/fnagi.2010.00020. PMID: 20552043.
29. Lacor P.N., Buniel M.C., Chang L. et al. Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid beta oligomers. *J Neurosci* 2004; 24: 10191–10200. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3432-04.2004. PMID: 15537891.
30. Hsieh H., Boehm J., Sato C. et al. AMPAR removal underlies Abeta-induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron* 2006; 52: 831–843. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.10.035. PMID: 17145504.
31. Renner M., Lacor P.N., Velasco P.T. et al. Deleterious effects of amyloid beta oligomers acting as an extracellular scaffold for mGluR5. *Neuron* 2010; 66: 739–754. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.04.029. PMID: 20547131.
32. Chen X., Lin R., Chang L. et al. Enhancement of long-term depression by soluble amyloid beta protein in rat hippocampus is mediated by metabotropic glutamate receptor and involves activation of p38MAPK, STEP and caspase-3. *Neuroscience* 2013; 253: 435–443. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.08.054. PMID: 24012839.
33. Shankar G.M., Li S., Mehta T.H. et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* 2008; 14: 837–842. DOI: 10.1038/nm1782. PMID: 18568035.
- glutamate receptors. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 1469–1478. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01541.x. PMID: 11328342.
10. Wegierski T., Kuznicki J. Neuronal calcium signaling via store-operated channels in health and disease. *Cell Calcium* 2018; 74:102–111. DOI: 10.1016/j.ceca.2018.07.001. PMID: 30015245.
11. Zhang H., Wu L., Pchitskaya E. et al. Neuronal store-operated calcium entry and mushroom spine loss in amyloid precursor protein knock-in mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2015; 35: 13275–13286. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1034-15.2015. PMID: 26424877.
12. Lüscher C., Huber K.M. Group 1 mGluR-dependent synaptic long-term depression: mechanisms and implications for circuitry and disease. *Neuron* 2010; 65: 445–459. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.01.016. PMID: 20188650.
13. Gladding C.M., Fitzjohn S.M., Molnár E. Metabotropic glutamate receptor-mediated long-term depression: molecular mechanisms. *Pharmacol Rev* 2009; 61: 395–412. DOI: 10.1124/pr.109.001735. PMID: 19926678.
14. Ménard C., Quirion R. Group 1 metabotropic glutamate receptor function and its regulation of learning and memory in the aging brain. *Front Pharmacol* 2012; 3: 182. DOI: 10.3389/fphar.2012.00182. PMID: 23091460.
15. Mameli M., Balland B., Luján R., Lüscher C. Rapid synthesis and synaptic insertion of GluR2 for mGluR-LTD in the ventral tegmental area. *Science* 2007; 317(5837): 530–533. DOI: 10.1126/science.1142365. PMID: 17656725.
16. Jones O.D. Do group 1 metabotropic glutamate receptors mediate LTD? *Neurobiol Learn Mem* 2017; 138: 85–97. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.08.010. PMID: 27545442.
17. Pick J.E., Ziff E.B. Regulation of AMPA receptor trafficking and exit from the endoplasmic reticulum. *Mol Cell Neurosci* 2018; 91: 3–9. DOI: 10.1016/j.mcn.2018.03.004. PMID: 29545119.
18. Rogozin P.D., Solntseva E.I., Skrebitsky V.G. [The sigma1 receptor agonist enhances long-term depression caused by activation of metabotropic glutamate receptors in rat hippocampal neurons]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(4): 57–61. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.8. (In Russ.)
19. Glenner G.G., Wong C.W. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 885–890. DOI: 10.1016/s0006-291x(84)80190-4. PMID: 6375662.
20. Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Tung Y.C. et al. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 3: 4913–4917. DOI: 10.1073/pnas.83.13.4913. PMID: 3088567.
21. Karch C.M., Goate A.M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 43–51. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.05.006. PMID: 24951455.
22. Walsh D.M., Selkoe D.J. A beta oligomers – a decade of discovery. *J Neurochem* 2007; 101: 1172–1184. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04426.x. PMID: 17286590.
23. Lustbader J.W., Cirilli M., Lin C. et al. ABAD directly links Abeta to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science* 2004; 304: 448–452. DOI: 10.1126/science.1091230. PMID: 15087549.
24. Berridge M.J. Calcium regulation of neural rhythms, memory and Alzheimer's disease. *J Physiol* 2014; 592: 281–293. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.257527. PMID: 23753528.
25. Demuro A., Parker I., Stutzmann G.E. Calcium signaling and amyloid toxicity in Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2010; 285: 12463–12468. DOI: 10.1074/jbc.R109.080895. PMID: 20212036.
26. Blanchard B.J., Thomas V.L., Ingram V.M. Mechanism of membrane depolarization caused by the Alzheimer Abeta1-42 peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 1197–1203. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00346-7. PMID: 12054502.
27. Glass C.K., Saijo K., Winner B. et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell* 2010; 140: 918–934. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.016. PMID: 20303880.
28. Guglielmo M., Giliberto L., Tamagno E., Tabaton M. Oxidative stress mediates the pathogenic effect of different Alzheimer's disease risk factors. *Front Aging Neurosci* 2010; 2: 3. DOI: 10.3389/fnagi.2010.00020. PMID: 20552043.
29. Lacor P.N., Buniel M.C., Chang L. et al. Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid beta oligomers. *J Neurosci* 2004; 24: 10191–10200. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3432-04.2004. PMID: 15537891.
30. Hsieh H., Boehm J., Sato C. et al. AMPAR removal underlies Abeta-induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron* 2006; 52: 831–843. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.10.035. PMID: 17145504.
31. Renner M., Lacor P.N., Velasco P.T. et al. Deleterious effects of amyloid beta oligomers acting as an extracellular scaffold for mGluR5. *Neuron* 2010; 66: 739–754. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.04.029. PMID: 20547131.
32. Chen X., Lin R., Chang L. et al. Enhancement of long-term depression by soluble amyloid beta protein in rat hippocampus is mediated by metabotropic glutamate receptor and involves activation of p38MAPK, STEP and caspase-3. *Neuroscience* 2013; 253: 435–443. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.08.054. PMID: 24012839.
33. Shankar G.M., Li S., Mehta T.H. et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* 2008; 14: 837–842. DOI: 10.1038/nm1782. PMID: 18568035.

34. Hamilton A., Zamponi G.W., Ferguson S.S. Glutamate receptors function as scaffolds for the regulation of beta-amyloid and cellular prion protein signaling complexes. *Mol Brain* 2015; 8: 18. DOI: 10.1186/s13041-015-0107-0. PMID: 25888324.
35. Um J.W., Kaufman A.C., Kostylev M. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 is a coreceptor for Alzheimer abeta oligomer bound to cellular prion protein. *Neuron* 2013; 79: 887–902. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.06.036. PMID: 24012003.
36. Hamilton A., Vasefi M., Vander Tuin C. et al. Chronic pharmacological mGluR5 inhibition prevents cognitive impairment and reduces pathogenesis in an Alzheimer disease mouse model. *Cell Rep* 2016; 15: 1859–1865. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.04.077. PMID: 27210751.
37. Khachaturian Z.S. Calcium, membranes, aging, and Alzheimer's disease. Introduction and overview. *Ann NY Acad Sci* 1989; 568: 1–4. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1989.tb12485.x. PMID: 2629579.
38. Briggs C.A., Chakroborty S., Stutzmann G.E. Emerging pathways driving early synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 483: 988–997. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.09.088. PMID: 27659710.
39. Zeiger W., Vetrivel K.S., Buggia-Prévoit V. et al. Ca<sup>2+</sup> influx through store-operated Ca<sup>2+</sup> channels reduces Alzheimer disease  $\beta$ -amyloid peptide secretion. *J Biol Chem* 2013; 288: 26955–26966. DOI: 10.1074/jbc.M113.473355. PMID: 23902769.
40. Del Prete D., Checler F., Chami M. Ryanodine receptors: physiological function and deregulation in Alzheimer disease. *Mol Neurodegener* 2014; 9: 21. DOI: 10.1186/1750-1326-9-21. PMID: 24902695.
41. Duggan S.P., McCarthy J.V. Beyond  $\gamma$ -secretase activity: The multifunctional nature of presenilins in cell signalling pathways. *Cell Signal* 2016; 28: 1–11. DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.10.006. PMID: 26498858.
42. Pannaccione A., Secondo A., Molinaro P. et al. A new concept:  $\text{A}\beta_{1-42}$  generates a hyperfunctional proteolytic NCX3 fragment that delays caspase-12 activation and neuronal death. *J Neurosci* 2012; 32: 10609–10617. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6429-11.2012. PMID: 22855810.
43. Nelson O., Supnet C., Tolia A. et al. Mutagenesis mapping of the presenilin 1 calcium leak conductance pore. *J Biol Chem* 2011; 286: 22339–22347. DOI: 10.1074/jbc.M111.243063. PMID: 21531718.
44. Green K.N., Demuro A., Akbari Y. et al. SERCA pump activity is physiologically regulated by presenilin and regulates amyloid beta production. *J Cell Biol* 2008; 181: 1107–1116. DOI: 10.1083/jcb.200706171. PMID: 18591429.
45. Cheung K.H., Shineman D., Müller M. et al. Mechanism of Ca<sup>2+</sup> disruption in Alzheimer's disease by presenilin regulation of InsP3 receptor channel gating. *Neuron* 2008; 58: 871–883. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.04.015. PMID: 18579078.
46. Shilling D., Müller M., Takano H. et al. Suppression of InsP3 receptor-mediated Ca<sup>2+</sup> signaling alleviates mutant presenilin-linked familial Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci* 2014; 34: 6910–6923. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5441-13.2014. PMID: 24828645.
47. Stutzmann G.E., Smith I., Caccamo A. et al. Enhanced ryanodine-mediated calcium release in mutant PS1-expressing Alzheimer's mouse models. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1097: 265–277. DOI: 10.1196/annals.1379.025. PMID: 17413028.
48. Hayrapetyan V., Rybalchenko V., Rybalchenko N., Koulen P. The N-terminus of presenilin-2 increases single channel activity of brain ryanodine receptors through direct protein-protein interaction. *Cell Calcium* 2008; 44: 507–518. DOI: 10.1016/j.ceca.2008.03.004. PMID: 18440065.
49. Stutzmann G.E., Smith I., Caccamo A. et al. Enhanced ryanodine receptor recruitment contributes to Ca<sup>2+</sup> disruptions in young, adult, and aged Alzheimer's disease mice. *J Neurosci* 2006; 26: 5180–5189. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0739-06.2006. PMID: 16687509.
50. Chakroborty S., Briggs C., Miller M.B. et al. Stabilizing ER Ca<sup>2+</sup> channel function as an early preventative strategy for Alzheimer's disease. *PLoS One* 2012; 7: e52056. DOI: 10.1371/journal.pone.0052056. PMID: 23284867.
51. Oulès B., Del Prete D., Greco B. et al. Ryanodine receptor blockade reduces amyloid- $\beta$  load and memory impairments in Tg2576 mouse model of Alzheimer disease. *J Neurosci* 2012; 32: 11820–11834. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0875-12.2012. PMID: 22915123.
52. Peng J., Liang G., Inan S. et al. Dantrolene ameliorates cognitive decline and neuropathology in Alzheimer triple transgenic mice. *Neurosci Lett* 2012; 516: 274–279. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.04.008. PMID: 22516463.
53. Sun S., Zhang H., Liu J. et al. Reduced synaptic STIM2 expression and impaired store-operated calcium entry cause destabilization of mature spines in mutant presenilin mice. *Neuron* 2014 82: 79–93. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.02.019. PMID: 24698269.
54. Garcia-Alvarez G., Shetty M.S., Lu B. et al. Impaired spatial memory and enhanced long-term potentiation in mice with forebrain-specific ablation of the Stim genes. *Front Behav Neurosci* 2015; 9: 180. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00180. PMID: 26236206.
55. Zhang H., Sun S., Wu L. et al. Store-operated calcium channel complex in postsynaptic spines: a new therapeutic target for Alzheimer's disease treatment. *J Neurosci* 2016; 36: 11837–11850. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1188-16.2016. PMID: 27881772.
56. Frisina P.G., Haroutunian V., Libow L.S. The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 144–148. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.04.038. PMID: 18571456.
34. Hamilton A., Zamponi G.W., Ferguson S.S. Glutamate receptors function as scaffolds for the regulation of beta-amyloid and cellular prion protein signaling complexes. *Mol Brain* 2015; 8: 18. DOI: 10.1186/s13041-015-0107-0. PMID: 25888324.
35. Um J.W., Kaufman A.C., Kostylev M. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 is a coreceptor for Alzheimer abeta oligomer bound to cellular prion protein. *Neuron* 2013; 79: 887–902. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.06.036. PMID: 24012003.
36. Hamilton A., Vasefi M., Vander Tuin C. et al. Chronic pharmacological mGluR5 inhibition prevents cognitive impairment and reduces pathogenesis in an Alzheimer disease mouse model. *Cell Rep* 2016; 15: 1859–1865. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.04.077. PMID: 27210751.
37. Khachaturian Z.S. Calcium, membranes, aging, and Alzheimer's disease. Introduction and overview. *Ann NY Acad Sci* 1989; 568: 1–4. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1989.tb12485.x. PMID: 2629579.
38. Briggs C.A., Chakroborty S., Stutzmann G.E. Emerging pathways driving early synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 483: 988–997. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.09.088. PMID: 27659710.
39. Zeiger W., Vetrivel K.S., Buggia-Prévoit V. et al. Ca<sup>2+</sup> influx through store-operated Ca<sup>2+</sup> channels reduces Alzheimer disease  $\beta$ -amyloid peptide secretion. *J Biol Chem* 2013; 288: 26955–26966. DOI: 10.1074/jbc.M113.473355. PMID: 23902769.
40. Del Prete D., Checler F., Chami M. Ryanodine receptors: physiological function and deregulation in Alzheimer disease. *Mol Neurodegener* 2014; 9: 21. DOI: 10.1186/1750-1326-9-21. PMID: 24902695.
41. Duggan S.P., McCarthy J.V. Beyond  $\gamma$ -secretase activity: The multifunctional nature of presenilins in cell signalling pathways. *Cell Signal* 2016; 28: 1–11. DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.10.006. PMID: 26498858.
42. Pannaccione A., Secondo A., Molinaro P. et al. A new concept:  $\text{A}\beta_{1-42}$  generates a hyperfunctional proteolytic NCX3 fragment that delays caspase-12 activation and neuronal death. *J Neurosci* 2012; 32: 10609–10617. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6429-11.2012. PMID: 22855810.
43. Nelson O., Supnet C., Tolia A. et al. Mutagenesis mapping of the presenilin 1 calcium leak conductance pore. *J Biol Chem* 2011; 286: 22339–22347. DOI: 10.1074/jbc.M111.243063. PMID: 21531718.
44. Green K.N., Demuro A., Akbari Y. et al. SERCA pump activity is physiologically regulated by presenilin and regulates amyloid beta production. *J Cell Biol* 2008; 181: 1107–1116. DOI: 10.1083/jcb.200706171. PMID: 18591429.
45. Cheung K.H., Shineman D., Müller M. et al. Mechanism of Ca<sup>2+</sup> disruption in Alzheimer's disease by presenilin regulation of InsP3 receptor channel gating. *Neuron* 2008; 58: 871–883. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.04.015. PMID: 18579078.
46. Shilling D., Müller M., Takano H. et al. Suppression of InsP3 receptor-mediated Ca<sup>2+</sup> signaling alleviates mutant presenilin-linked familial Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci* 2014; 34: 6910–6923. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5441-13.2014. PMID: 24828645.
47. Stutzmann G.E., Smith I., Caccamo A. et al. Enhanced ryanodine-mediated calcium release in mutant PS1-expressing Alzheimer's mouse models. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1097: 265–277. DOI: 10.1196/annals.1379.025. PMID: 17413028.
48. Hayrapetyan V., Rybalchenko V., Rybalchenko N., Koulen P. The N-terminus of presenilin-2 increases single channel activity of brain ryanodine receptors through direct protein-protein interaction. *Cell Calcium* 2008; 44: 507–518. DOI: 10.1016/j.ceca.2008.03.004. PMID: 18440065.
49. Stutzmann G.E., Smith I., Caccamo A. et al. Enhanced ryanodine receptor recruitment contributes to Ca<sup>2+</sup> disruptions in young, adult, and aged Alzheimer's disease mice. *J Neurosci* 2006; 26: 5180–5189. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0739-06.2006. PMID: 16687509.
50. Chakroborty S., Briggs C., Miller M.B. et al. Stabilizing ER Ca<sup>2+</sup> channel function as an early preventative strategy for Alzheimer's disease. *PLoS One* 2012; 7: e52056. DOI: 10.1371/journal.pone.0052056. PMID: 23284867.
51. Oulès B., Del Prete D., Greco B. et al. Ryanodine receptor blockade reduces amyloid- $\beta$  load and memory impairments in Tg2576 mouse model of Alzheimer disease. *J Neurosci* 2012; 32: 11820–11834. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0875-12.2012. PMID: 22915123.
52. Peng J., Liang G., Inan S. et al. Dantrolene ameliorates cognitive decline and neuropathology in Alzheimer triple transgenic mice. *Neurosci Lett* 2012; 516: 274–279. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.04.008. PMID: 22516463.
53. Sun S., Zhang H., Liu J. et al. Reduced synaptic STIM2 expression and impaired store-operated calcium entry cause destabilization of mature spines in mutant presenilin mice. *Neuron* 2014 82: 79–93. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.02.019. PMID: 24698269.
54. Garcia-Alvarez G., Shetty M.S., Lu B. et al. Impaired spatial memory and enhanced long-term potentiation in mice with forebrain-specific ablation of the Stim genes. *Front Behav Neurosci* 2015; 9: 180. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00180. PMID: 26236206.
55. Zhang H., Sun S., Wu L. et al. Store-operated calcium channel complex in postsynaptic spines: a new therapeutic target for Alzheimer's disease treatment. *J Neurosci* 2016; 36: 11837–11850. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1188-16.2016. PMID: 27881772.
56. Frisina P.G., Haroutunian V., Libow L.S. The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 144–148. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.04.038. PMID: 18571456.

57. Lee F.J., Liu F. Genetic factors involved in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Brain Res Rev* 2008; 58: 354–364. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.02.001. PMID: 18313759.
58. Bartels A.L., Leenders K.L. Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex* 2009; 45: 915–921. DOI: 10.1016/j.cortex.2008.11.010. PMID: 19095226.
59. Dauer W., Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889–909. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00568-3. PMID: 12971891.
60. Hornykiewicz O. Chemical neuroanatomy of the basal ganglia—normal and in Parkinson's disease. *J Chem Neuroanat* 2001; 22: 3–12. DOI: 10.1016/s0891-0618(01)00100-4. PMID: 11470551.
61. DeLong M.R., Wichmann T. Basal ganglia circuits as targets for neuromodulation in parkinson disease. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1354–1360. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2397. PMID: 26409114.
62. Benbir G., Ozekmekci S., Apaydin H. et al. A hospital-based study: risk factors in development of motor complications in 555 Parkinson's patients on levodopa therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 726–732. DOI: 10.1016/j.clineuro.2006.02.002. PMID: 16564615.
63. Rajput A.H. Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 8: 95–100. DOI: 10.1016/s1353-8020(01)00023-2. PMID: 11489674.
64. Schapira A.H., Bezard E., Brotchie J. et al. Novel pharmacological targets for the treatment of Parkinson's disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 845–854. DOI: 10.1038/nrd2087. PMID: 17016425.
65. Lundblad M., Picconi B., Lindgren H., Cenci M.A. A model of L-DOPA-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine lesioned mice: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol Dis* 2004; 16: 110–123. DOI: 10.1016/j.nbd.2004.01.007. PMID: 15207268.
66. Picconi B., Piccoli G., Calabresi P. Synaptic dysfunction in Parkinson's disease. *Adv Exp Med Biol* 2012; 970: 553–572. DOI: 10.1007/978-3-7091-0932-8\_24. PMID: 22351072.
67. Johnson K.A., Conn P.J., Niswender C.M. Glutamate receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009; 8: 475–491. DOI: 10.2174/187152709789824606. PMID: 19702565.
68. Niswender C.M., Conn P.J. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50: 295–322. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533. PMID: 20055706.
69. Nicoletti F., Bockaert J., Collingridge G.L. et al. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology* 2011; 60: 1017–1041. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.10.022. PMID: 21036182.
70. Amalric M. Targeting metabotropic glutamate receptors (mGluRs) in Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 20: 29–34. DOI: 10.1016/j.coph.2014.11.001. PMID: 25462289.
71. Rylander D., Recchia A., Mela F. et al. Pharmacological modulation of glutamate transmission in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia: effects on motor behavior and striatal nuclear signaling. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330: 227–235. DOI: 10.1124/jpet.108.150425. PMID: 19357321.
72. Breyse N., Baunez C., Spooren W. et al. Chronic but not acute treatment with a metabotropic glutamate 5 receptor antagonist reverses the akinetic deficits in a rat model of parkinsonism. *J Neurosci* 2002; 22: 5669–5678. DOI: 20026513. PMID: 12097518.
73. Coccorello R., Breyse N., Amalric M. Simultaneous blockade of adenosine A2A and metabotropic glutamate mGlu5 receptors increase their efficacy in reversing parkinsonian deficits in rats. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1451–1461. DOI: 10.1038/sj.npp.1300444. PMID: 15039773.
74. Samadi P., Grégoire L., Morissette M. et al. Basal ganglia group II metabotropic glutamate receptors specific binding in non-human primate model of L-Dopa-induced dyskinesias. *Neuropharmacology* 2008; 54: 258–268. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.08.009. PMID: 18001807.
75. Spooren W.P., Gasparini F., Bergmann R., Kuhn R. Effects of the prototypical mGlu(5) receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine on rotarod, locomotor activity and rotational responses in unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Eur J Pharmacol* 2000; 406: 403–410. DOI: 10.1016/s0014-2999(00)00697-x. PMID: 11040347.
76. Gasparini F., Lingenhöhl K., Stoehr N. et al. 2-Methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP), a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1493–1503. DOI: 10.1016/s0028-3908(99)00082-9. PMID: 10530811.
77. Ossowska K., Konieczny J., Wardas J. et al. An influence of ligands of metabotropic glutamate receptor subtypes on parkinsonian-like symptoms and the striatopallidal pathway in rats. *Amino Acids* 2007; 32: 179–188. DOI: 10.1007/s00726-006-0317-y. PMID: 16699817.
78. Litim N., Morissette M., Di Paolo T. Metabotropic glutamate receptors as therapeutic targets in Parkinson's disease: an update from the last 5 years of research. *Neuropharmacology* 2017; 115: 166–179. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.036. PMID: 27055772.
79. Morin N., Grégoire L., Gomez-Mancilla B. et al. Effect of the metabotropic glutamate receptor type 5 antagonists MPEP and MTEP in parkinsonian monkeys. *Neuropharmacology* 2010; 58: 981–986. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2009.12.024. PMID: 20074579.
80. Maranis S., Stamatis D., Tsironis C., Konitsiotis S. Investigation of the antidykinetic site of action of metabotropic and ionotropic glutamate recep-
57. Lee F.J., Liu F. Genetic factors involved in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Brain Res Rev* 2008; 58: 354–364. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.02.001. PMID: 18313759.
58. Bartels A.L., Leenders K.L. Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex* 2009; 45: 915–921. DOI: 10.1016/j.cortex.2008.11.010. PMID: 19095226.
59. Dauer W., Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889–909. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00568-3. PMID: 12971891.
60. Hornykiewicz O. Chemical neuroanatomy of the basal ganglia—normal and in Parkinson's disease. *J Chem Neuroanat* 2001; 22: 3–12. DOI: 10.1016/s0891-0618(01)00100-4. PMID: 11470551.
61. DeLong M.R., Wichmann T. Basal ganglia circuits as targets for neuromodulation in parkinson disease. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1354–1360. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2397. PMID: 26409114.
62. Benbir G., Ozekmekci S., Apaydin H. et al. A hospital-based study: risk factors in development of motor complications in 555 Parkinson's patients on levodopa therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 726–732. DOI: 10.1016/j.clineuro.2006.02.002. PMID: 16564615.
63. Rajput A.H. Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 8: 95–100. DOI: 10.1016/s1353-8020(01)00023-2. PMID: 11489674.
64. Schapira A.H., Bezard E., Brotchie J. et al. Novel pharmacological targets for the treatment of Parkinson's disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 845–854. DOI: 10.1038/nrd2087. PMID: 17016425.
65. Lundblad M., Picconi B., Lindgren H., Cenci M.A. A model of L-DOPA-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine lesioned mice: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol Dis* 2004; 16: 110–123. DOI: 10.1016/j.nbd.2004.01.007. PMID: 15207268.
66. Picconi B., Piccoli G., Calabresi P. Synaptic dysfunction in Parkinson's disease. *Adv Exp Med Biol* 2012; 970: 553–572. DOI: 10.1007/978-3-7091-0932-8\_24. PMID: 22351072.
67. Johnson K.A., Conn P.J., Niswender C.M. Glutamate receptors as therapeutic targets for Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009; 8: 475–491. DOI: 10.2174/187152709789824606. PMID: 19702565.
68. Niswender C.M., Conn P.J. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50: 295–322. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533. PMID: 20055706.
69. Nicoletti F., Bockaert J., Collingridge G.L. et al. Metabotropic glutamate receptors: from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology* 2011; 60: 1017–1041. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.10.022. PMID: 21036182.
70. Amalric M. Targeting metabotropic glutamate receptors (mGluRs) in Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 20: 29–34. DOI: 10.1016/j.coph.2014.11.001. PMID: 25462289.
71. Rylander D., Recchia A., Mela F. et al. Pharmacological modulation of glutamate transmission in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia: effects on motor behavior and striatal nuclear signaling. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330: 227–235. DOI: 10.1124/jpet.108.150425. PMID: 19357321.
72. Breyse N., Baunez C., Spooren W. et al. Chronic but not acute treatment with a metabotropic glutamate 5 receptor antagonist reverses the akinetic deficits in a rat model of parkinsonism. *J Neurosci* 2002; 22: 5669–5678. DOI: 20026513. PMID: 12097518.
73. Coccorello R., Breyse N., Amalric M. Simultaneous blockade of adenosine A2A and metabotropic glutamate mGlu5 receptors increase their efficacy in reversing parkinsonian deficits in rats. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1451–1461. DOI: 10.1038/sj.npp.1300444. PMID: 15039773.
74. Samadi P., Grégoire L., Morissette M. et al. Basal ganglia group II metabotropic glutamate receptors specific binding in non-human primate model of L-Dopa-induced dyskinesias. *Neuropharmacology* 2008; 54: 258–268. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.08.009. PMID: 18001807.
75. Spooren W.P., Gasparini F., Bergmann R., Kuhn R. Effects of the prototypical mGlu(5) receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine on rotarod, locomotor activity and rotational responses in unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Eur J Pharmacol* 2000; 406: 403–410. DOI: 10.1016/s0014-2999(00)00697-x. PMID: 11040347.
76. Gasparini F., Lingenhöhl K., Stoehr N. et al. 2-Methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP), a potent, selective and systemically active mGlu5 receptor antagonist. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1493–1503. DOI: 10.1016/s0028-3908(99)00082-9. PMID: 10530811.
77. Ossowska K., Konieczny J., Wardas J. et al. An influence of ligands of metabotropic glutamate receptor subtypes on parkinsonian-like symptoms and the striatopallidal pathway in rats. *Amino Acids* 2007; 32: 179–188. DOI: 10.1007/s00726-006-0317-y. PMID: 16699817.
78. Litim N., Morissette M., Di Paolo T. Metabotropic glutamate receptors as therapeutic targets in Parkinson's disease: an update from the last 5 years of research. *Neuropharmacology* 2017; 115: 166–179. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.036. PMID: 27055772.
79. Morin N., Grégoire L., Gomez-Mancilla B. et al. Effect of the metabotropic glutamate receptor type 5 antagonists MPEP and MTEP in parkinsonian monkeys. *Neuropharmacology* 2010; 58: 981–986. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2009.12.024. PMID: 20074579.
80. Maranis S., Stamatis D., Tsironis C., Konitsiotis S. Investigation of the antidykinetic site of action of metabotropic and ionotropic glutamate recep-

- tor antagonists. Intracerebral infusions in 6-hydroxydopamine-lesioned rats with levodopa-induced dyskinesia. *Eur J Pharmacol* 2012; 683: 71–77. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.02.036. PMID: 22410193.
81. Grégoire L., Morin N., Ouattara B. et al. The acute antiparkinsonian and antidyskinetic effect of AFQ056, a novel metabotropic glutamate receptor type 5 antagonist, in L-Dopa-treated parkinsonian monkeys. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 270. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.01.008. PMID: 21315648.
82. Bezard E., Pioli E.Y., Li Q. et al. The mGluR5 negative allosteric modulator dipraglurant reduces dyskinesia in the MPTP macaque model. *Mov Disord* 2014; 29: 1074–1079. DOI: 10.1002/mds.25920. PMID: 24865335.
83. Ko W.K., Pioli E., Li Q. et al. Combined fenobam and amantadine treatment promotes robust antidyskinetic effects in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 772–779. DOI: 10.1002/mds.25859. PMID: 24610195.
84. Tison F., Keywood C., Wakefield M. et al. A phase 2A trial of the novel mGluR5-negative allosteric modulator dipraglurant for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31: 1373–1380. DOI: 10.1002/mds.26659. PMID: 27214664.
85. Chen L., Liu J., Ali U. et al. Chronic, systemic treatment with a metabotropic glutamate receptor 5 antagonist produces anxiolytic-like effects and reverses abnormal firing activity of projection neurons in the basolateral nucleus of the amygdala in rats with bilateral 6-OHDA lesions. *Brain Res Bull* 2011; 84: 215–223. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2011.01.005. PMID: 21255635.
86. Hsieh M.H., Ho S.C., Yeh K.Y. et al. Blockade of metabotropic glutamate receptors inhibits cognition and neurodegeneration in an MPTP-induced Parkinson's disease rat model. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 102: 64–71. DOI: 10.1016/j.pbb.2012.03.022. PMID: 22487770.
87. Masilamoni G.J., Bogenpohl J.W., Alagille D. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 antagonist protects dopaminergic and noradrenergic neurons from degeneration in MPTP-treated monkeys. *Brain* 2011; 134: 2057–2073. DOI: 10.1093/brain/awr137. PMID: 21705423.
88. Alagarsamy S., Marino M.J., Rouse S.T. et al. Activation of NMDA receptors reverses desensitization of mGluR5 in native and recombinant systems. *Nat Neurosci* 1999; 2: 234–240. DOI: 10.1038/6338. PMID: 10195215.
89. Sala C., Roussignol G., Meldolesi J., Fagni L. Key role of the postsynaptic density scaffold proteins Shank and Homer in the functional architecture of Ca<sup>2+</sup> homeostasis at dendritic spines in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2005; 25: 4587–4592. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4822-04.2005. PMID: 15872106.
90. Pchitskaya E., Popugaeva E., Bezprozvanny I. Calcium signaling and molecular mechanisms underlying neurodegenerative diseases. *Cell Calcium* 2018; 70: 87–94. DOI: 10.1016/j.ceca.2017.06.008. PMID: 28728834.
91. Stefani I.C., Wright D., Polizzi K.M., Kontoravdi C. The role of ER stress-induced apoptosis in neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res* 2012; 9: 373–387. DOI: 10.2174/156720512800107618. PMID: 22299619.
92. Cali T., Ottolini D., Brini M. Calcium signaling in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res* 2014; 357: 439–454. DOI: 10.1007/s00441-014-1866-0. PMID: 24781149.
93. Sun Y., Zhang H., Selvaraj S. et al. Inhibition of L-type Ca<sup>2+</sup> channels by TRPC1-STIM1 complex is essential for the protection of dopaminergic neurons. *J Neurosci* 2017; 37: 3364–3377. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3010-16.2017. PMID: 28258168.
94. Bollimuntha S., Singh B.B., Shavali S. et al. TRPC1-mediated inhibition of 1-methyl-4-phenylpyridinium ion neurotoxicity in human SH-SY5Y neuroblastoma cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 2132–2140. DOI: 10.1074/jbc.M407384200. PMID: 15542611.
95. Selvaraj S., Sun Y., Watt J.A. et al. Neurotoxin-induced ER stress in mouse dopaminergic neurons involves downregulation of TRPC1 and inhibition of AKT/mTOR signaling. *J Clin Invest* 2012; 122: 1354–1367. DOI: 10.1172/JCI61332. PMID: 22446186.
96. Chan C.S., Guzman J.N., Ilijic E. et al. 'Rejuvenation' protects neurons in mouse models of Parkinson's disease. *Nature* 2007; 447: 1081–1086. DOI: 10.1038/nature05865. PMID: 17558391.
97. McColgan P., Tabrizi S.J. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol* 2018; 25: 24–34. DOI: 10.1111/ene.13413. PMID: 28817209.
98. Li S.H., Schilling G., Young W.S.3rd et al. Huntington's disease gene (IT15) is widely expressed in human and rat tissues. *Neuron* 1993; 11: 985–993. DOI: 10.1016/0896-6273(93)90127-d. PMID: 8240819.
99. Strong T.V., Tagle D.A., Valdes J.M. et al. Widespread expression of the human and rat Huntington's disease gene in brain and nonneural tissues. *Nat Genet* 1993; 5: 259–265. DOI: 10.1038/ng1193-259. PMID: 8275091.
100. Kim S.D., Fung V.S. An update on Huntington's disease: from the gene to the clinic. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 477–483. DOI: 10.1097/WCO.000000000000116. PMID: 24978638.
101. Andre R., Carty L., Tabrizi S.J. Disruption of immune cell function by mutant huntingtin in Huntington's disease pathogenesis. *Curr Opin Pharmacol* 2016; 26: 33–38. DOI: 10.1016/j.coph.2015.09.008. PMID: 26461267.
102. Chen N., Luo T., Wellington C. et al. Subtype-specific enhancement of NMDA receptor currents by mutant huntingtin. *J Neurochem* 1999; 72: 1890–1898. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1999.0721890.x. PMID: 10217265.
103. Schiefer J., Sprünken A., Puls C. et al. The metabotropic glutamate receptor 5 antagonist MPEP and the mGluR2 agonist LY379268 modify disease progression in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Brain Res* 2004; 1019: 246–254. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.06.005. PMID: 15306259.
- tor antagonists. Intracerebral infusions in 6-hydroxydopamine-lesioned rats with levodopa-induced dyskinesia. *Eur J Pharmacol* 2012; 683: 71–77. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.02.036. PMID: 22410193.
81. Grégoire L., Morin N., Ouattara B. et al. The acute antiparkinsonian and antidyskinetic effect of AFQ056, a novel metabotropic glutamate receptor type 5 antagonist, in L-Dopa-treated parkinsonian monkeys. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 270. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.01.008. PMID: 21315648.
82. Bezard E., Pioli E.Y., Li Q. et al. The mGluR5 negative allosteric modulator dipraglurant reduces dyskinesia in the MPTP macaque model. *Mov Disord* 2014; 29: 1074–1079. DOI: 10.1002/mds.25920. PMID: 24865335.
83. Ko W.K., Pioli E., Li Q. et al. Combined fenobam and amantadine treatment promotes robust antidyskinetic effects in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 772–779. DOI: 10.1002/mds.25859. PMID: 24610195.
84. Tison F., Keywood C., Wakefield M. et al. A phase 2A trial of the novel mGluR5-negative allosteric modulator dipraglurant for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; 31: 1373–1380. DOI: 10.1002/mds.26659. PMID: 27214664.
85. Chen L., Liu J., Ali U. et al. Chronic, systemic treatment with a metabotropic glutamate receptor 5 antagonist produces anxiolytic-like effects and reverses abnormal firing activity of projection neurons in the basolateral nucleus of the amygdala in rats with bilateral 6-OHDA lesions. *Brain Res Bull* 2011; 84: 215–223. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2011.01.005. PMID: 21255635.
86. Hsieh M.H., Ho S.C., Yeh K.Y. et al. Blockade of metabotropic glutamate receptors inhibits cognition and neurodegeneration in an MPTP-induced Parkinson's disease rat model. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 102: 64–71. DOI: 10.1016/j.pbb.2012.03.022. PMID: 22487770.
87. Masilamoni G.J., Bogenpohl J.W., Alagille D. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 antagonist protects dopaminergic and noradrenergic neurons from degeneration in MPTP-treated monkeys. *Brain* 2011; 134: 2057–2073. DOI: 10.1093/brain/awr137. PMID: 21705423.
88. Alagarsamy S., Marino M.J., Rouse S.T. et al. Activation of NMDA receptors reverses desensitization of mGluR5 in native and recombinant systems. *Nat Neurosci* 1999; 2: 234–240. DOI: 10.1038/6338. PMID: 10195215.
89. Sala C., Roussignol G., Meldolesi J., Fagni L. Key role of the postsynaptic density scaffold proteins Shank and Homer in the functional architecture of Ca<sup>2+</sup> homeostasis at dendritic spines in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2005; 25: 4587–4592. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4822-04.2005. PMID: 15872106.
90. Pchitskaya E., Popugaeva E., Bezprozvanny I. Calcium signaling and molecular mechanisms underlying neurodegenerative diseases. *Cell Calcium* 2018; 70: 87–94. DOI: 10.1016/j.ceca.2017.06.008. PMID: 28728834.
91. Stefani I.C., Wright D., Polizzi K.M., Kontoravdi C. The role of ER stress-induced apoptosis in neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res* 2012; 9: 373–387. DOI: 10.2174/156720512800107618. PMID: 22299619.
92. Cali T., Ottolini D., Brini M. Calcium signaling in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res* 2014; 357: 439–454. DOI: 10.1007/s00441-014-1866-0. PMID: 24781149.
93. Sun Y., Zhang H., Selvaraj S. et al. Inhibition of L-type Ca<sup>2+</sup> channels by TRPC1-STIM1 complex is essential for the protection of dopaminergic neurons. *J Neurosci* 2017; 37: 3364–3377. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3010-16.2017. PMID: 28258168.
94. Bollimuntha S., Singh B.B., Shavali S. et al. TRPC1-mediated inhibition of 1-methyl-4-phenylpyridinium ion neurotoxicity in human SH-SY5Y neuroblastoma cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 2132–2140. DOI: 10.1074/jbc.M407384200. PMID: 15542611.
95. Selvaraj S., Sun Y., Watt J.A. et al. Neurotoxin-induced ER stress in mouse dopaminergic neurons involves downregulation of TRPC1 and inhibition of AKT/mTOR signaling. *J Clin Invest* 2012; 122: 1354–1367. DOI: 10.1172/JCI61332. PMID: 22446186.
96. Chan C.S., Guzman J.N., Ilijic E. et al. 'Rejuvenation' protects neurons in mouse models of Parkinson's disease. *Nature* 2007; 447: 1081–1086. DOI: 10.1038/nature05865. PMID: 17558391.
97. McColgan P., Tabrizi S.J. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol* 2018; 25: 24–34. DOI: 10.1111/ene.13413. PMID: 28817209.
98. Li S.H., Schilling G., Young W.S.3rd et al. Huntington's disease gene (IT15) is widely expressed in human and rat tissues. *Neuron* 1993; 11: 985–993. DOI: 10.1016/0896-6273(93)90127-d. PMID: 8240819.
99. Strong T.V., Tagle D.A., Valdes J.M. et al. Widespread expression of the human and rat Huntington's disease gene in brain and nonneural tissues. *Nat Genet* 1993; 5: 259–265. DOI: 10.1038/ng1193-259. PMID: 8275091.
100. Kim S.D., Fung V.S. An update on Huntington's disease: from the gene to the clinic. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 477–483. DOI: 10.1097/WCO.000000000000116. PMID: 24978638.
101. Andre R., Carty L., Tabrizi S.J. Disruption of immune cell function by mutant huntingtin in Huntington's disease pathogenesis. *Curr Opin Pharmacol* 2016; 26: 33–38. DOI: 10.1016/j.coph.2015.09.008. PMID: 26461267.
102. Chen N., Luo T., Wellington C. et al. Subtype-specific enhancement of NMDA receptor currents by mutant huntingtin. *J Neurochem* 1999; 72: 1890–1898. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1999.0721890.x. PMID: 10217265.
103. Schiefer J., Sprünken A., Puls C. et al. The metabotropic glutamate receptor 5 antagonist MPEP and the mGluR2 agonist LY379268 modify disease progression in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Brain Res* 2004; 1019: 246–254. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.06.005. PMID: 15306259.

104. Zeron M.M., Hansson O., Chen N. et al. Increased sensitivity to N-methyl-D-aspartate receptor-mediated excitotoxicity in a mouse model of Huntington's disease. *Neuron* 2002; 33: 849–860. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00615-3. PMID: 11906693.
105. Raymond L.A. Striatal synaptic dysfunction and altered calcium regulation in Huntington disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 483: 1051–1062. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.058. PMID: 27423394.
106. Sun Y., Savanenin A., Reddy P.H., Liu Y.F. Polyglutamine-expanded huntingtin promotes sensitization of N-methyl-d-aspartate receptors via post-synaptic density 95. *J Biol Chem* 2001; 276: 24713–24718. DOI: 10.1074/jbc.M103501200. PMID: 11319238.
107. Tang T.S., Tu H., Chan E.Y. et al. Huntingtin and huntingtin-associated protein I influence neuronal calcium signaling mediated by inositol-(1 4,5)triphosphate receptor type 1. *Neuron* 2003; 39: 227–239. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00366-0. PMID: 12873381.
108. Doria J.G., Silva F.R., de Souza J.M. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 positive allosteric modulators are neuroprotective in a mouse model of Huntington's disease. *Br J Pharmacol* 2013; 169: 909–921. DOI: 10.1111/bph.12164. PMID: 23489026.
109. Nicodemo A.A., Pampillo M., Ferreira L.T. et al. Pyk2 uncouples metabotropic glutamate receptor G protein signaling but facilitates ERK1/2 activation. *Mol Brain* 2010; 3: 4. DOI: 10.1186/1756-6606-3-4. PMID: 20180987.
110. Humbert S., Bryson E.A., Cordelières F.P. et al. The IGF-1/Akt pathway is neuroprotective in Huntington's disease and involves Huntingtin phosphorylation by Akt. *Dev Cell* 2002; 2: 831–837. DOI: 10.1016/s1534-5807(02)00188-0. PMID: 12062094.
111. Warby S.C., Doty C.N., Graham R.K. et al. Phosphorylation of huntingtin reduces the accumulation of its nuclear fragments. *Mol Cell Neurosci* 2009; 40: 121–127. DOI: 10.1016/j.mcn.2008.09.007. PMID: 18992820.
112. Chen T., Cao L., Dong W. et al. Protective effects of mGluR5 positive modulators against traumatic neuronal injury through PKC-dependent activation of MEK/ERK pathway. *Neurochem Res* 2012; 37: 983–990. DOI: 10.1007/s11064-011-0691-z. PMID: 22228200.
113. Loane D.J., Stoica B.A., Tchanchou F. et al. Novel mGluR5 positive allosteric modulator improves functional recovery, attenuates neurodegeneration, and alters microglial polarization after experimental traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 857–869. DOI: 10.1007/s13311-014-0298-6. PMID: 25096154.
114. Zhang Y., Rodriguez A.L., Conn P.J. Allosteric potentiators of metabotropic glutamate receptor subtype 5 have differential effects on different signaling pathways in cortical astrocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 15: 1212–1219. DOI: 10.1124/jpet.105.090308. PMID: 16135701.
115. Doria J.G., de Souza J.M., Andrade J.N. et al. The mGluR5 positive allosteric modulator CDPPB, ameliorates pathology and phenotypic signs of a mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2015; 73: 163–173. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.08.021. PMID: 25160573.
116. Lessmann V., Gottmann K., Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 341–374. DOI: 10.1016/s0301-0082(03)00019-4. PMID: 12787574.
117. Poo M.M. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 24–32. DOI: 10.1038/35049004. PMID: 11253356.
118. Wu J., Shih H.P., Vigont V. et al. Neuronal store-operated calcium entry pathway as a novel therapeutic target for Huntington's disease treatment. *Chem Biol* 2011; 18: 777–793. DOI: 10.1016/j.chembiol.2011.04.012. DOI: 10.1016/j.chembiol.2011.04.012. PMID: 21700213.
119. Wu J., Ryskamp D.A., Liang X. et al. Enhanced store-operated calcium entry leads to striatal synaptic loss in a Huntington's disease mouse model. *J Neurosci* 2016; 36: 125–141. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1038-15.2016. PMID: 26740655.
120. Tang T.S., Guo C., Wang H. et al. Neuroprotective effects of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor C-terminal fragment in a Huntington's disease mouse model. *J Neurosci* 2009; 29: 1257–1266. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4411-08.2009. PMID: 19193873.
121. Vigont V., Kolobkova Y., Skopin A. et al. Both Orai1 and TRPC1 are involved in excessive store-operated calcium entry in striatal neurons expressing mutant Huntingtin Exon 1. *Front Physiol* 2015; 6: 337. DOI: 10.3389/fphys.2015.00337. PMID: 26635623.
122. Ryskamp D., Wu J., Geva M. et al. The sigma-1 receptor mediates the beneficial effects of pridopidine in a mouse model of Huntington disease. *Neurobiol Dis* 2017; 97: 46–59. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.10.006. PMID: 27818324.
104. Zeron M.M., Hansson O., Chen N. et al. Increased sensitivity to N-methyl-D-aspartate receptor-mediated excitotoxicity in a mouse model of Huntington's disease. *Neuron* 2002; 33: 849–860. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00615-3. PMID: 11906693.
105. Raymond L.A. Striatal synaptic dysfunction and altered calcium regulation in Huntington disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 483: 1051–1062. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.058. PMID: 27423394.
106. Sun Y., Savanenin A., Reddy P.H., Liu Y.F. Polyglutamine-expanded huntingtin promotes sensitization of N-methyl-d-aspartate receptors via post-synaptic density 95. *J Biol Chem* 2001; 276: 24713–24718. DOI: 10.1074/jbc.M103501200. PMID: 11319238.
107. Tang T.S., Tu H., Chan E.Y. et al. Huntingtin and huntingtin-associated protein I influence neuronal calcium signaling mediated by inositol-(1 4,5)triphosphate receptor type 1. *Neuron* 2003; 39: 227–239. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00366-0. PMID: 12873381.
108. Doria J.G., Silva F.R., de Souza J.M. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 positive allosteric modulators are neuroprotective in a mouse model of Huntington's disease. *Br J Pharmacol* 2013; 169: 909–921. DOI: 10.1111/bph.12164. PMID: 23489026.
109. Nicodemo A.A., Pampillo M., Ferreira L.T. et al. Pyk2 uncouples metabotropic glutamate receptor G protein signaling but facilitates ERK1/2 activation. *Mol Brain* 2010; 3: 4. DOI: 10.1186/1756-6606-3-4. PMID: 20180987.
110. Humbert S., Bryson E.A., Cordelières F.P. et al. The IGF-1/Akt pathway is neuroprotective in Huntington's disease and involves Huntingtin phosphorylation by Akt. *Dev Cell* 2002; 2: 831–837. DOI: 10.1016/s1534-5807(02)00188-0. PMID: 12062094.
111. Warby S.C., Doty C.N., Graham R.K. et al. Phosphorylation of huntingtin reduces the accumulation of its nuclear fragments. *Mol Cell Neurosci* 2009; 40: 121–127. DOI: 10.1016/j.mcn.2008.09.007. PMID: 18992820.
112. Chen T., Cao L., Dong W. et al. Protective effects of mGluR5 positive modulators against traumatic neuronal injury through PKC-dependent activation of MEK/ERK pathway. *Neurochem Res* 2012; 37: 983–990. DOI: 10.1007/s11064-011-0691-z. PMID: 22228200.
113. Loane D.J., Stoica B.A., Tchanchou F. et al. Novel mGluR5 positive allosteric modulator improves functional recovery, attenuates neurodegeneration, and alters microglial polarization after experimental traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 857–869. DOI: 10.1007/s13311-014-0298-6. PMID: 25096154.
114. Zhang Y., Rodriguez A.L., Conn P.J. Allosteric potentiators of metabotropic glutamate receptor subtype 5 have differential effects on different signaling pathways in cortical astrocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 15: 1212–1219. DOI: 10.1124/jpet.105.090308. PMID: 16135701.
115. Doria J.G., de Souza J.M., Andrade J.N. et al. The mGluR5 positive allosteric modulator CDPPB, ameliorates pathology and phenotypic signs of a mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2015; 73: 163–173. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.08.021. PMID: 25160573.
116. Lessmann V., Gottmann K., Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 341–374. DOI: 10.1016/s0301-0082(03)00019-4. PMID: 12787574.
117. Poo M.M. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 24–32. DOI: 10.1038/35049004. PMID: 11253356.
118. Wu J., Shih H.P., Vigont V. et al. Neuronal store-operated calcium entry pathway as a novel therapeutic target for Huntington's disease treatment. *Chem Biol* 2011; 18: 777–793. DOI: 10.1016/j.chembiol.2011.04.012. DOI: 10.1016/j.chembiol.2011.04.012. PMID: 21700213.
119. Wu J., Ryskamp D.A., Liang X. et al. Enhanced store-operated calcium entry leads to striatal synaptic loss in a Huntington's disease mouse model. *J Neurosci* 2016; 36: 125–141. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1038-15.2016. PMID: 26740655.
120. Tang T.S., Guo C., Wang H. et al. Neuroprotective effects of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor C-terminal fragment in a Huntington's disease mouse model. *J Neurosci* 2009; 29: 1257–1266. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4411-08.2009. PMID: 19193873.
121. Vigont V., Kolobkova Y., Skopin A. et al. Both Orai1 and TRPC1 are involved in excessive store-operated calcium entry in striatal neurons expressing mutant Huntingtin Exon 1. *Front Physiol* 2015; 6: 337. DOI: 10.3389/fphys.2015.00337. PMID: 26635623.
122. Ryskamp D., Wu J., Geva M. et al. The sigma-1 receptor mediates the beneficial effects of pridopidine in a mouse model of Huntington disease. *Neurobiol Dis* 2017; 97: 46–59. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.10.006. PMID: 27818324.

Поступила 06.03.2019  
 Принята в печать 11.10.2019

Received 06.03.2019  
 Accepted 11.10.2019

**Информация об авторах:** Солнцева Елена Ивановна — д.б.н., в.н.с. лаб. функциональной синаптологии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Рогозин Павел Денисович — м.н.с. лаб. функциональной синаптологии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Скребицкий Владимир Георгиевич — член-корр. РАН, д.б.н., проф., зав. лаб. функциональной синаптологии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Elena I. Solntseva, D. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of functional synaptology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Pavel D. Rogozin, junior researcher, Laboratory of functional synaptology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Vladimir G. Skrebitsky, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, D. Sci. (Biol.), Prof., Head, Laboratory of functional synaptology, Department of brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

# Особенности терапевтического лекарственного мониторинга леветирацетама у новорожденных

И.Б. Бондарева<sup>1</sup>, М.А. Ивжиц<sup>1,2</sup>, С.К. Зырянов<sup>1,2</sup>, М.С. Ченкуров<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Неонатальные судороги у доношенных и недоношенных новорожденных (НР) являются часто встречающимся неврологическим синдромом. Одним из новых и широко назначаемых противоэpileптических препаратов 2–3-й линии для терапии судорог у НР является леветирацетам (LEV). Рутинное применение терапевтического лекарственного мониторинга LEV не было рекомендовано, поскольку препарат имеет практически идеальный фармакокинетический профиль: линейная фармакокинетика, предсказуемое соотношение доза–концентрация, высокий терапевтический индекс, благоприятный профиль безопасности, маловероятное клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие с другими препаратами.

У НР практически все основные процессы, определяющие фармакокинетику препарата, могут находиться под влиянием еще незаконченного процесса созревания. Фармакокинетика LEV у НР зависит от возраста (гестационного, постнатального), но внутри возрастных диапазонов наблюдается значительная межиндивидуальная вариабельность. Все это свидетельствует о необходимости терапевтического лекарственного мониторинга для оптимизации терапии LEV в этой специфической популяции пациентов.

При популяционном моделировании с использованием данных терапевтического лекарственного мониторинга и нелинейных моделей смешанных эффектов были выявлены ковариаты, значимо влияющие на клиренс и объем распределения LEV у НР, — клиренс креатинина и масса тела. Использование таких регрессионных соотношений может помочь в корректировке доз LEV без измерения концентраций у пациента. Однако значительная доля межиндивидуальной вариабельности, которую не удается объяснить с помощью регрессионной модели, свидетельствует в пользу терапевтического лекарственного мониторинга и Байесовского адаптивного подхода для персонализации режимов дозирования LEV у НР.

**Ключевые слова:** терапевтический лекарственный мониторинг, леветирацетам, новорожденные, фармакокинетика.

**Адрес для корреспонденции:** 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. ФГАОУ ВО «РУДН». E-mail: i\_bondareva@yahoo.com. Бондарева И.Б.

**Для цитирования:** Бондарева И.Б., Ивжиц М.А., Зырянов С.К., Ченкуров М.С. Особенности терапевтического лекарственного мониторинга леветирацетама у новорожденных. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 65–76.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.9

## Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in newborns

Irina B. Bondareva<sup>1</sup>, Marina A. Ivzhits<sup>1,2</sup>, Sergey K. Zyryanov<sup>1,2</sup>, Mikhail S. Chenkurov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia

Neonatal seizures in full-term and preterm infants represent a common neurological syndrome. Levetiracetam (LEV) is one of the new and widely prescribed second- or third-line antiepileptic drug for the treatment of seizures. Routine therapeutic drug monitoring of LEV was not recommended due to its almost ideal pharmacokinetic profile: linear pharmacokinetics, predictable dose–concentration relationship, wide therapeutic index, favourable safety profile, and unlikely clinically significant drug–drug pharmacokinetic interactions.

In newborns, drug pharmacokinetics may be under the influence of maturation process. LEV pharmacokinetics in newborns appears to be age (gestational, postnatal) dependent and highly variable within the age ranges. These aspects make therapeutic drug monitoring a useful procedure for therapy optimization in this specific patient population.

In population modeling based on therapeutic drug monitoring and nonlinear mixed effects models, covariates were found that should significantly affect the LEV clearance and volume of distribution in newborns — creatinine clearance and total body weight. Using of these regression equations can help to adjust the LEV doses without the patient's measured concentration data. But the significant magnitudes of the interindividual variability remaining in these final regression models justify the need for therapeutic drug monitoring and Bayesian adaptive control for personalization of LEV dosage regimens in neonates.

**Keywords:** therapeutic drug monitoring, levetiracetam, newborns, pharmacokinetics.

**For correspondence:** 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6. Peoples' Friendship University of Russia.  
E-mail: i\_bondareva@yahoo.com. Bondareva I.B.

**For citation:** Bondareva I.B., Ivzhits M.A., Zyryanov S.K., Chenkurov M.S. [Features of therapeutic drug monitoring of levetiracetam in newborns]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 65–76. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.9

## Введение

Неонатальные судороги у новорожденных (НР) вследствие повреждения центральной нервной системы (ЦНС) являются одними из часто встречающихся синдромов. Этиология возникновения неонатальных судорог разнообразна: родовые травмы, гипоксическо-ишемическое повреждение головного мозга, внутримозговое кровоизлияние, гидроцефалии, инфекционные процессы, метаболические нарушения.

Частота встречаемости судорог у НР колеблется от 1 до 3,5 случая на 1000 доношенных НР и от 58 до 132 случаев на 1000 недоношенных НР [1]. Выделяют следующие группы недоношенных НР:

- дети с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г) при рождении;
- дети с очень низкой массой тела (1000–1499 г) при рождении;
- дети с низкой массой тела (1500–1999 г) при рождении.

В ряде исследований показано, что у недоношенных НР при гипоксическо-ишемической энцефалопатии I–II степени неонатальные судороги носят неэпилептический характер. К постконцептуальному возрасту 38 нед зрелую биоэлектрическую активность головного мозга имеют 80% детей с экстремально низкой массой тела, 85,71% детей с очень низкой массой тела и 90,69% детей с низкой массой тела при рождении. Метод суточного мониторирования — амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (ЭЭГ) широко используется в клинической практике для исключения эпилептической природы неонатальных судорог и оценки степени зрелости головного мозга НР [2].

В неонатологических центрах преимущественно используется классификация J. Volpe [3], описывающая феномены, характерные для детей раннего возраста:

- фрагментарные приступы — наиболее частый вид приступов, сложный в диагностике, поскольку маскируется не под эпилептические феномены. Данные приступы чаще всего регистрируются в дебюте обширных интравентрикулярных геморагий и в 85% случаев на ЭЭГ не удается обнаружить данную активность;
- клонические судороги — ритмичные сокращения конечностей и/или сокращение лицевой мускулатуры с частотой 1–4 в секунду;
- тонические судороги — проявляются напряжением конечностей либо одной из конечностей (генерализованные судороги), или адверсией головы и глаз (фокальные судороги);
- миоклонические судороги — серийные вздрагивания конечностей и туловища с вовлечением лицевой мускулатуры; требуют дифференцированного подхода с патологическими гиперкинезами. Наиболее частая причина возникновения данных судорог — церебральная мальформация, генетические синдромы и дефекты метаболизма;

- эпилептические спазмы — кратковременные (<10 с) диффузные тонические напряжения конечностей [4].

Следует иметь в виду, что у НР относительно редко встречается один вид эпилептических приступов, чаще отмечают комбинации пароксизмов [5].

Терапия судорог сводится к коррекции метаболических, системных расстройств и контролю конвульсивной активности мозга, в том числе противоэпилептическими препаратами [6].

Наиболее распространенными противосудорожными препаратами для лечения судорог у недоношенных НР остаются фенobarбитал, фенитоин и бензодиазепины. Терапия фенobarбиталом как препаратом 1-й линии не всегда эффективна, и при отсутствии внешних признаков патологическая эпилептичность сохраняется и выявляется при ЭЭГ-мониторинге [7]. Наиболее частым побочным эффектом фенobarбитала является угнетение ЦНС и дыхательного центра. Более того, в многочисленных исследованиях на животных доказано, что фенobarбитал вызывает апоптоз нейрональных клеток у грызунов, и неизвестно, оказывает ли этот препарат токсическое влияние в терапевтических дозах на ЦНС НР [2].

Один из новых и широко назначаемых препаратов — леветирacetам (LEV) [8]. По химической структуре это S-энантиомер этильного аналога пирacetama, который был синтезирован в 1974 г. в качестве нового ноотропного препарата 2-й линии. Точный механизм LEV не известен, но предполагается, что он действует на гликопротеин SV2a [9]. SV2a — трансмембранный гликопротеин, локализованный на постсинаптической мембране нейронов, и это сайт связывания LEV (искусственное моделирование отсутствия данного гликопротеина приводило к неэффективности LEV). Взаимодействие LEV с данным белковым комплексом приводит к снижению выделения глутамата (основной возбуждающий нейротрансмиттер) пресинаптическими нейронами [10].

LEV не вызывает апоптоз клеток мозга и ЦНС у недоношенных НР, в отличие от фенитоина и фенobarбитала.

Хотя LEV широко применяется в неврологической практике, крупных рандомизированных исследований для высокого класса доказательности эффективности и безопасности, особенно у НР первого месяца жизни, недостаточно, поэтому в терапии неонатального судорожного синдрома его применяют как препарат 2–3-й линии.

Детальный обзор эффективности и безопасности LEV при лечении эпилепсии приведен в работе [11]. Опыт применения LEV у НР представлен, например, в работах [12–17]. Авторы отмечают широкий спектр действия, высокую эффективность, благоприятный профиль безопасности при применении LEV у НР. Однако работы по применению

LEV в неонатальном периоде малочисленны как по числу таких исследований, так и по числу включенных в них пациентов. Кроме того, эти исследования — не сравнительные, и оценки показателей эффективности различаются у разных авторов.

### Фармакокинетические свойства леветирацетама

Фармакокинетические (ФК) исследования LEV, проводимые с включением здоровых добровольцев и пациентов с эпилепсией разных возрастных групп (взрослые, дети, пожилые пациенты), показали, что LEV обладает практически идеальными характеристиками. После перорального приема LEV быстро (время достижения пиковой концентрации  $T_{max}=1-2$  ч) и практически полностью всасывается (биодоступность более 95%) [18]. LEV выводится в основном почками (приблизительно 66% дозы элиминирует в неизменном виде и 27% в виде неактивных метаболитов) в процессе клубочковой фильтрации с незначительной последующей канальцевой реабсорбцией; выведение препарата коррелирует с клиренсом креатинина [19]. Основной путь метаболизма LEV — гидролиз в крови и различных тканях в метаболит LO57 (приблизительно 24% дозы) и другие неактивные метаболиты [20].

Период полувыведения был оценен как 6–8 ч у здоровых добровольцев, 16–18 ч у НР при рождении, 5–7 ч у детей в возрасте 6–12 лет [21–23]. Общий клиренс у детей младше 6 мес был оценен как 1,23 мл/мин/кг, у детей старше 6 мес — 1,57 мл/мин/кг, и у взрослых — порядка 1 мл/мин/кг. Почечный клиренс у детей — 0,8 мл/мин/кг, у взрослых — 0,6 мл/мин/кг, у пожилых пациентов — 0,5 мл/мин/кг [19, 24]. Кажущийся криренс в среднем на 30–40% выше у детей, чем у взрослых [25]. У пациентов с почечной недостаточностью можно ожидать увеличение времени полувыведения приблизительно до 25 ч [26].

Препарат незначительно связывается с белками плазмы крови (менее 10%), и его объем распределения был оценен как 0,5–0,7 л/кг у взрослых [27] и 0,6–0,9 л/кг у НР и детей [19, 27].

Поскольку LEV не подвергается окислительному метаболизму в печени, не влияет на систему цитохромов P450 и слабо связывается с белками, он не ассоциируется с какими-то клинически значимыми взаимодействиями при совместном применении с другими препаратами [28]. Тем не менее противосудорожные препараты, индуцирующие микросомальные ферменты печени (например, фенитоин и карбамазепин), могут несколько снижать отношение сывороточной концентрации к дозе LEV по сравнению с монотерапией [29–31]. Такое снижение было оценено в работе [32] как 20–30% уровня концентрации LEV в результате роста клиренса препарата.

Хотя такое увеличение клиренса оказалось статистически значимым, оно не было клинически значимым, и коррекции дозы не были рекомендованы при совместном приеме с противосудорожными препаратами — индукторами микросомальных ферментов печени. Противосудорожные препараты, не индуцирующие ферменты, а также препараты, ингибирующие ферменты, например вальпроевая кислота, не влияли на концентрацию LEV [33].

Существуют различные лекарственные формы LEV: таблетки для приема внутрь, раствор для перорального примене-

ния, форма для парентерального введения. Считается, что переход с внутривенного введения на пероральный прием не требует корректировки дозы.

Кинетика LEV близка к линейной [19], поэтому соотношение доза–концентрация препарата можно считать достаточно хорошо предсказуемым. Даже на уровнях концентрации, превышающих терапевтические, которые наблюдались у 3 пациентов с передозировкой LEV и достигли 400–463 мг/л через 6–8 ч после приема, линейность кинетики не нарушалась [34–36].

### Роль терапевтического лекарственного мониторинга в терапии леветирацетамом

При определенных условиях изменения концентрации препарата у пациента в ходе терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) могут рассматриваться как суррогатный показатель ответа на получаемую терапию, и поэтому эти измерения могут использоваться для оптимизации режима дозирования данному пациенту.

Роль ТЛМ для противосудорожной терапии детально представлена в рекомендациях Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) [37]. Большинство неврологов сходятся во мнении, что грамотное применение ТЛМ во многих случаях может помочь подобрать пациенту индивидуальную наиболее эффективную и безопасную противосудорожную терапию [33, 37, 38]. Особенно ТЛМ полезен при терапии так называемыми «старыми» противосудорожными препаратами (фенитоин, вальпроевая кислота, фенобарбитал и карбамазепин) с узким терапевтическим диапазоном, нелинейной ФК (например, фенитоин), в высокой степени связывающимися с белками и характеризующимися значительной межиндивидуальной ФК-вариабельностью и потенциальными взаимодействиями при комплексной терапии [39]. Кроме того, для этих препаратов была установлена связь между концентрациями и эффективностью и/или токсичностью, что также является аргументом в пользу применения ТЛМ для индивидуализации фармакотерапии.

В отличие от этих препаратов широкий терапевтический диапазон LEV, благоприятный профиль безопасности и линейность кинетики делают рутинное использование ТЛМ в клинической практике необязательным, во всяком случае для взрослых пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на ФК препарата, например, значительных нарушений почечной функции.

Как и для других противосудорожных препаратов, для LEV отсутствуют рандомизированные контролируемые клинические исследования, доказывающие, что ТЛМ действительно позволяет улучшить эффективность и переносимость терапии по сравнению с подбором дозы на основе клинических рекомендаций без измерений концентрации препарата.

До настоящего времени данные литературы о наличии соотношения между концентрацией LEV и ответом на терапию и/или побочными эффектами противоречивы. В частности, приводятся различные диапазоны терапевтических концентраций, наиболее часто упоминается диапазон 12–46 мг/л [40, 41]. Так, для суточной дозы 1–3 г референсный диапазон концентраций 12–46 мг/л предложен для мониторинга комплаентности, передозировки и для корректировки ре-

жима дозирования [42]. Этот диапазон рассматривался как терапевтический для взрослых пациентов [43] и для детей [44]. Этот же диапазон терапевтических концентраций рекомендован ILAЕ (12–46 мг/л) [27]. Однако в работе [45] представлен принятый в Норвегии терапевтический диапазон концентраций LEV 5–41 мг/л, нижняя граница которого меньше рекомендованной ILAЕ.

В исследовании [46] референсные концентрации LEV в плазме непосредственно перед следующим введением 20–40 мг/л использовались наряду с клиническими оценками для титрования LEV. Концентрации LEV наблюдались в диапазоне 2–100 мг/л со средним значением 28 мг/л. У 1 пациента токсичность LEV проявилась на уровне 86 мг/л. У 69% пациентов контроль судорог был достигнут через год, в отличие от других исследований, в которых контроль судорог достигался у 50–60% пациентов на монотерапии LEV или при добавлении LEV к противосудорожной терапии. Авторами был сделан вывод, что ТЛМ LEV позволяет улучшить эффективность противосудорожной терапии, когда используется для помощи в принятии медицинских решений, например, позволяет точнее определять время для корректировки получаемой дозы препарата и/или для добавления противосудорожного препарата к получаемой терапии. ТЛМ LEV также может помочь в мониторинговании комплаентности пациентов.

В нескольких проспективных наблюдательных исследованиях, включающих измерение концентраций LEV как часть рутинного мониторинга, соотношение между уровнями концентрации и эффективностью и/или токсичностью не было выявлено, возможно, из-за наблюдательно-го дизайна исследований и небольшого размера выборки [47–50]. Авторы работы [51] отметили наличие корреляции между эффективностью и сывороточными уровнями LEV у детей с рефрактерной эпилепсией.

Вариабельность токсических уровней концентрации в опубликованных работах, а также отсутствие четкого соотношения между концентрациями LEV и эффективностью и/или побочными эффектами, перекрытие диапазонов концентраций, на которых наблюдалась токсичность у одних пациентов и отсутствие ответа у других, поддерживают концепцию не средних, а индивидуальных терапевтических диапазонов для пациентов, получающих терапию LEV. Такой подход в случае LEV может иметь преимущество для отдельных пациентов в специфических клинических ситуациях, которые потенциально могут привести к значительным ФК-изменениям. Помимо ситуаций возможной токсичности или выявления нарушений комплаентности, ТЛМ при терапии LEV может быть полезен для корректировки дозы пациентам с почечной недостаточностью [52].

Особая роль ТЛМ для оптимизации терапии в специальных популяциях пациентов, таких как дети и пожилые пациенты, беременные женщины, пациенты с заболеваниями почек, отмечалась в рекомендациях ILAЕ по применению ТЛМ противосудорожных препаратов [27]. В частности, даже для такого препарата с практически идеальными ФК-свойствами, как LEV, в специальных популяциях пациентов ТЛМ может помочь в индивидуальном подборе дозы и режима дозирования пациенту [33, 38]. В популяции НР ТЛМ может быть особенно важен в связи со значительной межиндивидуальной вариабельностью ФК, быстрыми и значительными изменениями индиви-

дуальных ФК-параметров в первые дни и месяцы жизни в связи с изменениями антропометрических параметров и созреванием органов и функций организма. Кроме того, ТЛМ имеет дополнительное преимущество при применении у НР, поскольку у них бывает трудно клинически оценить показатели эффективности, в том числе эффективность противосудорожной терапии.

Подбор эффективной и безопасной терапии у НР должен основываться на объединении знаний о физиологических характеристиках НР, а также о ФК и фармакодинамических характеристиках самого лекарственного препарата. У детей процесс созревания органов приводит к быстрым и значительным изменениям ФК получаемого препарата, особенно выраженным в первые постнатальные месяцы. Известны зависящие от возраста изменения процентов соотношения внутриклеточной и внеклеточной жидкости у НР, почечный клиренс растет в процессе созревания и в основном зависит от клубочковой фильтрации [53–56].

Для НР, и особенно недоношенных НР, характерен больший объем распределения, что связано с большим содержанием воды в организме относительно массы тела и большей долей внеклеточной жидкости, что может потребовать назначения более высоких нагрузочных доз препарата [57].

Маленькие значения массы тела (0,5–5 кг) НР не исключают значительную вариабельность клиренса, поскольку такие небольшие абсолютные различия в массе тела составляют порядка одного логарифма. Клинически значимыми ковариатами, описывающими вариабельность значений клиренса у НР, кроме массы тела, могут быть гестационный и концептуальный возраст, сопутствующая терапия, сопутствующие заболевания и др. [58, 59].

При проведении терапии НР необходимо учитывать комбинацию специфических для этой подгруппы ФК-параметров (например, низких значений клиренса) с большой межиндивидуальной вариабельностью этих параметров даже при одних и тех же значениях гестационного и постнатального возраста и большой внутрииндивидуальной вариабельностью из-за процессов созревания у пациента, т. е. требуется назначение скорректированных и, при необходимости, гибко изменяемых доз [60].

LEV достаточно хорошо распределяется в слюну, и его концентрация в слюне коррелирует с концентрацией в крови [61, 62]. Это делает слюну альтернативной биологической жидкостью для проведения неинвазивного лекарственного мониторинга LEV [63]. Мониторинг LEV в слюне у детей применялся авторами работы [64].

### **Особенности фармакокинетики и ТЛМ леветирацетама у новорожденных**

Показания для ТЛМ и его основные принципы у НР принципиально не отличаются от таковых у взрослых пациентов. Однако есть определенная специфика, которую нужно принимать во внимание: большая ФК-вариабельность, влияние факторов, не относящихся к ФК, ограничения по взятию проб крови, терапевтический диапазон концентраций, оценка которого обычно не включает НР [65].

ФК-ковариаты для объяснения вариабельности ФК-параметров у НР можно условно подразделить на относящиеся и не относящиеся к созреванию [66, 65].

Практически все основные процессы ФК-поведения препарата в организме (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) могут быть под влиянием еще незаконченной морфологической стадии. Недостаточный метаболизм и/или выведение препарата могут приводить к возрастанию риска токсичности [67].

У недоношенных (гестационный возраст <37 нед) и доношенных НР (гестационный возраст ≥37 нед) есть высокий риск передозировки препаратов, в основном выводящихся почечным путем, из-за незрелости почечной функции. У тяжелобольных детей незрелость экскреции, индивидуальная вариабельность и повреждающие факторы (гипоксия, ацидоз и др.) могут приводить к серьезной передозировке. Ферментативная незрелость может еще больше повышать риск токсичности.

Формирование мочевыделительной системы завершается к концу 34-й недели беременности. Почки доношенных НР (т.е. между 37-й и 41-й неделей беременности) обладают полным набором нефронов. При рождении почечный кровоток достаточно низкий из-за высокого почечного сосудистого сопротивления. Роды приводят к значительному росту скорости клубочковой фильтрации (СКФ) из-за исчезновения плацентарного шунта и роста кровяного давления. Скорость роста СКФ меньше у недоношенных НР. Почечный кровоток возрастает от 12 мл/мин при рождении до 140 мл/мин к двухлетнему возрасту. СКФ возрастает от 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при рождении до 20–30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> через 2 нед после рождения. Уровни СКФ для взрослых (120 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) достигаются между годом и двумя. Необходимо отслеживать постнатальные изменения в СКФ с учетом уровней СКФ, характерных для разного гестационного возраста, чтобы можно было вовремя распознать клинически значимые изменения и диагностировать почечную недостаточность [68]. СКФ зависит от постконцептуального возраста, поэтому различия в СКФ между недоношенными и доношенными НР могут достигать 2–4 раз.

У НР с экстремально низким весом при рождении поверхностные нефроны менее зрелые морфологически и функционально, чем юкстамедуллярные. Начиная с 26-й недели гестационного возраста при рождении, до 34-й недели постконцептуального возраста, рост СКФ ограничен из-за незавершенного формирования клубочкового аппарата почек. У недоношенных НР созревание почечной функции зависит от созревания уже имеющихся нефронов, а также от завершения формирования клубочкового аппарата почек. Постконцептуальный возраст — наилучший параметр для оценки возможности почек НР и детей элиминировать препараты в ранний послеродовой период. Уровень сывороточного креатинина поднимается в первые дни жизни, отражая уровень материнского креатинина при низкой действительной СКФ. Чем ниже гестационный возраст, тем выше уровень сывороточного креатинина. Канальцевая реабсорбция креатинина у недоношенных НР повышена, что может частично объяснять рост уровня сывороточного креатинина в первые дни жизни. Есть данные, что после первого месяца сывороточный креатинин остается относительно стабильным в течение первых 2 лет жизни. После двухлетнего возраста СКФ (скорректированная на площадь поверхности тела) обычно достигает средних значений для взрослых [67].

В клинических исследованиях препаратов, в основном выводящихся почечным путем, у НР принята стратификация

доношенные/недоношенные и по возрасту, поскольку ФК- и фармакодинамические параметры могут значительно различаться. Временная точка 33 нед гестационного/постконцептуального возраста может рассматриваться как точка отсечения для завершения формирования клубочкового аппарата почек и, следовательно, может отражать возможность почечной элиминации препарата. То есть, период недоношенности может быть разделен на две части: менее и более 33 нед. Считается, что риск возрастает, когда препарат получают недоношенные НР с постконцептуальным возрастом менее 33 нед. Гестационный возраст при рождении и объем распределения препарата обратно коррелируют. Поскольку процесс почечного созревания определяется и постконцептуальным, и постнатальным возрастом, оба этих параметра нужно учитывать при оценке возможности почечной элиминации препарата. ФК-исследования могут помочь в изучении процесса созревания в терминах распределение и клиренса препарата у НР без экстраполяции данных, полученных у взрослых и детей старшего возраста. Однако ответ на терапию в терминах эффективности и/или токсичности может различаться у разных возрастных групп. У НР объем распределения больше, а степень связывания с белками меньше, что может влиять на активность препарата в месте действия. Ответ в тканях места действия может также зависеть от статуса созревания.

Но не только факторы, относящиеся к ФК, делают НР уникальной популяцией. Факторы, не относящиеся к ФК, также могут вносить вклад в общую вариабельность. К нефармакокинетическим факторам могут относиться ошибки в дозировании, нестабильная гемодинамика, неопределенность времени взятия пробы относительно дозы и ошибки измерений концентрации. У очень маленьких пациентов это может приводить к потенциальным проблемам [65].

### Популяционное моделирование фармакокинетики леветирацетама у новорожденных

Популяционное ФК-исследование подразумевает изучение вариабельности концентраций препарата в определенной популяции субъектов, получающих дозы препарата, обычно из клинического диапазона. Изучение популяционной ФК предполагает использование математических моделей для описания ФК данных. Популяционные ФК-исследования помогают в принятии решений на всех фазах разработки лекарственного препарата, их использование и вклад в разработку препарата в последнее время все возрастает. Результаты, полученные на основе популяционного ФК моделирования, используются также для поддержки результатов клинических исследований эффективности и безопасности терапии изучаемым препаратом. Известны разные подходы к анализу ФК-данных (измерений концентрации препарата во времени), основные — компартментный и некомпартментный, но в любом случае основная цель такого анализа — описать, что организм делает с препаратом. Для понимания концепции популяционного моделирования важны также такие понятия, как цель анализа, временная схема взятия проб для измерения концентрации и число таких измеряемых проб у субъекта. Индивидуальный ФК-подход подразумевает измерение полного ФК-профиля у субъекта и оценку ФК-параметров, обычно с помощью некомпартментного подхода, по достаточно частым и относительно многочисленным измерениям. Такой анализ часто выполняется на ранних фазах клинических исследований лекарственного препарата, хотя может использоваться на всех фазах.

В отличие от таких исследований, популяционный ФК-подход использует измерения концентраций у большого числа пациентов, но на уровне отдельного пациента эти данные — «бедные», т. е. включают очень ограниченное число измерений, обычно меньшее, чем число ФК-параметров самых простых ФК-моделей. И хотя популяционные методы могут использоваться и используются для «богатых» данных с большим числом измерений у субъекта, их основная ценность — возможность работать именно с редкими данными, получаемыми в реальной клинической практике, на фазах II и III клинических исследований, в том числе с данными ТЛМ. Популяционные модели, кроме соотношений концентрация–время, для описания ФК-вариабельности в популяции используют также ковариаты, например, возраст, пол, массу тела, расу, почечную/печеночную функцию, сопутствующую терапию. Понимание ФК-вариабельности важно, поскольку переносимость и/или эффективность терапии могут меняться в связи с изменениями в ФК. На основе информации, получаемой с использованием популяционной модели, подходящие дозы могут быть подобраны для терапии пациентов данной популяции или определенной подгруппы пациентов. Типичная методология такого анализа предполагает использование нелинейных моделей смешанных эффектов, реализованных, например, в программном обеспечении NONMEM [69]. Программное обеспечение USC\*PACK (Pmetrics) также широко применяется для популяционного моделирования, расчета распределений значений ФК-параметров и анализа ковариат регрессионных соотношений для ФК-параметров [70].

Значительная интер- и интраиндивидуальная вариабельность ФК и не относящихся к ФК факторов, описанных выше, приводит у НР к «размыванию» соотношения между введенной дозой и концентрацией [71]. Роль ТЛМ для индивидуализации режима дозирования при этом возрастает. Однако ограниченная предсказуемость и значительная вариабельность могут сделать невозможными использование так называемых «средних» диапазонов терапевтических концентраций. Как бы ни были точно установлены средние терапевтические диапазоны для некоторых противосудорожных препаратов, они не могут одинаково хорошо подходить всем пациентам. Поэтому концепция «индивидуального терапевтического диапазона» была представлена и рекомендована в документе ILAE [27].

Популяционные ФК-модели с ковариатами рассчитываются на основе измеренных концентраций препарата, обычно на основе «редких» данных ТЛМ, что особенно важно в случае НР, для которых существуют жесткие физиологические ограничения на число взятий проб крови. Используемые в популяционной модели ковариаты, такие как масса тела при взятии пробы, масса тела при рождении, гестационный возраст, постнатальный возраст, сопутствующая терапия, характеристики заболевания (например, почечная недостаточность) и т.п., могут в какой-то степени объяснить межиндивидуальную вариабельность ФК-параметров. Оптимальный режим дозирования при этом может быть рассчитан на основе популяционной модели с учетом этих ковариат. В результате корректировки на значение ковариат у большей доли пациентов создаваемые концентрации препарата будут в пределах терапевтического диапазона. Если терапевтический диапазон концентраций достаточно широкий, и он хорошо определен и валидизирован, меньшему числу пациентов требуется рутинное проведение ТЛМ для оптимизации режима дозирования.

В качестве примера можно привести режим дозирования амикацина, который был разработан и валидизирован на основе популяционного моделирования [72]. Ковариационная модель включала массу тела при рождении, постнатальный возраст и сопутствующее получение ибупрофена в качестве наиболее значимых ковариат для клиренса амикацина, а также массу тела на момент пробы в качестве ковариаты для объема распределения. Моделирование показало, что в стационарном состоянии заданный уровень пиковых концентраций ( $>24$  мг/л) и заданный уровень концентраций перед следующим дозированием ( $<3$  мг/л) достигается практически у всех НР в случае расчета индивидуального режима дозирования с учетом их характеристик (возраст и масса тела). После чего возник вопрос о клинической значимости систематического применения ТЛМ у НР, получающих терапию амикацином.

Однако в случае НР не для всех препаратов большую часть ФК-вариабельности удастся учесть с помощью введенных в модель ковариат, значительная часть вариабельности часто остается необъясненной моделью [73, 74].

Проведены популяционные исследования ФК LEV у НР [75–77].

В работе [77] 20 НР (постнатальный возраст 7,5 (3–25) дней, масса тела  $\geq 850$  г, гематокрит  $\geq 35\%$  и сывороточный креатинин  $\leq 0,1768$  ммоль/л) были включены в анализ, LEV вводился с помощью внутривенных инфузий (15-минутная инфузия, доза 10–50 мг/кг каждые 24 ч), концентрации измерялись 3 раза в разные моменты времени после окончания инфузии. Из-за сложности с взятием проб крови было собрано и измерено 44 концентрации LEV (14 измерений в пределах 25 мин – 2 ч, 15 измерений в интервале 4–8 ч, 15 измерений около 24 ч после инфузии), измеренные концентрации LEV были в диапазоне 3,7–94 мг/л. Собрана клиническая информация: рост, пол, гестационный возраст, постнатальный возраст, масса тела при рождении и в момент взятия пробы крови, сывороточный креатинин, баллы по шкале Апгар, сопутствующая терапия и терапия гипотермии, сывороточные концентрации, время взятия проб и детали дозирования. НР были классифицированы как недоношенные, если гестационный возраст был меньше 37 нед. Клиренс креатинина был оценен по формуле G.J. Schwartz [78] с коэффициентом 0,33.

На основе параметров точности приближения имеющихся данных моделью для анализа ковариат была выбрана однокамерная ФК-модель с линейной элиминацией. В ходе популяционного моделирования было показано, что только клиренс креатинина (CRCL) значительно влияет на клиренс LEV:

$$CL [л/ч] = 0,47 \times CRCL,$$

а на объем распределения значимо влияет только масса тела (BW):

$$Vd [л] = 0,65 \times BW.$$

Межиндивидуальная вариабельность была оценена как 36% и 22% соответственно. Финальная модель объясняла 55% межиндивидуальной вариабельности, связанной с клиренсом, и 31% межиндивидуальной вариабельности, связанной с объемом распределения.

Поскольку, как показал анализ, клиренс креатинина и масса тела значительно влияют на ФК LEV, эти ковариаты должны учитываться при расчете режима дозирования

этого препарата у НР с судорогами. LEV в основном выводится в неизмененном виде почками, а клиренс креатинина отражает процесс созревания почечной функции у НР. Поэтому можно сказать, что полученная в исследовании зависимость для клиренса LEV была предсказуема.

Популяционная ФК LEV изучалась также в работе [75]. ФК-данные (54 измерения концентрации LEV, по 3 измерения у пациента) были получены у 18 НР с судорогами (постнатальный возраст 0–32 дня, медиана постнатального возраста 2 дня, гестационный возраст  $\geq 32$  нед, масса тела  $\geq 2000$  г и сывороточный креатинин  $< 0,1768$  ммоль/л), получавшими LEV в отделении интенсивной терапии. Нагрузочная доза ранжировалась от 14,4 до 39,9 мг/кг. Все пациенты получали как минимум 20 мг/кг фенобарбитала до начала терапии LEV. Двухкомпарментная модель с линейной элиминацией наилучшим образом описывала имеющиеся ФК-данные. Значимыми ковариатами в однофакторном анализе были масса тела, концептуальный возраст, сывороточный креатинин и клиренс креатинина. В многофакторном регрессионном анализе только масса тела и клиренс креатинина остались значимыми в финальной модели. Индивидуальная вариабельность была оценена как 57,7 и 58,1% для клиренса и объема распределения центрального компартмента соответственно. Доля необъясненной моделью вариабельности составляла 32–43%. Медианное значение максимальной концентрации, предсказанное по модели, было оценено как 39,8 мг/л (14,8–91,9 мг/л). Наивысшее измеренное значение концентрации было 87,6 мг/л через 1 ч после полученной дозы 30 мг/кг. Авторами наблюдалось значимое линейное соотношение между сывороточным креатинином и периодом полувыведения ( $r=0,67$ ;  $p=0,0002$ ). Линейное соотношение было также найдено между сывороточным креатинином и клиренсом LEV ( $r=-0,53$ ;  $p=0,02$ ), а также клиренсом креатинина и клиренсом LEV ( $r=0,55$ ;  $p=0,003$ ).

Финальная популяционная модель включала следующие уравнения для клиренса и объема распределения:

$$\begin{aligned} \text{Клиренс} &= 0,097 \times \text{клиренс креатинина}^{0,004}; \\ \text{объем распределения} &= 1,96 \times \text{масса тела}^{3,83}. \end{aligned}$$

Медиана периода полувыведения была оценена как 8,9 ч (3,2–13,3 ч), медиана значений объема распределения — 0,89 л/кг (0,37–1,26 л/кг). Поскольку в организме НР количество воды составляет больший процент массы тела и доля внеклеточной жидкости больше, чем у взрослых и детей, можно ожидать, что объем распределения LEV у НР будет выше. Медиана клиренса LEV была оценена как 1,21 мл/мин/кг (0,47–2,89 мл/мин/кг).

Еще одно популяционное исследование ФК LEV у НР с судорогами, сохранявшимися после получения 20 мг/кг фенобарбитала, представлено в работе [76]. В исследовании 18 пациентов (перинатальный возраст 37–41 нед, постнатальный возраст не старше 14 дней, масса тела 2,5–4,7 кг, креатинин сыворотки  $\leq 0,09$  ммоль/л) получали внутривенную терапию LEV в течение 7 сут (15-минутные внутривенные инфузии LEV дополнительно к терапии фенобарбиталом), 6 пациентов — низкие дозы, и 12 — более высокие дозы препарата. Набор ФК-данных состоял из 149 измерений сывороточной концентрации препарата, не менее 5 измерений у каждого включенного в исследование пациента. Пробы крови брали перед введением очередной дозы, а также через час после введения 1-й и 7-й доз для измерения минимальных и пиковых концентраций препа-

рата и его основного метаболита UCB L057. Через 1 ч после первой нагрузочной болюсной дозы LEV 20 или 40 мг/кг средние концентрации препарата составили 18,2 $\pm$ 5,9 и 33,0 $\pm$ 9,8 мкг/мл соответственно. В последующие дни пациенты получали суточные дозы 5 или 10 мг/кг. Уровни концентрации препарата перед введением 6-й дозы были 1,4 $\pm$ 0,5 и 2,0 $\pm$ 1,4 мкг/мл соответственно. Хотя у 10 из 12 НР, получавших высокий дозовый уровень LEV, концентрации перед следующим введением через 36 ч после начала терапии были выше 6 мкг/мл, ни у кого из этих пациентов не было минимальных уровней выше 6 мкг/мл в конце терапии. Перед 7-й дозой LEV концентрации препарата составили 1,7 $\pm$ 1,0 и 2,4 $\pm$ 1,3 мкг/мл при получении поддерживающих доз 5 и 10 мг/кг/сут соответственно. В исследовании наблюдалась значительная межиндивидуальная вариабельность концентраций метаболита, измеренных в плазме и в моче. Отношения концентрации метаболит/препарат (UCB L057/LEV) в плазме и в моче были выше у пациентов, получавших более высокие дозы. Эти отношения не были хорошим предиктором значений клиренса LEV. Полученные данные позволяли авторам предположить, что в течение недельного периода наблюдения происходили значительные изменения почечного клиренса и гидролиза LEV.

Однокамерная модель с линейной элиминацией использовалась для популяционного моделирования с помощью подхода нелинейных моделей смешанных эффектов (программное обеспечение NONMEM). Масса тела пациента включалась в модель до оценки других ковариат. В изучаемой группе НР постнатальный возраст оказался значимой ковариатой в регрессионной зависимости для клиренса LEV. Сывороточный креатинин находился в обратной зависимости с клиренсом LEV, но теснота этой ассоциации не соответствовала критерию включения в регрессионную модель. Пол, день появления судорог, уровень дозирования, концентрация фенобарбитала, наличие гипотермии не были значимыми ковариатами для клиренса LEV. Ограниченное число субъектов не позволило авторам изучить регрессионные соотношения для межиндивидуальной вариабельности другого ФК-параметра — объема распределения препарата. Полученные результаты демонстрировали, что клиренс LEV увеличился в среднем с 0,7 $\pm$ 0,27 мл/мин/кг в 1-й день до 1,33 $\pm$ 0,35 мл/мин/кг к 7-м суткам. Средние значения периода полувыведения составили 18,5 $\pm$ 7,1 ч в 1-е сутки и снизились до 9,1 $\pm$ 2,0 ч к 7-м суткам. Средние значения объема распределения были оценены как 1,01 $\pm$ 0,13 л/кг. Хотя длительность исследования составляла всего 1 нед, авторам удалось наблюдать драматические изменения ФК LEV в 1-ю неделю жизни пациентов.

С учетом незавершенного формирования клубочкового аппарата почек авторы работы предполагали, что клиренс LEV в популяции НР будет составлять 15–45% от значений, характерных для более взрослых популяций, и использовали эти консервативные оценки клиренса при выборе режимов дозирования. Однако клиренс LEV в изучаемой группе пациентов оказался выше ожидаемого и еще значительно увеличился за 1-ю неделю жизни, достигнув средних значений у детей старшего возраста и превысив значения у взрослых. Средние значения объема распределения препарата были больше, чем опубликованные значения для детей старшего возраста. Полученные результаты согласуются с представленными S.L. Merhar и соавт. [75]. Таким образом, исследования [75, 76] свидетельствуют в пользу проведения ТЛМ и ФК-моделирования в неонатологии, по-

сколькo точность прогнозов ФК на основе экстраполяции результатов, полученных в популяциях старшего возраста, очень низкая.

Ограничениями представленных популяционных исследований можно считать небольшой размер выборки относительно значительной межиндивидуальной вариабельности. Тем не менее авторам статьей удалось продемонстрировать, что ФК LEV у НР отличается от ФК у взрослых и детей. Кроме того, ограничением можно считать «узкую» популяцию включенных в исследования пациентов, поскольку представленные работы включали НР с относительно нормальной почечной функцией. Можно предположить, что у НР с нарушениями почечной функции изменения значений клиренса LEV, возможно, потребуют дополнительной корректировки назначаемых доз препарата. Некоторые различия в наборе ковариат, оказавшиеся значимыми при описании вариабельности ФК-параметров LEV в разных исследованиях, также могут быть объяснены небольшим объемом анализируемых в каждом исследовании ФК-данных, несколько разными демографическими и клиническими характеристиками, а также разным гестационным и постнатальным возрастом включенных в анализ пациентов.

В работах [76, 77] диапазон концентраций перед следующим введением 6–20 мг/л рассматривался авторами в качестве целевого для оптимизации режима дозирования LEV у НР, хотя, насколько нам известно, до настоящего времени исследования для валидации этого диапазона не проводились.

Использование регрессионных соотношений, основанных на средних популяционных оценках их параметров, для прогнозирования значений ФК-параметров (например, клиренса, объема распределения) только по значениям ковариат пациента могут быть полезны для оптимизации терапии НР [79, 80], но такой подход не является индивидуализацией в полном смысле [81]. Обычно индивидуальные ФК-параметры имеют гораздо больший разброс относительно популяционных средних значений, чем можно объяснить с помощью таких регрессионных соотношений. Тем не менее, в отсутствие данных ТЛМ, такой путь оптимизации режима дозирования на основе хотя бы возраста, массы тела, клиренса креатинина и т.п. во многих случаях может помочь подобрать пациенту более эффективную и безопасную терапию. Точнее же оценить индивидуальные ФК-параметры и точнее спланировать на их основе будущую терапию можно на основе измерений концентрации препарата в тест-тканях данного пациента. Это — следующий шаг в процессе индивидуализации терапии. При этом такие индивидуальные значения параметров могут быть идентифицированы на основе байесовского подхода [81].

Поскольку у каждого пациента есть только ограниченное число измерений концентрации препарата, идентифицировать индивидуальные значения ФК-параметров у пациента традиционными методами невозможно даже в случае использования самых простых ФК-моделей, число параметров которой больше числа измерений у пациента. Для решения этой проблемы применяется байесовский подход и априорная информация о распределении значений ФК-параметров популяционной модели в изучаемой популяции

пациентов. Такие совместные и маргинальные плотности распределения значений ФК-параметров строятся в ходе популяционного моделирования на основе имеющихся измерений концентрации препарата у различных субъектов изучаемой популяции. В ходе индивидуализации дозирования апостериорные распределения индивидуальных ФК-параметров у данного пациента рассчитываются на основе такого априорного распределения и имеющихся данных ТЛМ этого пациента. Затем полученные апостериорные оценки ФК-параметров могут использоваться, чтобы рассчитать оптимальный режим дозирования, позволяющий достигать заданные целевые уровни концентрации препарата у пациента [82]. Кроме того, оценка индивидуальных значений ФК-параметров может помочь и в оптимизации самого ТЛМ у пациента: уменьшить число измерений, выбрать наиболее информативные моменты времени взятия проб. Достоинством байесовского подхода можно считать возможность использовать крайне ограниченные измерения рутинного ТЛМ, при этом не требуются стандартизованные схемы дозирования и взятия проб крови, достижение стационарного состояния до начала ТЛМ; у различных субъектов может быть различное число измерений концентрации препарата, даже только одно [83, 84]. Этот метод индивидуализации лекарственной терапии реализован в программном обеспечении USC\*PACK (Pmetrics).

## Заключение

В неонатологии ФК- и фармакодинамическое поведение пациентов может существенно отличаться по сравнению с популяцией «нормальных» взрослых пациентов. Дополнительно при проведении ФТ под контролем ТЛМ необходимо учитывать специфику НР: низкий абсолютный объем крови, неспособность сообщить об ощущениях, связанных с действием препарата, анатомо-физиологические особенности, влияющие на взятие проб крови, и т.п. Кроме того, масса тела и показатели элиминации могут значительно измениться в ходе курса терапии. Поскольку анатомические, физиологические и биохимические изменения в перинатальный период определяют ФК препарата, популяционная ФК-модель для индивидуализации фармакотерапии, в том числе терапии LEV, в ранний постнатальный период должна учитывать происходящие клинически значимые изменения. Эффективность фармакотерапии зависит в большей степени от предсказуемости ФК и фармакодинамики. Поскольку в раннем постнатальном периоде практически все основные процессы, определяющие ФК и фармакодинамику препарата, находятся в процессе созревания, предсказуемость в плане ФК и фармакодинамики у НР значительно отличается от таковой взрослых и детей старшего возраста. Несмотря на благоприятный терапевтический индекс и профиль безопасности, значительная вариабельность ФК LEV у доношенных и недоношенных НР делает полезным ТЛМ и индивидуальную корректировку дозы для этой специфической популяции пациентов, и особенно в раннем постнатальном периоде. В случае LEV диапазон терапевтических концентраций для НР не достаточно изучен и валидизирован, и это — еще одна причина, почему для этой группы пациентов ТЛМ дает дополнительное преимущество при проведении терапии LEV.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.*

## Список литературы

1. Tulloch J.K., Carr R.R., Ensom M.H. A systematic review of the pharmacokinetics of antiepileptic drugs in neonates with refractory seizures. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012; 17: 31–44. DOI: 10.5863/1551-6776-17.1.31. PMID: 23118657.
2. Башмакова Н.В., Краева О.А., Костоусова Е.В. и др. Особенности биоэлектрической активности мозга у недоношенных новорожденных в neonatalном периоде. *Лечение и профилактика* 2017; 7(4): 24–30.
3. Volpe J.J. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics* 1989; 84: 422–428. PMID: 2671912.
4. Понятишин А.Е., Пальчик А.Б., Березин В.Н., Паршина В.Л. Судороги новорожденных. Установленные, спорные и нерешенные вопросы. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова* 2010; (4): 7–15.
5. Терентьева К.А., Халецкая О.В., Запелова Т.А. Клинико-этиологическая характеристика neonatalных судорог. *Медицинский альманах* 2013; (6): 114–116.
6. Сиротина З.В. Гипоксически-ишемические поражения ЦНС у новорожденных детей (клиническая лекция). *Здравоохранение Дальнего Востока* 2017; (4): 65–74.
7. Painter M.J., Scher M.S., Stein A.D. et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999; 341: 485–489. DOI: 10.1056/NEJM199908123410704. PMID: 10441604.
8. Favrais G., Ursino M., Mouchel C. et al. Levetiracetam optimal dose-finding as first-line treatment for neonatal seizures occurring in the context of hypoxic-ischaemic encephalopathy (LEVNEONAT-1): study protocol of a phase II trial. *BMJ Open* 2019; 9: e022739. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022739. PMID: 30679288.
9. Springer C., Nappe T.M. Anticonvulsants toxicity. Treasure Island; 2019. PMID: 30725891.
10. Klitgaard H., Verdrup P. Levetiracetam: the first SV2A ligand for the treatment of epilepsy. *Exp Opin Drug Discov* 2007; 2: 1537–1545. DOI: 10.1517/17460441.2.11.1537. PMID: 23484603.
11. Мухин К.Ю., Фрейдкова Н.В., Глухова Л.Ю. и др. Юношеская миоклоническая эпилепсия: фокус на эффективность терапии и частоту рецидивов по данным длительного катамнеза. *Русский журнал детской неврологии* 2015; 10(4): 7–16.
12. Khan O., Chang E., Cipriani C. et al. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 265–269. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.11.00. PMID: 21397167.
13. Mruk A.L., Garlitz K.L., Leung N.R. Levetiracetam in neonatal seizures: a review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20: 76–89. DOI: 10.5863/1551-6776-20.2.76. PMID: 25964725.
14. Yau M.L., Fung E.L., Ng P.C. Response of levetiracetam in neonatal seizures. *World J Clin Pediatr* 2015; 4: 45–49. DOI: 10.5409/wjcp.v4.i3.45. PMID: 26261766.
15. Falsaperla R., Vitaliti G., Mauceri L. et al. Levetiracetam in neonatal seizures as first-line treatment: a prospective study. *J Pediatr Neurosci* 2017; 12: 24–28. DOI: 10.4103/jpn.JPN\_172\_16. PMID: 28553374.
16. Ramantani G., Ikonomidou C., Walter B. et al. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: P. 1–7. DOI: 10.1016/j.ejpn.2010.10.003. PMID: 21094062.
17. Shoemaker M., Rotenberg J. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007; 22: 95–98. DOI: 10.1177/0883073807299973. PMID: 17608315.
18. Patsalos P.N. Pharmacokinetics profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 77–85. DOI: 10.1016/S0163-7258(99)00052-2. PMID: 10722121.
19. Patsalos P.N. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 707–724. DOI: 10.2165/00003088-200443110-00002. PMID: 15301575.
20. Patsalos P.N., Ghattaura S., Ratnaraj N., Sander J.W. In situ metabolism of levetiracetam in blood of patients with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1818–1821. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00819. PMID: 24843434.
21. Patsalos P.N. Levetiracetam: pharmacology and therapeutics in the treatment of epilepsy and other neurological conditions. *Rev Contemp Pharmacother* 2004; 13: 1–168.
22. Allegaert K., Lewi L., Naulaers G., Lagae L. Levetiracetam pharmacokinetics in neonates at birth. *Epilepsia* 2006; 47: 1068–1069. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00576.x. PMID: 16822254.
23. Johannessen S.I., Helde G., Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia* 2005; 46: 775–777. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.54804.x. PMID: 15857447.
24. Ramael S., De Smedt F., Toubanc N. et al. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. *Clin Ther* 2006; 28: 734–44. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.05.004. PMID: 16861095.
25. Pellock J.M., Glauser T.A., Bebin E.M. et al. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. *Epilepsia* 2001; 42: 1574–1579. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.41300.x. PMID: 11879369.
26. Hovinga C.A. Levetiracetam: a novel antiepileptic drug. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1375–1388. DOI: 10.1592/phco.21.17.1375.34432. PMID: 11714211.

## References

1. Tulloch J.K., Carr R.R., Ensom M.H. A systematic review of the pharmacokinetics of antiepileptic drugs in neonates with refractory seizures. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012; 17: 31–44. DOI: 10.5863/1551-6776-17.1.31. PMID: 23118657.
2. Bashmakova N.V., Kraeva O.A., Kostousova E.V. et al. [Features of bioelectric activity of the brain in premature newborns in the neonatal period]. *Lechenie i profilaktika* 2017; 7(4): 24–30. (In Russ.)
3. Volpe J.J. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics* 1989; 84: 422–428. PMID: 2671912.
4. Ponyatishin A.E., Pal'chik A.B., Berezin V.N., Parshina V.L. [Convulsions on newborns. Set, controversial and unresolved issues]. *Uchenye zapiski SPBGMU im. akad. I.P. Pavlova* 2010; (4): 7–15. (In Russ.)
5. Terent'eva K.A., Halet'skaya O.V., Zapevalova T.A. [Clinical and etiological characteristics of neonatal seizures]. *Meditsinskii al'manah* 2013; (6): 114–116. (In Russ.)
6. Sirotnina Z.V. [Hypoxic and ischemic lesions of the CNS in newborns (clinical lecture)]. *Zdravoohranenie Dal'nego Vostoka* 2017; (4): 65–74. (In Russ.)
7. Painter M.J., Scher M.S., Stein A.D. et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999; 341: 485–489. DOI: 10.1056/NEJM199908123410704. PMID: 10441604.
8. Favrais G., Ursino M., Mouchel C. et al. Levetiracetam optimal dose-finding as first-line treatment for neonatal seizures occurring in the context of hypoxic-ischaemic encephalopathy (LEVNEONAT-1): study protocol of a phase II trial. *BMJ Open* 2019; 9: e022739. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022739. PMID: 30679288.
9. Springer C., Nappe T.M. Anticonvulsants toxicity. Treasure Island; 2019. PMID: 30725891.
10. Klitgaard H., Verdrup P. Levetiracetam: the first SV2A ligand for the treatment of epilepsy. *Exp Opin Drug Discov* 2007; 2: 1537–1545. DOI: 10.1517/17460441.2.11.1537. PMID: 23484603.
11. Muhin K.Yu., Freydkova N.V., Glukhova L.Yu. et al. [Juvenile myoclonic epilepsy: focus on the effectiveness of therapy and the frequency of relapses according to prolonged follow-up]. *Russkii zhurnal detskoy neurologii* 2015; 10(4): 7–16. (In Russ.)
12. Khan O., Chang E., Cipriani C. et al. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 265–269. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.11.00. PMID: 21397167.
13. Mruk A.L., Garlitz K.L., Leung N.R. Levetiracetam in neonatal seizures: a review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20: 76–89. DOI: 10.5863/1551-6776-20.2.76. PMID: 25964725.
14. Yau M.L., Fung E.L., Ng P.C. Response of levetiracetam in neonatal seizures. *World J Clin Pediatr* 2015; 4: 45–49. DOI: 10.5409/wjcp.v4.i3.45. PMID: 26261766.
15. Falsaperla R., Vitaliti G., Mauceri L. et al. Levetiracetam in neonatal seizures as first-line treatment: a prospective study. *J Pediatr Neurosci* 2017; 12: 24–28. DOI: 10.4103/jpn.JPN\_172\_16. PMID: 28553374.
16. Ramantani G., Ikonomidou C., Walter B. et al. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: P. 1–7. DOI: 10.1016/j.ejpn.2010.10.003. PMID: 21094062.
17. Shoemaker M., Rotenberg J. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007; 22: 95–98. DOI: 10.1177/0883073807299973. PMID: 17608315.
18. Patsalos P.N. Pharmacokinetics profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 77–85. DOI: 10.1016/S0163-7258(99)00052-2. PMID: 10722121.
19. Patsalos P.N. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 707–724. DOI: 10.2165/00003088-200443110-00002. PMID: 15301575.
20. Patsalos P.N., Ghattaura S., Ratnaraj N., Sander J.W. In situ metabolism of levetiracetam in blood of patients with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1818–1821. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00819. PMID: 24843434.
21. Patsalos P.N. Levetiracetam: pharmacology and therapeutics in the treatment of epilepsy and other neurological conditions. *Rev Contemp Pharmacother* 2004; 13: 1–168.
22. Allegaert K., Lewi L., Naulaers G., Lagae L. Levetiracetam pharmacokinetics in neonates at birth. *Epilepsia* 2006; 47: 1068–1069. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00576.x. PMID: 16822254.
23. Johannessen S.I., Helde G., Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia* 2005; 46: 775–777. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.54804.x. PMID: 15857447.
24. Ramael S., De Smedt F., Toubanc N. et al. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. *Clin Ther* 2006; 28: 734–44. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.05.004. PMID: 16861095.
25. Pellock J.M., Glauser T.A., Bebin E.M. et al. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. *Epilepsia* 2001; 42: 1574–1579. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.41300.x. PMID: 11879369.
26. Hovinga C.A. Levetiracetam: a novel antiepileptic drug. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1375–1388. DOI: 10.1592/phco.21.17.1375.34432. PMID: 11714211.

27. Patsalos P.N., Berry D.J., Bourgeois B.F. et al. Antiepileptic drugs — best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49: 1239–1276. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x. PMID: 18397299.
28. Patsalos P.N. Anti-epileptic drug interactions. A clinical guide. Guildford, 2005.
29. Hirsch L.J., Arif H., Buchsbaum R. et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia* 2007; 48: 1351–1359. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01043.x. PMID: 17573925.
30. Perucca E., Gidal B.E., Baltès E. Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Res* 2003; 53: 47–56. DOI: 10.1016/S0920-1211(02)00250-4. PMID: 12576167.
31. Perucca E., Gidal B.E., Ledent E., Baltès E. Levetiracetam does not interact with other antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000; 41S: 254.
32. May T.W., Rambeck B., Jurgens U. Serum concentrations of levetiracetam in epileptic patients: the influence of dose and co-medication. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 690–699. DOI: 10.1097/00007691-200312000-00007. PMID: 14639055.
33. Jarvie D., Mahmoud S.H. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in select populations. *J Pharm Pharm Sci* 2018; 21: 149s–176s. DOI: 10.18433/jpps30081. PMID: 30096051.
34. Barrueto F.Jr., Williams K., Howland M.A. et al. A case of levetiracetam (Keppra) poisoning with clinical and toxicokinetic data. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 881–884. DOI: 10.1081/clt-120016959. PMID: 12507057.
35. Chayasisrobhoh S., Chayasisrobhoh W.V., Tsay C.C. Acute levetiracetam overdose presented with mild adverse events. *Acta Neurol* 2010; 19: 292–295. DOI: 10.1081/clt-120016959. PMID: 21210332.
36. Page C.B., Mostafa A., Saiao A. et al. Cardiovascular toxicity with levetiracetam overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54: 152–154. DOI: 10.3109/15563650.2015.1115054. PMID: 26795744.
37. Patsalos P.N., Berry D.J., Bourgeois B.F. et al. Antiepileptic drugs — best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49: 1239–1276. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x. PMID: 18397299.
38. Jacob S., Nair A.B. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs. *Drugs RD* 2016; 16: 303–316. DOI: 10.1007/s40268-016-0148-6. PMID: 27766590.
39. Bondareva I. Individualizing antiepileptic therapy for patients. In: R.W. Jelliffe, M. Neely (eds.) *Individualized Drug Therapy for Patients: Basic Foundations, Relevant Software and Clinical Applications*. Elsevier, 2017: 327–372.
40. Krasowski M.D. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010; 3: 1909–1935. DOI: 10.3390/ph3061909. PMID: 206402233.
41. Leppik I.E., Rarick J.O., Walczak T.S. et al. Effective levetiracetam doses and serum concentrations: Age effects. *Epilepsia* 2002; 43: 240. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.33301.x.11906508.
42. Jacob S., Nair A.B. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs. *Drugs RD* 2016; 16: 303–316. DOI: 10.1007/s40268-016-0148-6. PMID: 27766590.
43. Johannessen S.I., Battino D., Berry D.J. et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 347–363. DOI: 10.1097/00007691-200306000-00016. PMID: 12766564.
44. Chhun S., Jullien V., Rey E. et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam and dosing recommendation in children with epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1150–1157. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01974.x. PMID: 19175400.
45. Reimers A., Berg J.A., Burns M.L. et al. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. *Drug Des Dev Ther* 2018; 12: 271–280. DOI: 10.2147/DDDT.S154388. PMID: 29467570.
46. Stepanova D., Beran R.G. Measurement of levetiracetam drug levels to assist with seizure control and monitoring of drug interactions with other antiepileptic medications (AEMs). *Seizure* 2014; 23: 371–376. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.003. PMID: 24630809.
47. Mathew B.S., Fleming D.H., Thomas M. et al. An initial experience with therapeutic drug monitoring of levetiracetam as reported from a pediatric clinical setting in India. *Neurol India* 2012; 60: 146–149. DOI: 10.4103/0028-3886.96382. PMID: 22626693.
48. Iwasaki T., Toki T., Nonoda Y., Ishii M. The efficacy of levetiracetam for focal seizures and its blood levels in children. *Brain Dev* 2015; 37: 773–779. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.11.008. PMID: 25579248.
49. Mink S., Muroi C., Seule M. et al. Levetiracetam compared to valproic acid: plasma concentration levels, adverse effects and interactions in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113: 644–648. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.05.007. PMID: 21703756.
50. Ng Y.T., Hastriter E.V., Cardenas J.F. et al. Intravenous levetiracetam in children with seizures: a prospective safety study. *J Child Neurol* 2010; 25: 551–555. DOI: 10.1177/0883073809348795. PMID: 20413804.
51. Sheinberg R., Heyman E., Dagan Z. et al. Correlation between efficacy of levetiracetam and serum levels among children with refractory epilepsy. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 624–628. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.012. PMID: 25791893.
52. Radtke R.A. Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia* 2001; 42: 24–27. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.0420s4024.x. PMID: 11564121.
27. Patsalos P.N., Berry D.J., Bourgeois B.F. et al. Antiepileptic drugs — best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49: 1239–1276. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x. PMID: 18397299.
28. Patsalos P.N. Anti-epileptic drug interactions. A clinical guide. Guildford, 2005.
29. Hirsch L.J., Arif H., Buchsbaum R. et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia* 2007; 48: 1351–1359. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01043.x. PMID: 17573925.
30. Perucca E., Gidal B.E., Baltès E. Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Res* 2003; 53: 47–56. DOI: 10.1016/S0920-1211(02)00250-4. PMID: 12576167.
31. Perucca E., Gidal B.E., Ledent E., Baltès E. Levetiracetam does not interact with other antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000; 41S: 254.
32. May T.W., Rambeck B., Jurgens U. Serum concentrations of levetiracetam in epileptic patients: the influence of dose and co-medication. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 690–699. DOI: 10.1097/00007691-200312000-00007. PMID: 14639055.
33. Jarvie D., Mahmoud S.H. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in select populations. *J Pharm Pharm Sci* 2018; 21: 149s–176s. DOI: 10.18433/jpps30081. PMID: 30096051.
34. Barrueto F.Jr., Williams K., Howland M.A. et al. A case of levetiracetam (Keppra) poisoning with clinical and toxicokinetic data. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 881–884. DOI: 10.1081/clt-120016959. PMID: 12507057.
35. Chayasisrobhoh S., Chayasisrobhoh W.V., Tsay C.C. Acute levetiracetam overdose presented with mild adverse events. *Acta Neurol* 2010; 19: 292–295. DOI: 10.1081/clt-120016959. PMID: 21210332.
36. Page C.B., Mostafa A., Saiao A. et al. Cardiovascular toxicity with levetiracetam overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54: 152–154. DOI: 10.3109/15563650.2015.1115054. PMID: 26795744.
37. Patsalos P.N., Berry D.J., Bourgeois B.F. et al. Antiepileptic drugs — best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49: 1239–1276. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x. PMID: 18397299.
38. Jacob S., Nair A.B. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs. *Drugs RD* 2016; 16: 303–316. DOI: 10.1007/s40268-016-0148-6. PMID: 27766590.
39. Bondareva I. Individualizing antiepileptic therapy for patients. In: R.W. Jelliffe, M. Neely (eds.) *Individualized Drug Therapy for Patients: Basic Foundations, Relevant Software and Clinical Applications*. Elsevier, 2017: 327–372.
40. Krasowski M.D. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010; 3: 1909–1935. DOI: 10.3390/ph3061909. PMID: 206402233.
41. Leppik I.E., Rarick J.O., Walczak T.S. et al. Effective levetiracetam doses and serum concentrations: Age effects. *Epilepsia* 2002; 43: 240. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.33301.x.11906508.
42. Jacob S., Nair A.B. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs. *Drugs RD* 2016; 16: 303–316. DOI: 10.1007/s40268-016-0148-6. PMID: 27766590.
43. Johannessen S.I., Battino D., Berry D.J. et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 347–363. DOI: 10.1097/00007691-200306000-00016. PMID: 12766564.
44. Chhun S., Jullien V., Rey E. et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam and dosing recommendation in children with epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1150–1157. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01974.x. PMID: 19175400.
45. Reimers A., Berg J.A., Burns M.L. et al. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. *Drug Des Dev Ther* 2018; 12: 271–280. DOI: 10.2147/DDDT.S154388. PMID: 29467570.
46. Stepanova D., Beran R.G. Measurement of levetiracetam drug levels to assist with seizure control and monitoring of drug interactions with other antiepileptic medications (AEMs). *Seizure* 2014; 23: 371–376. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.003. PMID: 24630809.
47. Mathew B.S., Fleming D.H., Thomas M. et al. An initial experience with therapeutic drug monitoring of levetiracetam as reported from a pediatric clinical setting in India. *Neurol India* 2012; 60: 146–149. DOI: 10.4103/0028-3886.96382. PMID: 22626693.
48. Iwasaki T., Toki T., Nonoda Y., Ishii M. The efficacy of levetiracetam for focal seizures and its blood levels in children. *Brain Dev* 2015; 37: 773–779. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.11.008. PMID: 25579248.
49. Mink S., Muroi C., Seule M. et al. Levetiracetam compared to valproic acid: plasma concentration levels, adverse effects and interactions in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113: 644–648. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.05.007. PMID: 21703756.
50. Ng Y.T., Hastriter E.V., Cardenas J.F. et al. Intravenous levetiracetam in children with seizures: a prospective safety study. *J Child Neurol* 2010; 25: 551–555. DOI: 10.1177/0883073809348795. PMID: 20413804.
51. Sheinberg R., Heyman E., Dagan Z. et al. Correlation between efficacy of levetiracetam and serum levels among children with refractory epilepsy. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 624–628. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.012. PMID: 25791893.
52. Radtke R.A. Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia* 2001; 42: 24–27. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.0420s4024.x. PMID: 11564121.

53. Kearns G.L., Abdel-Rahman S.M., Alander S.W. et al. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157–1167. DOI: 10.1056/NEJMra035092. PMID: 13679531.
54. Allegaert K., Verbesselt R., van den Anker J.N. et al. Developmental pharmacology: since neonates are not just small adults. *Acta Clin Belg* 2008; 63: 16–24. DOI: 10.1179/acb.2008.003. PMID: 18386761.
55. Fanos V., Yurdakök M. Personalized neonatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 4–6. DOI: 10.3109/14767058.2010.513103. PMID: 20822336.
56. Smits A., Kulo A., de Hoon J.N., Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 3119–3146. DOI: 10.2174/1381612811209023119. PMID: 22564304.
57. Spagnoli C., Pisani F. The independent role of neonatal seizures in epilepsy and other long-term neurological outcomes. *Dev Med Child Neurol* 2019 61: 624. DOI: 10.1111/dmcn.14197. PMID: 30762238.
58. Turner M.A. Neonatal drug development. *Early Hum Dev* 2011; 87: 763–768. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.08.014. PMID: 21925812.
59. Van den Anker J.N. Managing drugs safely. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 73–81. DOI: 10.1016/j.siny.2004.09.005. PMID: 15698972.
60. Broussard L. Small size, big risk: preventing neonatal and pediatric medication errors. *Nurs Womens Health* 2010; 14: 405–408. DOI: 10.1111/j.1751-486X.2010.01580.x. PMID: 20955530.
61. Lins R.L., Otoul C., De Smedt F. et al. Comparison of plasma and saliva concentrations of levetiracetam following administration orally as a tablet and as a solution in healthy adult volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 47–54. DOI: 10.5414/cpp45047. PMID: 17256450.
62. Grim S.A., Ryan M., Miles M.V. et al. Correlation of levetiracetam concentrations between serum and plasma. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 61–66. DOI: 10.1097/00007691-200302000-00009. PMID: 12548146.
63. Patsalos P.N., Berry D.J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 4–29. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31827c11e7. PMID: 23288091.
64. Weinstock A., Ruiz M., Gerard D. et al. Prospective open-label, single-arm, multicenter, safety, tolerability, and pharmacokinetic studies of intravenous levetiracetam in children with epilepsy. *J Child Neurol* 2013; 28: 1423–1429. DOI: 10.1177/0883073813480241. PMID: 23533164.
65. Mian P., Flint R.B., Tibboel D. et al. Therapeutic drug monitoring in neonates: what makes them unique? *Curr Pharm Des* 2017; 23: 5790–5800. DOI: 10.2174/1381612823666170926143820. PMID: 28950825.
66. Allegaert K., Rayyan M., Vanhaesebrouck S. et al. Developmental pharmacokinetics in neonates. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008; 1: 415–428. DOI: 10.1586/17512433.1.3.415. PMID: 24422695.
67. Discussion paper on the impact of renal immaturity when investigating medicinal products intended for paediatric use, EMA, December 2004. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/discussion-paper-impact-renal-immaturity-when-investigating-medicinal-products-intended-paediatric\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/discussion-paper-impact-renal-immaturity-when-investigating-medicinal-products-intended-paediatric_en.pdf)
68. Hoseini R., Otukesh H., Rahimzadeh N., Hosseini S. Glomerular function in neonates. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6: 166–172. PMID: 22555478.
69. Beal S.L., Sheiner L.B. NONMEM Users Guide. Part I. Users Basic Guide. San Francisco, 1989.
70. Jelliffe R.W., Schumitzky A., Van Guilder M., Jiang F. User Manual for Version 10.7 of USC\*PACK Collection of PC Programs. Los Angeles, 1996.
71. Allegaert K., van de Velde M., van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth* 2014; 24: 30–38. DOI: 10.1111/pan.12176. PMID: 23617305.
72. Smits A., De Cock R.F., Allegaert K. et al. Prospective evaluation of a model-based dosing regimen for amikacin in preterm and term neonates in clinical practice. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 6344–6351. DOI: 10.1128/AAC.01157-15. PMID: 26248375.
73. Young T.E. Therapeutic drug monitoring — the appropriate use of drug level measurement in the care of the neonate. *Clin Perinatol* 2012; 39: 25–31. DOI: 10.1016/j.clp.2011.12.009. PMID: 22341534.
74. Pauwels S., Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. *Arch Dis Child* 2016; 101: 377–381. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305309. PMID: 26803050.
75. Merhar S.L., Schibler K.R., Sherwin C.M. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Pediatr* 2011; 159: 152–154. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.03.057. PMID: 21592494.
76. Sharpe C.M., Capparelli E.V., Mower A. et al. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatr Res* 2012; 72: 43–49. DOI: 10.1038/pr.2012.51. PMID: 22495532.
77. Lima-Rogel V., López-López E.J., Medellín-Garibay S.E. et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Clin Pharm Ther* 2017; 1–8. DOI: 10.1111/jcpt.12658. PMID: 29265480.
78. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571–590. PMID: 3588043.
79. De Cock R.F., Piana C., Krekels E.H. et al. The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(Suppl 1): 5–16. DOI: 10.1007/s00228-009-0782-9. PMID: 20340012.
53. Kearns G.L., Abdel-Rahman S.M., Alander S.W. et al. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157–1167. DOI: 10.1056/NEJMra035092. PMID: 13679531.
54. Allegaert K., Verbesselt R., van den Anker J.N. et al. Developmental pharmacology: since neonates are not just small adults. *Acta Clin Belg* 2008; 63: 16–24. DOI: 10.1179/acb.2008.003. PMID: 18386761.
55. Fanos V., Yurdakök M. Personalized neonatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 4–6. DOI: 10.3109/14767058.2010.513103. PMID: 20822336.
56. Smits A., Kulo A., de Hoon J.N., Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 3119–3146. DOI: 10.2174/1381612811209023119. PMID: 22564304.
57. Spagnoli C., Pisani F. The independent role of neonatal seizures in epilepsy and other long-term neurological outcomes. *Dev Med Child Neurol* 2019 61: 624. DOI: 10.1111/dmcn.14197. PMID: 30762238.
58. Turner M.A. Neonatal drug development. *Early Hum Dev* 2011; 87: 763–768. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.08.014. PMID: 21925812.
59. Van den Anker J.N. Managing drugs safely. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 73–81. DOI: 10.1016/j.siny.2004.09.005. PMID: 15698972.
60. Broussard L. Small size, big risk: preventing neonatal and pediatric medication errors. *Nurs Womens Health* 2010; 14: 405–408. DOI: 10.1111/j.1751-486X.2010.01580.x. PMID: 20955530.
61. Lins R.L., Otoul C., De Smedt F. et al. Comparison of plasma and saliva concentrations of levetiracetam following administration orally as a tablet and as a solution in healthy adult volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 47–54. DOI: 10.5414/cpp45047. PMID: 17256450.
62. Grim S.A., Ryan M., Miles M.V. et al. Correlation of levetiracetam concentrations between serum and plasma. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 61–66. DOI: 10.1097/00007691-200302000-00009. PMID: 12548146.
63. Patsalos P.N., Berry D.J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 4–29. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31827c11e7. PMID: 23288091.
64. Weinstock A., Ruiz M., Gerard D. et al. Prospective open-label, single-arm, multicenter, safety, tolerability, and pharmacokinetic studies of intravenous levetiracetam in children with epilepsy. *J Child Neurol* 2013; 28: 1423–1429. DOI: 10.1177/0883073813480241. PMID: 23533164.
65. Mian P., Flint R.B., Tibboel D. et al. Therapeutic drug monitoring in neonates: what makes them unique? *Curr Pharm Des* 2017; 23: 5790–5800. DOI: 10.2174/1381612823666170926143820. PMID: 28950825.
66. Allegaert K., Rayyan M., Vanhaesebrouck S. et al. Developmental pharmacokinetics in neonates. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008; 1: 415–428. DOI: 10.1586/17512433.1.3.415. PMID: 24422695.
67. Discussion paper on the impact of renal immaturity when investigating medicinal products intended for paediatric use, EMA, December 2004. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/discussion-paper-impact-renal-immaturity-when-investigating-medicinal-products-intended-paediatric\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/discussion-paper-impact-renal-immaturity-when-investigating-medicinal-products-intended-paediatric_en.pdf)
68. Hoseini R., Otukesh H., Rahimzadeh N., Hosseini S. Glomerular function in neonates. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6: 166–172. PMID: 22555478.
69. Beal S.L., Sheiner L.B. NONMEM Users Guide. Part I. Users Basic Guide. San Francisco, 1989.
70. Jelliffe R.W., Schumitzky A., Van Guilder M., Jiang F. User Manual for Version 10.7 of USC\*PACK Collection of PC Programs. Los Angeles, 1996.
71. Allegaert K., van de Velde M., van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth* 2014; 24: 30–38. DOI: 10.1111/pan.12176. PMID: 23617305.
72. Smits A., De Cock R.F., Allegaert K. et al. Prospective evaluation of a model-based dosing regimen for amikacin in preterm and term neonates in clinical practice. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 6344–6351. DOI: 10.1128/AAC.01157-15. PMID: 26248375.
73. Young T.E. Therapeutic drug monitoring — the appropriate use of drug level measurement in the care of the neonate. *Clin Perinatol* 2012; 39: 25–31. DOI: 10.1016/j.clp.2011.12.009. PMID: 22341534.
74. Pauwels S., Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. *Arch Dis Child* 2016; 101: 377–381. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305309. PMID: 26803050.
75. Merhar S.L., Schibler K.R., Sherwin C.M. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Pediatr* 2011; 159: 152–154. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.03.057. PMID: 21592494.
76. Sharpe C.M., Capparelli E.V., Mower A. et al. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatr Res* 2012; 72: 43–49. DOI: 10.1038/pr.2012.51. PMID: 22495532.
77. Lima-Rogel V., López-López E.J., Medellín-Garibay S.E. et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Clin Pharm Ther* 2017; 1–8. DOI: 10.1111/jcpt.12658. PMID: 29265480.
78. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571–590. PMID: 3588043.
79. De Cock R.F., Piana C., Krekels E.H. et al. The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(Suppl 1): 5–16. DOI: 10.1007/s00228-009-0782-9. PMID: 20340012.

80. Smits A., Kulo A., de Hoon J.N., Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 3119–3146. DOI: 10.2174/1381612811209023119. PMID: 22564304.
81. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М., 2003.
82. Pons G., Tréluyer J.M., Dimet J. et al. Potential benefit of Bayesian forecasting for therapeutic drug monitoring in neonates. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 9–14. DOI: 10.1097/00007691-200202000-00002. PMID: 11805715.
83. Eliasson E., Lindh J.D., Malmstrom R.E. et al. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69 Suppl 1: 25–32. DOI: 10.1007/s00228-013-1504-x. PMID: 23640185.
84. Jelliffe R.W., Neely M. (eds.) Individualized Drug Therapy for Patients: Basic Foundations, Relevant Software and Clinical Applications. Elsevier, 2017.

Поступила 12.03.2019  
Принята в печать 11.10.2019

80. Smits A., Kulo A., de Hoon J.N., Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 3119–3146. DOI: 10.2174/1381612811209023119. PMID: 22564304.
81. Sergienko V.I., Jelliffe R., Bondareva I.B. [Applied pharmacokinetics: guidelines and clinical application]. Moscow, 2003. (In Russ.)
82. Pons G., Tréluyer J.M., Dimet J. et al. Potential benefit of Bayesian forecasting for therapeutic drug monitoring in neonates. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 9–14. DOI: 10.1097/00007691-200202000-00002. PMID: 11805715.
83. Eliasson E., Lindh J.D., Malmstrom R.E. et al. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69 Suppl 1: 25–32. DOI: 10.1007/s00228-013-1504-x. PMID: 23640185.
84. Jelliffe R.W., Neely M. (eds.) Individualized Drug Therapy for Patients: Basic Foundations, Relevant Software and Clinical Applications. Elsevier, 2017.

Received 12.03.2019  
Accepted 11.10.2019

**Информация об авторах:** Бондарева Ирина Борисовна — д.б.н., проф. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия;

Ивжиц Марина Александровна — врач-клинический фармаколог, зав. отд. клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ г. Москвы», ассистент каф. клинической и общей фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия;

Зырянов Сергей Кенсаринович — д.м.н., проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН»; зам. главного врача по терапии, ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ г. Москвы», Москва, Россия;

Ченкуров Михаил Станиславович — асп. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия.

**Information about the authors:** Irina B. Bondareva, D. Sci. (Biol.), Prof. of the Department of general and clinical pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

Marina A. Ivzhits, clinical pharmacologist, Head, Department of clinical pharmacology, City Clinical Hospital No. 24; assistant, Department of general and clinical pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

Sergey K. Zyryanov, D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of general and clinical pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy chief doctor of therapy, City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia;

Mikhail S. Chenkurov, postgraduate student, Department of general and clinical pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia.

# Новые МРТ-методики в диагностике болезни Паркинсона: оценка нигральной дегенерации

С.Н. Иллариошкин, Р.Н. Коновалов, Е.Ю. Федотова, А.Н. Москаленко

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*Болезнь Паркинсона (БП) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, основным патоморфологическим субстратом которого является потеря дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции среднего мозга. Несмотря на значительный прогресс в изучении данного заболевания, его ранняя диагностика представляет собой непростую клиническую проблему. В настоящее время большое количество исследований посвящено поиску и внедрению информативных маркеров для ранней верификации диагноза. Одним из наиболее перспективных направлений диагностики БП является изучение специфических паттернов изменения черной субстанции, выявляемых при визуализации нигросом (специфических кластеров дофаминергических нейронов) и нейромеланина с помощью высокопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ).*

*В статье рассмотрены современные представления о структурно-функциональной организации черной субстанции и новые информативные МРТ-маркеры нейродегенерации при БП: потеря дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности (исчезновение нигросомы-1) и уменьшение интенсивности/площади магнитно-резонансного сигнала от черной субстанции при визуализации нейромеланина. Приводится собственный опыт использования указанных технологий с целью диагностики БП, полученный при анализе изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости, и изображений в режиме нейромеланин-чувствительной МРТ.*

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, диагностика, нейровизуализация, МРТ, черная субстанция, нигросома, нейромеланин.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: ekfedotova@gmail.com. Федотова Е.Ю.

**Для цитирования:** Иллариошкин С.Н., Коновалов Р.Н., Федотова Е.Ю., Москаленко А.Н. Новые МРТ-методики в диагностике болезни Паркинсона: оценка нигральной дегенерации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 77–84.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.10

## New MRI diagnostic methods in Parkinson's disease: evaluating nigral degeneration

Sergey N. Illarioshkin, Rodion N. Konovalov, Ekaterina Yu. Fedotova, Anna N. Moskalenko

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder with a characteristic pathological hallmark of loss of the dopaminergic neurons in the compact part of the substantia nigra in the midbrain. Despite the significant progress made in learning about this disease, early diagnosis continues to be a complex clinical issue. Currently, many studies are focused on finding and implementing meaningful markers which are valid for the early PD diagnosis. One of the most promising areas in that field is investigation of specific changes in the substantia nigra, found when examining the nigrosomes (specific clusters of the dopaminergic neurons) and neuromelanin, using high-field magnetic resonance imaging (MRI).*

*This article presents the current understanding of the structural and functional organization of the substantia nigra, and examines in detail the new informative MRI-markers of neurodegeneration in PD: the loss of dorsolateral nigral hyperintensity (disappearance of the nigrosome-1) and a reduction in the intensity/area of the magnetic resonance signal from the substantia nigra when imaging the neuromelanin. We present our own experience of using the abovementioned technologies to diagnose PD, by analysing susceptibility-weighted images and images taken in neuromelanin-sensitive MRI mode.*

**Keywords:** Parkinson's disease, diagnosis, neuroimaging, MRI, substantia nigra, nigrosome, neuromelanin.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: ekfedotova@gmail.com. Fedotova E.Yu.

**For citation:** Illarioshkin S.N., Konovalov R.N., Fedotova E.Yu., Moskalenko A.N. [New MRI diagnostic methods in Parkinson's disease: evaluating nigral degeneration]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 77–84. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.10

## Ранняя диагностика и проблема нейровизуализационных биомаркеров болезни Паркинсона

Диагностика болезни Паркинсона (БП) остается сложной проблемой современной неврологии. Распространенность заболевания весьма высока и составляет в среднем от 120 до 150 случаев на 100 000 населения [1]. Тем не менее, несмотря на хорошее знание врачами данной патологии, в ранней стадии БП частота диагностических ошибок даже в условиях профильных специализированных центров двигательных расстройств достигает 10–30% [2, 3]. Это диктует необходимость разработки и внедрения в практику новых информативных биомаркеров БП. «Идеальный» биомаркер должен способствовать идентификации нейродегенеративного процесса в самой начальной клинической стадии и даже в его латентной фазе, длительность которой при БП может составлять до 20 лет [4, 5], поскольку максимально ранняя постановка диагноза является ключевым условием успешности нейропротекторных стратегий.

На сегодняшний день диагностика БП основывается на клинических критериях, включающих как моторные, так и немоторные симптомы [6]. Основные моторные проявления БП (гипокинезия, мышечная ригидность, тремор покоя) связаны с прогрессирующей утратой дофаминпродуцирующих нейронов компактной части черной субстанции (ЧС) среднего мозга [7]. Поэтому значительный интерес для неврологов представляют биомаркеры, оценивающие состояние ЧС и nigrostriatного пути. «Золотым стандартом» считается выявление функциональной недостаточности дофаминергической nigrostriatной системы по данным радиоизотопной визуализации с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [8, 9]. Показан высокий потенциал ПЭТ/ОФЭКТ в ранней диагностике БП и дифференциальной диагностике с клинически сходными синдромами (дистонией, атипичным и лекарственным паркинсонизмом, эссенциальным тремором), а также в мониторинге патологического процесса и оценке результатов различных терапевтических вмешательств [8, 10, 11]. Несмотря на указанные возможности, значительная стоимость ПЭТ/ОФЭКТ с дофаминергическими лигандами, их малая доступность и необходимость введения в организм радиоизотопов существенно осложняют использование данных технологий на практике.

Еще один перспективный биомаркер БП — гиперэхогенность ЧС, визуализируемая при проведении транскраниальной сонографии и связанная с повышенным уровнем нигрального железа. Наличие гиперэхогенного сигнала в области ЧС обладает при БП почти 90% специфичностью и столь же высокой чувствительностью, поэтому ультразвуковое транскраниальное исследование включено сегодня в ведущие экспертные рекомендации по диагностике БП [2, 12–14]. Однако данная методика также сопряжена с рядом недостатков, таких как отсутствие ультразвукового окна примерно у 8% пациентов, наличие разнообразных артефактов, высокая зависимость получаемых результатов от технических характеристик прибора, квалификации врача, проводящего сканирование, и др. [15].

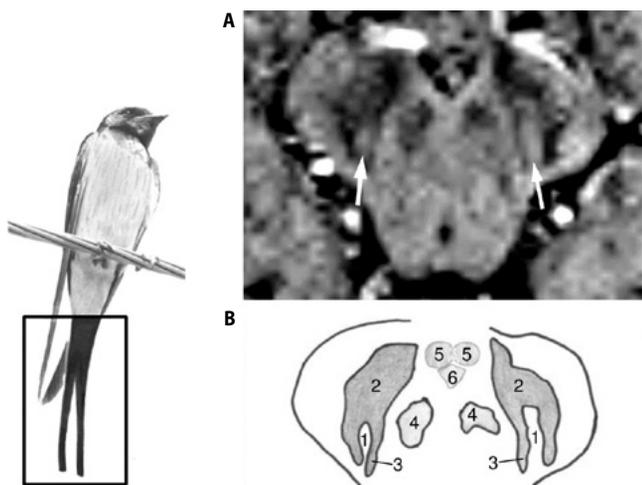
Таким образом, радиоизотопные и ультразвуковые методы нейровизуализации заняли прочное место в алгоритмах обследования пациентов с двигательными расстройствами, но они характеризуются большим числом объективных ограничений. В этой связи МРТ-технологии имеют оче-

видные преимущества. И если до последнего времени для БП не существовало специфических МРТ-паттернов изменения ЧС и данный метод применялся в основном для исключения возможных причин вторичного паркинсонизма (нормотензивная гидроцефалия, объемные образования, нейродегенерации с накоплением железа и т.д.), то ситуация стала быстро меняться по мере распространения высокопольных МР-томографов и совершенствования постпроцессинговой обработки изображений [16]. Помимо ряда исследовательских технологий, направленных на мультимодальное картирование и изучение структурно-функциональных перестроек головного мозга при БП [17, 18], были предложены новые высокоинформативные МРТ-маркеры для оценки состояния ЧС. Наиболее перспективными при БП представляются два из них — визуализация нигросом и визуализация нейромеланина в ЧС.

### Визуализация нигросом

Структура компактной части ЧС имеет неоднородный характер, напоминающий в определенном смысле «пористую» структуру сыра. Дофаминергические нейроны в компактной части ЧС расположены не диффузно, а организованы в особые клеточные кластеры — нигросомы. Нигросома представляет собой небольшое скопление дофаминергических нейронов размером до нескольких миллиметров; каждый такой дофаминовый клеточный кластер в норме характеризуется пониженным уровнем железа по сравнению с окружающими отделами ЧС и негативно окрашивается на кальциевый белок кальбиндин [19]. При развитии БП имеет место определенная стадийность вовлечения нигросом в нейродегенеративный процесс [20, 21]. Наибольшая из 5 описанных нигросом обозначается как нигросома-1. Она располагается в дорсолатеральной части ЧС (рис. 1) [22]. Результаты патологоанатомических исследований показывают, что в нигросоме-1 наблюдаются самые выраженные изменения при БП: даже в начальной стадии заболевания гибель дофаминергических нейронов в ней составляет до 98% [23]. В связи с этим именно нигросома-1 является основным объектом МРТ-исследования у пациентов с БП.

Визуализация нигросомы-1 обычно проводится с использованием стандартных режимов T2\*/SWI [24, 25]. Такой подход очень удобен, поскольку методика не требует постпроцессинговой обработки и позволяет оценивать изменения ЧС при визуальном изучении МРТ-изображений. Визуализация, взвешенная по магнитной восприимчивости (SWI), представляет собой МР-последовательность, учитывающую различия магнитной восприимчивости тканей. Это трехмерная последовательность градиентного эха с высоким пространственным разрешением и с полной компенсацией потока и времени, которая содержит как амплитудные данные, так и фазовую информацию. Накопления кальция и железосодержащих субстратов в тканях способны влиять на МР-сигнал в режиме SWI благодаря их большому магнитному моменту. Указанные парамагнитные вещества усиливают локальное магнитное поле и, следовательно, создают положительный фазовый сдвиг по сравнению с окружающими тканями. Прямая корреляция между концентрацией железа в мозге и фазовыми сдвигами на SWI отражается повышением контрастности тканей, содержащих данные вещества. По сравнению с T2-взвешенной последовательностью SWI обладает большей магнитной чувствительностью, использует более тонкие срезы и непрерывное сканирование, что позволяет визуализировать компактную и ретикулярную части ЧС так же



**Рис. 1. Нормальная МРТ-анатомия среднего мозга и ЧС в режиме SWI («симптом хвоста ласточки»).**

А — МРТ-срез на уровне среднего мозга (нигросома-1 указана стрелками); В — схема структур, показанных на МРТ-срезе. 1 — нигросома-1 («выемка» хвоста ласточки); 2 — черная субстанция; 3 — медиальная петля; 4 — красное ядро; 5 — сосцевидные тела; 6 — межножковая ямка

**Fig. 1. Normal MRI anatomy of the midbrain and substantia nigra in SWI mode (swallow tail sign).**

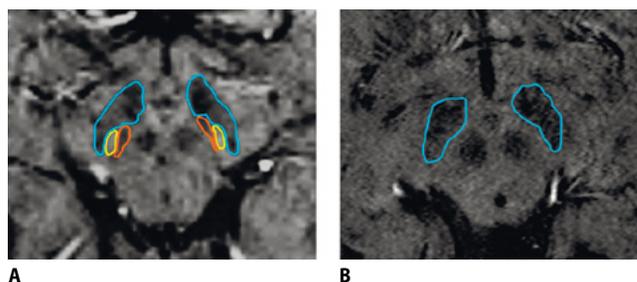
А — MRI slice at the level of the midbrain (nigrosome-1 is indicated with arrows); В — a diagram of the structures shown on the MRI slice. 1 — nigrosome-1 (the 'cut out' in the swallow tail); 2 — substantia nigra; 3 — medial lemniscus; 4 — red nucleus; 5 — mammillary bodies; 6 — interpeduncular fossa

ясно, как форму и структуру красного ядра. Таким образом может быть достигнута большая точность в измерении данных [26].

Для достоверной визуализации нигросомы-1 рекомендуется проведение исследования на ультравысокопольных МР-томографах (3 или 7 Т) с использованием 32-канальной головной катушки. Протокол должен включать SWI-последовательность со следующими параметрами: TR=27 мс, TE=15 мс, FoV=172×230 мм<sup>2</sup>. Сбор данных в режиме 3D позволяет реконструировать изображения в косо-коронарной проекции, наклон которой перпендикулярен продольной оси среднего мозга [27].

На нормальных SWI-изображениях нигросома-1 представляет собой гиперинтенсивный кластер в форме «запятой», окруженный по краям сходящимися вверх гипоинтенсивными структурами: продольной антеро-медиальной и овальной постеролатеральной (рис. 1; 2, А). Данный МРТ-признак получил название «симптом хвоста ласточки» [20, 28, 29]. При нормальном старении, несмотря на определенные возрастные изменения ЧС (например, относительное повышение уровня железа), визуализация нигросомы-1 не ухудшается [29]. При использовании высокоразрешающей МРТ с величиной магнитной индукции 7 Т можно в норме визуализировать и остальные 4 нигросомы (более мелкие), хотя и с несколько меньшей воспроизводимостью [21].

У пациентов с БП нигросома-1 и «симптом хвоста ласточки» не выявляются, т.е. гиперинтенсивный сигнал в соответствующей области компактной части ЧС отсутствует (рис. 2, В; рис. 3). Предполагается, что отсутствие визуализации нигросомы-1 при БП может быть связано не только с утратой дофаминергических нейронов, но и с параллельно



**Рис. 2. МРТ-изображение среднего мозга в режиме SWI.**

А — здоровый доброволец, схема контуров «хвоста ласточки»: синим цветом обозначены границы ЧС, красным — медиальная петля, желтым — нигросома-1.

В — пациент с БП: синим цветом обозначены границы ЧС, нигросома-1 с обеих сторон не визуализируется.

**Fig. 2. MRI image of the midbrain in SWI mode.**

А — healthy volunteer, outline of the swallow tail: substantia nigra is outlined in blue, medial lemniscus is outlined in red and nigrosome-1 is outlined in yellow.

В — patient with PD: substantia nigra is outlined in blue, nigrosome-1 cannot be seen on either side.

протекающим процессом значительного накопления железа [28, 30]. При тонком анализе наиболее ранних стадий БП на ультравысокопольном томографе с величиной индукции 7 Т показана обратная корреляция нарастающей потери сигнала в области нигросомы-1 с суммой баллов по Универсальной рейтинговой шкале оценки БП (UPDRS) [21].

По данным ряда проведенных исследований, чувствительность данной методики в дифференцировании БП от нормы и недегенеративного паркинсонизма приближается к 100%, а ее специфичность в этих случаях составляет 87–100% [24, 31–35]. Недавний метаанализ для исследований, проведенных на томографах с величиной магнитной индукции 3 Т, показал, что в диагностике БП по отношению к норме чувствительность и специфичность такого признака, как потеря дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности, составляют 94,6% и 94,4% соответственно [36]. Очевидно, что на томографах 7 Т эти величины могут быть еще более высокими. Показана определенная корреляция между утратой дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности и снижением нигростриатной функции по данным ОФЭКТ-сканирования с лигандом — переносчиком дофамина [37].

Таким образом, новая методика МРТ-визуализации нигросомы-1 практически безошибочно позволяет дифференцировать БП от нормы даже в дебюте заболевания. Однако некоторые случаи атипичного паркинсонизма (прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемная атрофия, кортикобазальный синдром), характеризующиеся комбинацией стриатной и нигральной дегенерации, могут иметь сходную с БП картину исчезновения нигросомы [20, 34, 35, 38]. Поэтому дифференциально-диагностическая ценность методики при сопоставлении различных вариантов паркинсонизма нейродегенеративной природы нуждается в уточнении. В последних работах показан хороший потенциал определения нигросомы-1 в дифференцировании БП и эссенциального тремора [23].

Другие нигросомы в силу сложностей их визуализации в диагностических целях обычно не оцениваются даже на ультравысокопольных томографах с величиной магнитной индукции 7 Т [21].

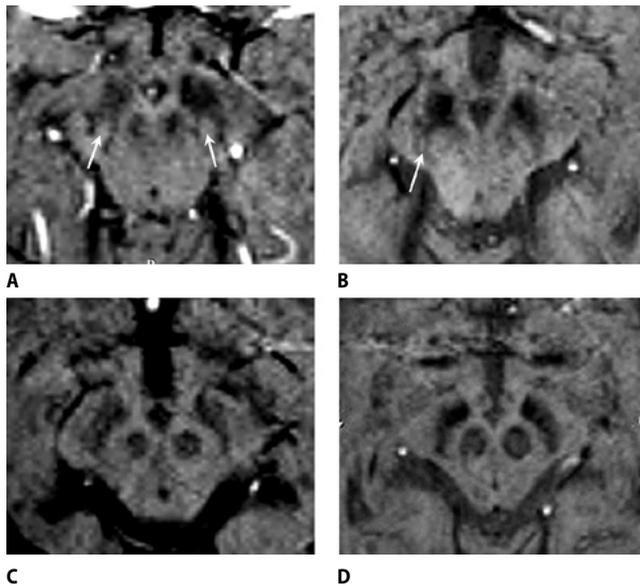


Рис. 3. МРТ-визуализация ЧС в режиме SWI у различных пациентов с БП.

А — контроль (здоровый доброволец, стрелками указаны нигросомы-1 с двух сторон); В — пациент с БП и правосторонним гемипаркинсонизмом, у которого утрата нигросомы-1 слева наблюдается контралатерально двигательным симптомам, тогда как в правой ножке мозга контралатерально неповрежденным конечностям нигросома-1 сохранна (стрелка); С, D — пациенты с БП (нигросомы не визуализируются с обеих сторон).

Fig. 3. MRI view of substantia nigra in SWI mode in various patients with PD. A — control (healthy volunteer, nigrosomes-1 are indicated by arrows on both sides); B — a patient with PD and right-sided hemiparkinsonism, in whom a loss of nigrosome-1 on the left is accompanied by contralateral motor symptoms, while the right cerebral peduncle contains a preserved nigrosome-1 (arrow) with preserved contralateral motor function; C, D — patients with PD (nigrosomes cannot be seen on either side).

Для улучшения визуализации нигросомы-1 и других неомогенных церебральных структур, содержащих железо, предложена современная программная модификация методики — количественное картирование магнитной восприимчивости, или Quantitative Susceptibility Mapping (QSM). Применение программы QSM позволяет удалять эффект магнитной восприимчивости окружающих структур и тем самым обеспечивать лучшую количественную оценку локальной (в зоне интереса) магнитной восприимчивости и содержания железа [34, 39].

Нами с использованием методики визуализации нигросомы-1 в режиме SWI на томографе с величиной магнитной индукции 3 Т («MAGNETOM Verio», «Siemens») обследованы 25 пациентов с БП (стадии I–III по Хен–Яру) в возрасте 56–74 лет. Диагноз был установлен на основании обновленных критериев Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (MDS) [40]. В качестве групп контроля и сравнения обследованы 84 человека сопоставимого возраста, в том числе 45 неврологически здоровых лиц и 39 пациентов с другими («непаркинсоническими») заболеваниями центральной нервной системы. В контрольной группе и в группе сравнения у всех обследованных лиц, независимо от возраста, была четко визуализирована нигросома-1 с двух сторон (рис. 3, А). Напротив, в 24 из 25 случаев БП было выявлено исчезновение нигросомы-1 (рис. 3, В–D), т.е. отсутствие зоны понижения сигнала в режиме SWI в области компактной части ЧС, соответствующей нигросоме-1. При этом у 23 пациентов

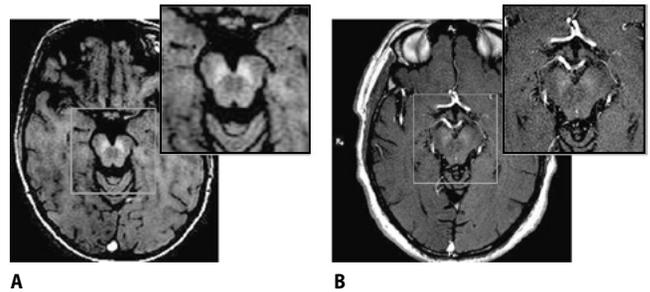


Рис. 4. Нейромеланин-чувствительная МРТ в норме (А) и при БП (В). Оба исследования выполнены с использованием T1 TSE-последовательности с эффектом переноса намагниченности. У пациента с БП (В) наблюдается снижение интенсивности сигнала в области ЧС на 25% по сравнению с добровольцем из контрольной группы (А).

Fig. 4. Neuromelanin-sensitive MRI in healthy individuals (A) and in patients with PD (B).

Both studies were performed using T1 TSE sequences with the magnetization transfer effect. The patient with PD (B) has a 25% reduction in signal intensity in the substantia nigra compared with the volunteers in the control group (A).

с БП исчезновение нигросомы было двусторонним (рис. 4, С–D), а в одном случае оно наблюдалось лишь с одной стороны (рис. 4, В). Последнее наблюдение представляет собой большую редкость: у женщины 63 лет на протяжении года постепенно нарастал правосторонний синдром гемипаркинсонизма с гипокинезией, тремором покоя и мышечной ригидностью, чувствительный к леводопе (диагноз: БП, стадия I по Хен–Яру), тогда как исчезновение нигросомы-1 наблюдалось контралатерально — в левой ножке мозга, а справа нигросома-1 оставалась сохранной. Можно предположить, что исчезновение дорсолатеральной нигральной гиперинтенсивности при БП коррелирует не только с тяжестью клинических проявлений (см. выше), но и с топикой неврологического синдрома.

В нашей выборке у одного пациента с диагнозом БП (женщина 71 года) и нигросомами, визуализируемыми с обеих сторон, заболевание носило особый характер: асимметричный паркинсонический синдром с выраженным тремором покоя, постурально-кинестическим тремором, тремором головы и минимальной гипокинезией/ригидностью развился спустя 20 лет после манифестации эссенциального тремора. По-видимому, сохранение нигросомы у этой больной не случайна: как показано нами и другими авторами [41, 42], случаи трансформации эссенциального тремора в БП могут представлять собой особую форму первичного паркинсонизма, существенно отличающуюся по патофизиологии от классических форм БП.

В 2 случаях у пациентов в дебюте заболевания сохранность нигросомы-1 на МРТ позволила нам отвергнуть диагноз БП (что соответствовало клиническим предположениям) и диагностировать эссенциальный тремор, назначив при этом соответствующее лечение с положительным эффектом. Напротив, у одного наблюдавшегося пациента отсутствие нигросомы-1 с двух сторон стало дополнительным подтверждением диагноза БП, что позволило вместе с нейрохирургом обосновать показания для имплантации электродов в субталамические ядра и проведения глубинной стимуляции мозга.

Интересно, что у большинства обследованных нами пациентов исчезновение нигросомы-1 на МРТ коррелировало

с наличием гиперэхогенности ЧС при транскраниальной сонографии. Это подтверждает, что отсутствие нигросомы-1 в режиме SWI может служить новым надежным радиологическим маркером БП.

### Визуализация нейромеланина в ЧС (нейромеланин-чувствительная МРТ)

Нейромеланин (НМ) представляет собой сложный темный пигмент, содержащийся в нескольких типах нейронов и сконцентрированный в большей степени в дофаминергических нейронах компактной части ЧС и в норадренергических нейронах голубого пятна. Внутри клеток НМ накапливается в цитоплазматических органеллах, окруженных двойной мембраной. Нейромеланиновый пигмент состоит из различных компонентов: меланина, белков, липидов и ионов металлов, в основном железа. НМ связывает железо с двух разных сайтов — с высокой и низкой аффинностью. Большая часть железа связана с сайтами с высокой аффинностью, но в условиях избытка железа эти сайты оказываются перенасыщенными, и ионы связываются с сайтами с низким сродством, стимулируя окислительно-восстановительные реакции и вызывая токсический эффект [43]. С возрастом происходит нормальное накопление этого пигмента в ЧС, но у пациентов с БП в результате избирательной потери нигральных нейронов, содержащих НМ, наблюдается истощение его запасов [44].

НМ-чувствительная МРТ (НМ-МРТ) — относительно новый диагностический метод, основанный обычно на T1-взвешенной TSE импульсной последовательности с переносом намагниченности, обеспечивающей видимый контраст между компактной частью ЧС/голубым пятном и окружающими тканями [44]. Высокая контрастность объясняется парамагнитными свойствами НМ, а также высоким содержанием железа в форме ферритина в ЧС, что вызывает эффект T1-укорочения. Парамагнитные вещества уменьшают время релаксации как свободных протонов, так и протонов, связанных с макромолекулами, что ведет к уменьшению эффекта переноса намагниченности в субстанциях, содержащих парамагнитные ионы.

Контрастность от переноса намагниченности является результатом взаимодействия между протонами воды и протонами, связанными с макромолекулами. Эффект переноса намагниченности принято характеризовать отношением переноса намагниченности, а в последнее время чаще используется показатель количественного переноса намагниченности (quantitative magnetization transfer, QMT). QMT позволяет получать изображения с несколькими радиочастотными смещениями для создания спектра переноса намагниченности. В итоге получается модель, способная оценивать показатели отношения размера макромолекулы к ее свободному пулу, уровень изменения переноса намагниченности, продольное и поперечное время релаксации для каждой совокупности макромолекул [44–46].

На низких частотах смещения радиочастотный импульс будет частично насыщать свободный пул макромолекул за счет так называемого прямого насыщения и ослаблять наблюдаемый сигнал. Таким образом, выявляемое ослабление сигнала является комбинацией эффектов переноса намагниченности и прямого насыщения. Железо также влияет на спектр переноса намагниченности. Несмотря на то что основным железосодержащим белком в ЧС является ферритин, обладающий низким парамагнетизмом, главным

депо железа в пигментированных нейронах ЧС являются комплексы НМ–железо, которые обладают сильными парамагнитными свойствами [47].

Структуры, содержащие НМ, могут быть идентифицированы на НМ-чувствительных изображениях как области гиперинтенсивности. Компактная часть ЧС на снимках НМ-МРТ в норме выглядит как зона с повышенной интенсивностью сигнала по сравнению с ретикулярной частью, в которой содержится меньше дофаминергических нейронов и выше содержание железа, однако это железо — не в составе комплексов с НМ. Остальные железосодержащие структуры, такие как скорлупа, бледный шар или хвостатое ядро, содержат меньшее количество НМ и не показывают усиление сигнальных характеристик. Прямое сравнение между посмертными снимками НМ-МРТ и нейропатологическими данными показало зависимость интенсивности сигнала при НМ-МРТ от количества НМ-содержащих нейронов, что доказывает связь между усилением сигнала на НМ-МРТ и наличием пигмента НМ в клетке [48].

При БП высвобождение НМ из клеток происходит вследствие фагоцитирования погибших нейронов активированной микроглией, которая также выделяет медиаторы воспаления и провоцирует адаптивный аутоиммунный ответ, запускающий порочный круг нейродегенерации и нейровоспаления. Несмотря на значительное содержание в ткани железа, оно не входит в комплекс с НМ, что обуславливает относительное снижение сигнала на T1 TSE-взвешенной последовательности с переносом намагниченности по сравнению со здоровыми субъектами. В итоге при БП уменьшается характерная для нормы сигнальная гиперинтенсивность ЧС [46, 48, 49]. С помощью соответствующих программ можно оценить площадь (объем) определяемой области сигнала и, следовательно, судить о характере и степени пространственной дезинтеграции компактной части ЧС и других изучаемых структур.

Для МРТ-оценки оценки НМ исследование рекомендуется проводить на ультравысокопольных томографах 3 или 7 Т с использованием T1 TSE-взвешенной последовательности с переносом намагниченности; параметры: TR=600 мс, TE=10 мс, толщина среза до 2,5 мм с шагом между срезами 1 мм, размер матрицы 512×320, FOV=220 мм (размер пикселей 0,43×0,69 мм). Разметка аксиальных срезов должна быть выставлена параллельно орбитомеатальной линии. Дополнительно рекомендуется использование последовательностей T2, FLAIR и DWI для исключения сопутствующей патологии центральной нервной системы [50].

В наших предварительных исследованиях у 15 пациентов с БП, у которых проводилось сканирование головного мозга в режиме НМ-МРТ на томографе 3 Т («MAGNETOM Verio», «Siemens»), обнаружено снижение интенсивности сигнала в области ЧС по сравнению со здоровыми обследуемыми сопоставимого возраста (рис. 4). Средняя величина снижения интенсивности нигрального сигнала у больных БП составила 25%, при этом изменения, как правило, были достаточно симметричными. Полученные данные соответствуют результатам других авторов: показано, что снижение интенсивности сигнала от ЧС (в первую очередь в латеральной части ЧС) может наблюдаться уже в начальной стадии БП [49, 51, 52]. При этом те или иные нарушения сигнала/объема ЧС выявляются у 90% пациентов с БП *de novo* (в контроле — 10%) и вскоре становятся явными практически у всех больных [23]. Показана корреляция

между НМ-сигналом от компактной части ЧС и тяжестью симптоматики БП по шкале UPDRS [48].

Диагностическую ценность НМ-МРТ можно повысить с помощью специальных программных автоматических методов обработки изображений. Так, применение полностью автоматической мультиимиджевой сегментации для волюметрической оценки ЧС и голубого пятна в режиме НМ-МРТ показало значимые различия объема контра- и ипсилатеральной (по отношению к стороне преобладания паркинсонизма) компактной части ЧС, при этом чувствительность и специфичность метода в дискриминации БП и контрольной группы составили 92% и 89% соответственно [53]. Поскольку потеря НМ-сигнала ЧС при БП коррелирует со степенью дофаминергического стриатного дефицита по данным радиоизотопного ДАТ-сканирования [54], предложено использовать методику НМ-МРТ для количественной оценки патологии ЧС. Некоторые исследователи полагают, что у пациентов с БП могут быть определены долговременные изменения сигнала НМ по мере течения болезни, что позволяет рассчитывать на использование НМ-МРТ в качестве маркера прогрессирования нейродегенеративного процесса [35].

НМ-МРТ может быть перспективной для дифференциальной диагностики БП и эссенциального тремора. В работе S. Reimão с соавт. [51] установлено, что такой признак, как уменьшение площади/ширины ЧС в ее вентролатеральном отделе, позволяет различить начальную стадию дрожательной формы БП и эссенциальный тремор с чувствительностью 66,7% и специфичностью 93,3%. Комбинация НМ-

МРТ с определением нигросомы-1 (по количественной методике QSM) повышает предиктивную вероятность дифференцирования начальной стадии БП от эссенциального тремора до 0,935 (чувствительность 85,3%, специфичность 92,0%), что превосходит диагностические возможности каждого из этих методов в отдельности [23].

Таким образом, НМ-МРТ — это перспективная, относительно простая и неинвазивная методика нейровизуализации, позволяющая регистрировать характерное для БП снижение интенсивности сигнала и уменьшение размеров ЧС. Однако некоторые авторы отмечают существенную гетерогенность в результатах получаемых изображений [35], поэтому для решения вопроса о надежности НМ-МРТ в качестве диагностического маркера БП требуются дальнейшие исследования и технологическое совершенствование методики, включая внедрение специальных программ обработки получаемых данных.

Очевидно, что дальнейшее развитие этих МРТ-технологий и внедрение их в практику открывают новую страницу в диагностике БП и всей обширной группы заболеваний, сопровождающихся расстройствами движений.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.*

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 19-15-00320.  
This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation No. 19-15-00320.*

## Список литературы

1. Pringsheim T., Jette N., Frolkis A., Steeves T.D. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29: 1583–1590. DOI: 10.1002/mds.25945. PMID: 24976103.
2. Иллариошкин С.Н., Левин О.С. (ред.) Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. М., 2017. 336 с.
3. Tolosa E., Wenning G., Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 75–86. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70285-4. PMID: 16361025.
4. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2013; 2: 39–50.
5. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M. et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13. PMID: 28332488.
6. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
7. Noyce A., Bandopadhyay R. Parkinson's disease: basic pathomechanisms and a clinical overview. *Adv Neurobiol* 2017; 15: 55–92. DOI: 10.1007/978-3-319-57193-5\_3. PMID: 28674978.
8. Селихова М.В., Катунина Е.А., Воун А. Позитронная эмиссионная и однофотонная эмиссионная компьютерная томография в оценке состояния моноаминергических систем мозга при экстрапирамидных расстройствах. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(2): 69–78. DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.8.
9. Brooks D.J. Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing Res Rev* 2016; 30: 114–121. DOI: 10.1016/j.arr.2015.12.009. PMID: 26802555.
10. Piccini P., Whone A. Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 284–290. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00736-7. PMID: 15099543.
11. Loane C., Politis M. Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson's disease. *Am J Transl Res* 2011; 3: 323–341. PMID: 21904653.
12. Berg D., Behnke S., Walter U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorder: updated recommendation. *Ultraschall Med* 2006; 27: 12–19. DOI: 10.1055/s-2005-858962. PMID: 16470475.
13. Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A. et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 16–34. DOI: 10.1111/ene.12022 PMID: 23279440.
14. Shafieesabet A., Fereshtehnejad S.M., Shafieesabet A. et al. Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A me-

## References

1. Pringsheim T., Jette N., Frolkis A., Steeves T.D. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29: 1583–1590. DOI: 10.1002/mds.25945. PMID: 24976103.
2. Illarioshkin S.N., Levin O.S. (eds.) [Guidelines for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease]. Moscow, 2017. 336 p. (In Russ.)
3. Tolosa E., Wenning G., Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 75–86. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70285-4. PMID: 16361025.
4. Illarioshkin S.N., Vlasenko A.G., Fedotova E.Yu. [Modern possibilities of identifying the latent stage of the neurodegenerative process]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2013; 2: 39–50. (In Russ.)
5. Poewe W., Seppi K., Tanner C.M. et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13. PMID: 28332488.
6. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
7. Noyce A., Bandopadhyay R. Parkinson's disease: basic pathomechanisms and a clinical overview. *Adv Neurobiol* 2017; 15: 55–92. DOI: 10.1007/978-3-319-57193-5\_3. PMID: 28674978.
8. Selikhova M.V., Katunina E.A., Whone A. [PET and SPECT in the assessment of monoaminergic brain systems in extrapyramidal disorders]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(2): 69–78. DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.8.
9. Brooks D.J. Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing Res Rev* 2016; 30: 114–121. DOI: 10.1016/j.arr.2015.12.009. PMID: 26802555.
10. Piccini P., Whone A. Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 284–290. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00736-7. PMID: 15099543.
11. Loane C., Politis M. Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson's disease. *Am J Transl Res* 2011; 3: 323–341. PMID: 21904653.
12. Berg D., Behnke S., Walter U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorder: updated recommendation. *Ultraschall Med* 2006; 27: 12–19. DOI: 10.1055/s-2005-858962. PMID: 16470475.
13. Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A. et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 16–34. DOI: 10.1111/ene.12022 PMID: 23279440.
14. Shafieesabet A., Fereshtehnejad S.M., Shafieesabet A. et al. Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A me-

- ta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 42: 1–11. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.006. PMID: 28647434.
15. Иллариошкин С.Н., Чететкин А.О., Федотова Е.Ю. Транскраниальная сонография при экстрапирамидных заболеваниях. М.: АТМО, 2014. 176 с.
  16. Heim B., Krismer F., De Marzi R., Seppi K. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2017; 124: 915–964. DOI: 10.1007/s00702-017-1717-8 PMID: 28378231.
  17. Alonso B.C., Hidalgo-Tobón C.C., Menéndez-González M. et al. Magnetic resonance techniques applied to the diagnosis and treatment of Parkinson's disease. *Front Neurol* 2015; 6: 146. DOI: 10.3389/fneur.2015.00146. PMID: 26191037.
  18. Müller H.-P., Kassubek J. Computerized magnetic resonance imaging-based neuroimaging of neurodegenerative diseases. *Front Neurol* 2019; 10: 237. DOI: 10.3389/fneur.2019.00237. PMID: 30930844.
  19. Damier P., Hirsch E.C., Agid Y., Graybiel A.M. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122: 1437–1448. DOI: 10.1093/brain/122.8.1437. PMID: 10430830.
  20. Reiter E., Mueller C., Pinter B. et al. Dorsolateral nigral hyperintensity on 3.0T susceptibility-weighted imaging in neurodegenerative Parkinsonism. *Mov Disord* 2015; 30: 1068–1076. DOI: 10.1002/mds.26171. PMID: 25773707.
  21. Schwarz S.T., Mougin O., Xinga Y. et al. Parkinson's disease related signal change in the nigrosomes 1–5 and the substantia nigra using T2\* weighted 7T MRI. *Neuroimage Clin* 2018; 19: 683–689. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.05.027. PMID: 29872633.
  22. Blazejewska A.I., Schwarz S.T. Visualization of nigrosome 1 and its loss in PD. Pathoanatomical correlation and in vivo 7T MRI. *Neurology* 2013; 81: 534–540. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829e6fd2. PMID: 23843466.
  23. Jin L., Wang J., Wang C. et al. Combined visualization of nigrosome-1 and neuromelanin in the substantia nigra using 3T MRI for the differential diagnosis of essential tremor and de novo Parkinson's disease. *Front Neurol* 2019; 10: 100. DOI: 10.3389/fneur.2019.00100. PMID: 30809189.
  24. Noh Y., Sung Y.H., Lee J. Nigrosome 1 detection at 3T MRI for the diagnosis of early-stage idiopathic Parkinson disease: Assessment of diagnostic accuracy and agreement on imaging asymmetry and clinical laterality. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36: 2010–2016. DOI: 10.3174/ajnr.A4412. PMID: 26294646.
  25. Schwarz S.T., Xing Y., Naidu S. et al. Protocol of a single group prospective observational study on the diagnostic value of 3T susceptibility weighted MRI of nigrosome-1 in patients with parkinsonian symptoms: the N3iPD study (nigrosomal iron imaging in Parkinson's disease). *BMJ Open* 2017; 7: e016904. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016904. PMID: 29247084.
  26. Meijer F.J.A., Goraj B., Bloem B.R., Esselink R.A.J. Clinical application of brain MRI in the diagnostic work-up of parkinsonism. *J Parkinsons Dis* 2017; 7: 211–217. DOI: 10.3233/JPD-150733. PMID: 28282809.
  27. Schmidt M.A., Engelhorn T., Marxreiter F. et al. Ultra high-field SWI of the substantia nigra at 7T: reliability and consistency of the swallow-tail sign. *BMC Neurol* 2017; 17: 194. DOI: 10.1186/s12883-017-0975-2. PMID: 29073886.
  28. Schwarz S.T., Afzal M., Morgan P.S. et al. The 'Swallow tail' appearance of the healthy nigrosome – a new accurate test of Parkinson's disease: A case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PlosOne* 2014; 9: e93814. DOI: 10.1371/journal.pone.0093814. PMID: 24710392.
  29. Gramsch C., Reuter I., Kraff O., Nigrosome 1 visibility at susceptibility weighted 7T MRI – a dependable diagnostic marker for Parkinson's disease or merely an inconsistent age-dependent imaging finding? *Plos One* 2017; 12: e0185489. DOI: 10.1371/journal.pone.0185489. PMID: 29016618.
  30. Lehericy S., Bardinet E., Poupon C. et al. 7 Tesla magnetic resonance imaging: a closer look at substantia nigra anatomy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 1574–1581. DOI: 10.1002/mds.26043. PMID: 25308960.
  31. Cosottini M., Frosini D., Pesaresi I. et al. MR imaging of the substantia nigra at 7 T enables diagnosis of Parkinson disease. *Radiology*. 2014; 271: 831–838. DOI: 10.1148/radiol.14131448. PMID: 24601752.
  32. Gao P., Zhou P.Y., Wang P.Q. et al. Universality analysis of the existence of substantia nigra 'swallow tail' appearance of non-Parkinson patients in 3T SWI. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 1307–1314. PMID: 27097951.
  33. Sung Y.H., Noh Y., Lee J., Kim E.Y. Drug-induced Parkinsonism versus idiopathic Parkinson disease: utility of nigrosome 1 with 3-T imaging. *Radiology* 2016; 279: 849–858. DOI: 10.1148/radiol.2015151466. PMID: 26690908.
  34. Frosini D., Cosottini M., Volterrani D., Ceravolo R. Neuroimaging in Parkinson's disease: focus on substantia nigra and nigro-striatal projection. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 416–426. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000463. PMID: 28537985.
  35. Pavese N., Tai Y.E. Nigrosome imaging and neuromelanin sensitive MRI in diagnostic evaluation of parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract* 2018; 5: 131–140. DOI: 10.1002/mdc3.12590. PMID: 30363419.
  36. Mahlknecht P., Krismer F., Poewe W., Seppi K. Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2017; 32: 619–623. DOI: 10.1002/mds.26932. PMID: 28151553.
  37. Bae Y.J., Kim J.M., Kim E. et al. Loss of nigral hyperintensity on 3 Tesla MRI of parkinsonism: comparison with (123)I-FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2016; 31: 684–692. DOI: 10.1002/mds.26584. PMID: 26990970.
  38. Kim J.M., Jeong H.J., Bae Y.J. et al. Loss of substantia nigra hyperintensity on 7 Tesla MRI of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive ta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 42: 1–11. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.006. PMID: 28647434.
  15. Illarioshkin S.N., Chechetkin A.O., Fedotova E.Yu. [Transcranial sonography for extrapyramidal diseases]. Moscow: АТМО, 2014. 176 p. (In Russ.)
  16. Heim B., Krismer F., De Marzi R., Seppi K. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2017; 124: 915–964. DOI: 10.1007/s00702-017-1717-8 PMID: 28378231.
  17. Alonso B.C., Hidalgo-Tobón C.C., Menéndez-González M. et al. Magnetic resonance techniques applied to the diagnosis and treatment of Parkinson's disease. *Front Neurol* 2015; 6: 146. DOI: 10.3389/fneur.2015.00146. PMID: 26191037.
  18. Müller H.-P., Kassubek J. Computerized magnetic resonance imaging-based neuroimaging of neurodegenerative diseases. *Front Neurol* 2019; 10: 237. DOI: 10.3389/fneur.2019.00237. PMID: 30930844.
  19. Damier P., Hirsch E.C., Agid Y., Graybiel A.M. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122: 1437–1448. DOI: 10.1093/brain/122.8.1437. PMID: 10430830.
  20. Reiter E., Mueller C., Pinter B. et al. Dorsolateral nigral hyperintensity on 3.0T susceptibility-weighted imaging in neurodegenerative Parkinsonism. *Mov Disord* 2015; 30: 1068–1076. DOI: 10.1002/mds.26171. PMID: 25773707.
  21. Schwarz S.T., Mougin O., Xinga Y. et al. Parkinson's disease related signal change in the nigrosomes 1–5 and the substantia nigra using T2\* weighted 7T MRI. *Neuroimage Clin* 2018; 19: 683–689. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.05.027. PMID: 29872633.
  22. Blazejewska A.I., Schwarz S.T. Visualization of nigrosome 1 and its loss in PD. Pathoanatomical correlation and in vivo 7T MRI. *Neurology* 2013; 81: 534–540. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829e6fd2. PMID: 23843466.
  23. Jin L., Wang J., Wang C. et al. Combined visualization of nigrosome-1 and neuromelanin in the substantia nigra using 3T MRI for the differential diagnosis of essential tremor and de novo Parkinson's disease. *Front Neurol* 2019; 10: 100. DOI: 10.3389/fneur.2019.00100. PMID: 30809189.
  24. Noh Y., Sung Y.H., Lee J. Nigrosome 1 detection at 3T MRI for the diagnosis of early-stage idiopathic Parkinson disease: Assessment of diagnostic accuracy and agreement on imaging asymmetry and clinical laterality. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36: 2010–2016. DOI: 10.3174/ajnr.A4412. PMID: 26294646.
  25. Schwarz S.T., Xing Y., Naidu S. et al. Protocol of a single group prospective observational study on the diagnostic value of 3T susceptibility weighted MRI of nigrosome-1 in patients with parkinsonian symptoms: the N3iPD study (nigrosomal iron imaging in Parkinson's disease). *BMJ Open* 2017; 7: e016904. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016904. PMID: 29247084.
  26. Meijer F.J.A., Goraj B., Bloem B.R., Esselink R.A.J. Clinical application of brain MRI in the diagnostic work-up of parkinsonism. *J Parkinsons Dis* 2017; 7: 211–217. DOI: 10.3233/JPD-150733. PMID: 28282809.
  27. Schmidt M.A., Engelhorn T., Marxreiter F. et al. Ultra high-field SWI of the substantia nigra at 7T: reliability and consistency of the swallow-tail sign. *BMC Neurol* 2017; 17: 194. DOI: 10.1186/s12883-017-0975-2. PMID: 29073886.
  28. Schwarz S.T., Afzal M., Morgan P.S. et al. The 'Swallow tail' appearance of the healthy nigrosome – a new accurate test of Parkinson's disease: A case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PlosOne* 2014; 9: e93814. DOI: 10.1371/journal.pone.0093814. PMID: 24710392.
  29. Gramsch C., Reuter I., Kraff O., Nigrosome 1 visibility at susceptibility weighted 7T MRI – a dependable diagnostic marker for Parkinson's disease or merely an inconsistent age-dependent imaging finding? *Plos One* 2017; 12: e0185489. DOI: 10.1371/journal.pone.0185489. PMID: 29016618.
  30. Lehericy S., Bardinet E., Poupon C. et al. 7 Tesla magnetic resonance imaging: a closer look at substantia nigra anatomy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 1574–1581. DOI: 10.1002/mds.26043. PMID: 25308960.
  31. Cosottini M., Frosini D., Pesaresi I. et al. MR imaging of the substantia nigra at 7 T enables diagnosis of Parkinson disease. *Radiology*. 2014; 271: 831–838. DOI: 10.1148/radiol.14131448. PMID: 24601752.
  32. Gao P., Zhou P.Y., Wang P.Q. et al. Universality analysis of the existence of substantia nigra 'swallow tail' appearance of non-Parkinson patients in 3T SWI. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 1307–1314. PMID: 27097951.
  33. Sung Y.H., Noh Y., Lee J., Kim E.Y. Drug-induced Parkinsonism versus idiopathic Parkinson disease: utility of nigrosome 1 with 3-T imaging. *Radiology* 2016; 279: 849–858. DOI: 10.1148/radiol.2015151466. PMID: 26690908.
  34. Frosini D., Cosottini M., Volterrani D., Ceravolo R. Neuroimaging in Parkinson's disease: focus on substantia nigra and nigro-striatal projection. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 416–426. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000463. PMID: 28537985.
  35. Pavese N., Tai Y.E. Nigrosome imaging and neuromelanin sensitive MRI in diagnostic evaluation of parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract* 2018; 5: 131–140. DOI: 10.1002/mdc3.12590. PMID: 30363419.
  36. Mahlknecht P., Krismer F., Poewe W., Seppi K. Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2017; 32: 619–623. DOI: 10.1002/mds.26932. PMID: 28151553.
  37. Bae Y.J., Kim J.M., Kim E. et al. Loss of nigral hyperintensity on 3 Tesla MRI of parkinsonism: comparison with (123)I-FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2016; 31: 684–692. DOI: 10.1002/mds.26584. PMID: 26990970.
  38. Kim J.M., Jeong H.J., Bae Y.J. et al. Loss of substantia nigra hyperintensity on 7 Tesla MRI of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive

- supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 26: 47–54. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.01.023. PMID: 26951846.
39. Haacke E.M., Liu S., Buch S. et al. Quantitative susceptibility mapping: current status and future directions. *Magn Reson Imaging* 2015; 33: 1–25. DOI: 10.1016/j.mri.2014.09.004. PMID: 25267705.
40. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
41. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. М.: Атмосфера, 2011. 360 с.
42. Speelman P.B., de Haan R.J., CARPA-study group. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255: 716–722. DOI: 10.1007/s00415-008-0782-1. PMID: 18344057.
43. Zecca L., Tampellini D., Gerlach M. et al. Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and behavior. *Mol Pathol* 2001; 54: 414–418. PMID: 11724917.
44. Sasaki M., Shibata E., Tohyama K. et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2006; 17: 1215–1218. DOI: 10.1097/01.wnr.0000227984.84927.a7. PMID: 16837857.
45. Kashiwara K., Shinya T., Higaki F. Reduction of neuromelanin-positive nigral volume in patients with MSA, PSP and CBD. *Intern Med* 2011; 50: 1683–1687. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5101. PMID: 21841326.
46. Ohtsuka C., Sasaki M., Konno K. et al. Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging. *Neurosci Lett* 2013; 541: 93–98 DOI: 10.1016/j.neulet.2013.02.012. PMID: 23428505.
47. Matsuura K., Maeda M., Tabei K.I. et al. A longitudinal study of neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2016; 633: 112–117. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.09.011. PMID: 27619539.
48. Schwarz S.T., Xing Y., Tomar P. et al. *In vivo* assessment of brainstem depigmentation in Parkinson disease: potential as a severity marker for multicenter studies. *Radiology* 2017; 283: 789–798 DOI: 10.1148/radiol.2016160662. PMID: 27820685.
49. Reimão S., Ferreira S., Nunes R.G. et al. Magnetic resonance correlation of iron content with neuromelanin in the substantia nigra of early-stage Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2016; 23: 368–374. DOI: 10.1111/ene.12838. PMID: 26518135.
50. Kashiwara K., Shinya T., Higaki F. Neuromelanin magnetic resonance imaging of nigral volume loss in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 1093–1096. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.08.043. PMID: 21719292.
51. Reimão S., Pita P., Neutel D. et al. Substantia nigra neuromelanin-MR imaging differentiates essential tremor from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 953–959. DOI: 10.1002/mds.26182. PMID: 25758364.
52. Wang J., Li Y., Huang Z. et al. Neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging features of the substantia nigra and locus coeruleus in *de novo* Parkinson's disease and its phenotypes. *Eur J Neurol* 2018; 25: 949–973. DOI: 10.1111/ene.13628. PMID: 29520900.
53. Castellanos G., Fernández-Seara V.A., Lorenzo-Betancor O. et al. Automated neuromelanin imaging as a diagnostic biomarker for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 945–952. DOI: 10.1002/mds.26201. PMID: 25772492.
54. Isaias I.U., Trujillo P., Summers P. et al. Neuromelanin imaging and dopaminergic loss in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 196. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00196. PMID: 27597825.

Поступила 14.03.2019  
Принята в печать 11.10.2019

- supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 26: 47–54. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.01.023. PMID: 26951846.
39. Haacke E.M., Liu S., Buch S. et al. Quantitative susceptibility mapping: current status and future directions. *Magn Reson Imaging* 2015; 33: 1–25. DOI: 10.1016/j.mri.2014.09.004. PMID: 25267705.
40. Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
41. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. [Shivering hyperkinesia. A guide for doctors]. Moscow: Atmosphere, 2011. 360 p. (In Russ.)
42. Speelman P.B., de Haan R.J., CARPA-study group. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255: 716–722. DOI: 10.1007/s00415-008-0782-1. PMID: 18344057.
43. Zecca L., Tampellini D., Gerlach M. et al. Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and behavior. *Mol Pathol* 2001; 54: 414–418. PMID: 11724917.
44. Sasaki M., Shibata E., Tohyama K. et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2006; 17: 1215–1218. DOI: 10.1097/01.wnr.0000227984.84927.a7. PMID: 16837857.
45. Kashiwara K., Shinya T., Higaki F. Reduction of neuromelanin-positive nigral volume in patients with MSA, PSP and CBD. *Intern Med* 2011; 50: 1683–1687. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5101. PMID: 21841326.
46. Ohtsuka C., Sasaki M., Konno K. et al. Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging. *Neurosci Lett* 2013; 541: 93–98 DOI: 10.1016/j.neulet.2013.02.012. PMID: 23428505.
47. Matsuura K., Maeda M., Tabei K.I. et al. A longitudinal study of neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2016; 633: 112–117. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.09.011. PMID: 27619539.
48. Schwarz S.T., Xing Y., Tomar P. et al. *In vivo* assessment of brainstem depigmentation in Parkinson disease: potential as a severity marker for multicenter studies. *Radiology* 2017; 283: 789–798 DOI: 10.1148/radiol.2016160662. PMID: 27820685.
49. Reimão S., Ferreira S., Nunes R.G. et al. Magnetic resonance correlation of iron content with neuromelanin in the substantia nigra of early-stage Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2016; 23: 368–374. DOI: 10.1111/ene.12838. PMID: 26518135.
50. Kashiwara K., Shinya T., Higaki F. Neuromelanin magnetic resonance imaging of nigral volume loss in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 1093–1096. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.08.043. PMID: 21719292.
51. Reimão S., Pita P., Neutel D. et al. Substantia nigra neuromelanin-MR imaging differentiates essential tremor from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 953–959. DOI: 10.1002/mds.26182. PMID: 25758364.
52. Wang J., Li Y., Huang Z. et al. Neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging features of the substantia nigra and locus coeruleus in *de novo* Parkinson's disease and its phenotypes. *Eur J Neurol* 2018; 25: 949–973. DOI: 10.1111/ene.13628. PMID: 29520900.
53. Castellanos G., Fernández-Seara V.A., Lorenzo-Betancor O. et al. Automated neuromelanin imaging as a diagnostic biomarker for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 945–952. DOI: 10.1002/mds.26201. PMID: 25772492.
54. Isaias I.U., Trujillo P., Summers P. et al. Neuromelanin imaging and dopaminergic loss in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 196. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00196. PMID: 27597825.

Received 14.03.2019  
Accepted 11.10.2019

**Информация об авторах:** Иллариошкин Сергей Николаевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Коновалов Родион Николаевич – к.м.н., с.н.с. отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Москва, Россия;  
Федотова Екатерина Юрьевна – д.м.н., рук. 5-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Москаленко Анна Николаевна – аспирант 5-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН.

**Information about the authors:** Sergey N. Illarioshkin, D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Head of the Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Rodion N. Konovalov, PhD, senior researcher, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Ekaterina Yu. Fedotova, D. Sci. (Med.), Head of the 5<sup>th</sup> Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Anna N. Moskalenko, PhD student, 5<sup>th</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

# GNE-миопатия (миопатия Нонаки)

Г.Е. Руденская, А.Л. Чухрова, О.П. Рыжкова

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

*GNE-миопатия (миопатия Нонаки) — редкая рецессивная мышечная дистрофия, связанная с участвующим в синтезе сиаловой кислоты геном GNE. Типичны начало на 3-м десятилетии с дистальной слабости ног и рук, постепенное распространение на проксимальные мышцы, развитие тяжелой генерализованной миопатии с утратой ходьбы через 10–20 лет после начала. Методы экзомного секвенирования принципиально расширили возможности диагностики этой и других редких наследственных болезней. Описан случай GNE-миопатии с началом в 26 лет, длительным диагностическим поиском и диагнозом, установленным через 12 лет. Полноэкзомное секвенирование с последующей верификацией секвенированием по Сэнгеру выявило компаунд-гетерозиготность по ранее не описанным мутациям GNE: c.787delA (p.Met263CysfsTer4) и c.2005G>T (p.Ala669Ser). Обсуждается дифференциальная диагностика, представлен обзор литературы.*

**Ключевые слова:** GNE-миопатия, миопатия Нонаки, ген GNE, новые мутации, полноэкзомное секвенирование.

**Адрес для корреспонденции:** 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1, ФГБНУ МГНЦ. E-mail: rudenskaya@med-gen.ru. Руденская Г.Е.

**Для цитирования:** Руденская Г.Е., Чухрова А.Л., Рыжкова О.П. GNE-миопатия (миопатия Нонаки). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 85–90.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.11

## GNE myopathy (Nonaka myopathy)

Galina E. Rudenskaya, Alena L. Chukhrova, Oksana P. Ryzhkova

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

*GNE myopathy (Nonaka myopathy) is a rare recessive muscular dystrophy associated with the GNE gene, which is involved in sialic acid synthesis. Typical onset is in the third decade of life with distal weakness of the arms and legs, gradually progressing to the proximal muscles, along with severe generalized myopathy and loss of ambulation usually occurring 10–20 years after disease onset. Exome sequencing methods have greatly increased the possibility of diagnosis of this and other rare hereditary diseases. A case of GNE myopathy with onset at 26 years of age and a prolonged search for a diagnosis, which was finally made after 12 years, is presented. Whole exome sequencing with subsequent Sanger sequencing verification found compound heterozygosity of the GNE mutations not previously described: c.787delA (p.Met263CysfsTer4) and c.2005G>T (p.Ala669Ser). Differential diagnosis and a literature review are presented.*

**Keywords:** GNE myopathy, Nonaka myopathy, GNE gene, new mutations, whole exome sequencing.

**For correspondence:** 115522, Russia, Moscow, Moskvorechye str., 1. Research Centre for Medical Genetics. E-mail: rudenskaya@med-gen.ru. Rudenskaya G.E.

**For citation:** Rudenskaya G.E., Chukhrova A.L., Ryzhkova O.P. [GNE myopathy (Nonaka myopathy)]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 85–90. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.11

### Введение

GNE-миопатия (GNE-M; OMIM #605820) — редкая ауто-сомно-рецессивная дистальная мышечная дистрофия (МД), вызываемая мутациями гена *GNE*. Болезнь, выделенная в начале 1980-х гг., имела разные названия, отражающие историю ее описания, патоморфологическую картину, клинические особенности: миопатия Нонаки (по имени японского невролога I. Nonaka), дистальная миопатия с обранными вакуолями, наследственная миопатия с мышечными включениями 2-го типа, миопатия без поражения четырехглавых мышц [1–3]. После идентификации в 2001 г. гена *GNE* [4] была установлена генетическая общность этих форм [5]. В OMIM<sup>1</sup> основным остается

название «миопатия Нонаки», но в 2014 г. международный консорциум исследователей принял решение об использовании единого термина «GNE-M» [5–7]. Это отражает общую тенденцию в номенклатуре наследственных болезней: переход от описательных названий и эпонимов к обозначениям по причинному гену.

Ген *GNE* участвует в синтезе сиаловой кислоты (СК). Попытки лечения GNE-M препаратами СК повысили интерес к этой форме.

Болезнь чаще начинается на 3-м десятилетии с дистальной слабости ног и рук, обычно процесс имеет восходящее течение с развитием тяжелой генерализованной миопатии. На разных стадиях клиническая картина качественно различается, что затрудняет диагностику. Методы высоко-

<sup>1</sup> OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.

производительного секвенирования (MPS: Massive Parallel Sequencing), в частности, полноэкзомное секвенирование (WES: Whole Exome Sequencing) принципиально изменили возможности диагностики редких наследственных болезней, включая GNE-M. Новые наблюдения расширили представления о клинической картине болезни. В данной статье представлен случай GNE-M, диагностированной методом WES, с предшествующим долгим диагностическим поиском.

### Клинический случай

Больной Р., житель Твери, впервые обратился в консультативный отдел МГНЦ в 27 лет (2007 г.) с жалобой на изменение походки, подозрением на наследственную моторно-сенсорную нейропатию (НМСН). Семейный анамнез не отягощен, родители — русские, уроженцы Твери, не состоят в кровном родстве; sibсов нет; дочь 3 лет здорова. В детстве и юности развивался обычно, занимался спортом. Около 8 мес назад заметил похудание голеней S>D, при ходьбе стал спотыкаться, в последнее время начали худеть кисти. При электронноймиографии (ЭНМГ) выявлены признаки аксональной полинейропатии.

Первый осмотр: черепно-мозговая иннервация без патологии; форма стоп обычная, нетяжелый периферический тетрапарез: легкая гипотрофия голеней S>D и кистей S=D, рефлексы с рук снижены, коленные и ахилловы рефлексы отсутствуют; умеренная дистальная гипестезия («перчатки» и «высокие носки»); негрубо паретическая походка; координация не нарушена. Клиническая картина соответствовала аксональной НМСН (НМСН 2 типа), причины негенетической полинейропатии отсутствовали. Возможности ДНК-диагностики НМСН 2 типа в МГНЦ были ограниченными; исключив частую мутацию в гене *MFN2*, ответственном за НМСН 2А типа, мы подтвердили диагноз НМСН 2 типа клинически. Активность креатинфосфокиназы (КФК) мы и другие врачи не исследовали (что оказалось ошибкой).

Больной повторно обратился в наш отдел лишь через 7 лет, в 33 года (2014 г.). За прошедшее время болезнь не только значительно прогрессировала, но симптоматика качественно изменилась: наряду с нарастанием дистальной слабости, с 29–30 лет развивалась выраженная проксимальная слабость ног и рук. Был инвалидизирован, не работал, вне помещения ходил с опорой, при падении не мог встать. Обследован в ряде неврологических учреждений Москвы, неоднократно выявлен высокий уровень КФК: 900–1775 Ед/л. Данные ЭНМГ были разноречивы: выявляли нейрональный, невальный (аксональный), мышечный уровни поражения. Кроме НМСН предполагали спинальную амиотрофию III типа и конечностно-поясную (КП) МД. В тот период в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ исключили делеции гена *SMN*, ответственного за спинальную амиотрофию I–IV типов, и частые мутации генов *CPN3* и *FKRP*, вызывающих КП МД типов 2А и 2I соответственно.

Второй осмотр: раннее облысение (семейная черта); в неврологическом статусе: глазодвигательные, мимические и бульбарные мышцы по-прежнему не поражены; на фоне общей гипотрофии локальные участки мышечной атрофии на плечах и латеральной поверхности бедер, атрофия мышц тенара; грубый диффузный миопатический синдром: гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, одновременный подъем рук — до 30°, порознь — до 50°, сила

в кистях резко снижена; в положении лежа не может приподнять ноги, в стопах сохранены только движения пальцев; арефлексия рук и ног; дистальная гипестезия, отмеченная ранее (не только нами; указана в выписке) отсутствует; из положения лежа садится с поворотом на бок, походка грубо паретико-миопатическая.

На этом этапе не вызывала сомнений мышечная природа болезни (высокий уровень КФК исключал редкие НМСН с вовлечением проксимальных мышц), но течение — начальное дистальное поражение с быстрым развитием тяжелой проксимальной миопатии — было нетипичным как для КП МД, так и для ряда дистальных МД. Определением  $\alpha$ -глюкозидазы в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ исключили позднюю болезнь Помпе, сходную с КП МД. Учитывая редкие случаи ламинопатий с сочетанием миопатии и аксональной полинейропатии, провели поиск мутаций гена *LMNA*, которые не были найдены. Диагноз остался неустановленным.

При третьем обращении в 37 лет отмечено дальнейшее прогрессирование: в течение 6 мес больной не ходил, передвигался в коляске; качественно симптоматика не изменилась. Семья была настроена на проведение WES. Предварительно анализом ДНК исключили миотоническую дистрофию I-го типа, не выявляемую этим методом.

При WES в гене *GNE* были найдены две ранее не описанные мутации в гетерозиготном состоянии: делеция одной пары нуклеотидов с.787delA (p.Met263CysfsTer4) в экзоне 4, приводящая к сдвигу рамки считывания и появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 267 кодоне, и миссенс-мутация с.2005G>T (p.Ala669Ser) в экзоне 11. По совокупным данным алгоритмов предсказания патогенности мутации расценены как вероятно патогенные. При семейном секвенировании по Сэнгеру обе мутации найдены у больного, мутация с.787delA в гетерозиготном состоянии — у отца, с.2005G>T — у матери. Клиническая картина соответствовала GNE-M, таким образом, диагноз был установлен через 12 лет после начала болезни. Семье разъяснили низкий риск болезни для дочери.

Узнав о разработке терапии GNE-M, больной активно выяснял возможности лечения. В то время появились публикации о неэффективности препаратов СК [8]. Мы связались с руководителем клинических испытаний компании «Ultragenyx Pharmaceutical Inc.» проф. Z. Argov, подтвердившим эту информацию, и передали ее больному. Он не оставил планов начать лечение и установил контакты с врачами в США, где испытания (II фаза) продолжаются и где действует фонд поддержки больных GNE-M<sup>2</sup>. В начале 2019 г. больной просил нас прокомментировать свой анализ: содержание СК в крови, исследованное по рекомендации американских врачей для подбора дозы препарата, оказалось, вопреки его ожиданиям, не сниженным, а немного повышенным: 3,3 моль/л (N 1,6–2,7). Мы повторно ответили, что содержание СК в крови и моче не считают биохимическим маркером GNE-M, а эффект препаратов СК не доказан.

Это наблюдение GNE-M было первым в нашей клинической практике, но лаборатория ДНК-диагностики уже располагала двумя случаями, позже был диагностирован еще один.

<sup>2</sup> <https://www.facebook.com/NDF.HBMD>

## Обсуждение

GNE-M под разными названиями появилась в группе дистальных миопатий и в зарубежной литературе почти 40 лет назад. В 1981 г. I. Nonaka и соавт. [1] наблюдали трех больных из двух неродственных японских семей с предположительно аутосомно-рецессивной дистальной миопатией, характеризовавшейся началом в молодости, преимущественным поражением большеберцовых мышц, быстрым прогрессированием, умеренным повышением уровня КФК и «обрамленными» вакуолями в мышечном биоптате. В 1984 г. Z. Argov и R. Yağom [2] описали дистальную миопатию с «обрамленными» вакуолями в 4 семьях евреев иранского происхождения: возраст начала варьировал от 20 лет до середины 4-го десятилетия, в течение 10–20 лет наступала тяжелая инвалидизация, отличительной особенностью была интактность четырехглавых мышц даже на поздней стадии болезни. В дальнейшем, особенно после идентификации гена *GNE* в расширившейся ближневосточной группе семей [3], появились описания из многих стран. Число наблюдений значительно возросло с появлением методов MPS.

Будучи редкой, GNE-M встречается повсеместно. Расчет по частотам аллелей в трех MPS-базах определяет распространенность в мире как 0,4–2,1 /100 тыс. [9]. Реальные цифры ниже, например, в Новой Зеландии всего 0,005/100 тыс. [10]. Есть несколько очагов накопления, связанных с эффектом основателя. Наиболее известен ближневосточный — у евреев не только иранского, но и другого ближневосточного происхождения, а также у арабов; все эти случаи связаны с мутацией p.Met712Thr, возраст которой составляет около 1300 лет [11, 12]. Другой очаг — цыганская община Болгарии: частота 1:500 новорожденных (мутация p.Ple18Thr) [13]. Повышенная распространенность за счет «местных» мутаций выявлена в Японии (p.Asp207Val и p.Val603Leu) [14], Великобритании и Северной Ирландии (p.Ala662Val и p.Asp409Tyr) [15], Индии (p.Val727Met) [6].

Клиническая картина большинства случаев сходна. Типично начало на 3-м десятилетии (как у нашего больного), но может быть более поздним и более ранним. Первым симптомом обычно бывает дистальная слабость ног (в основном страдает передняя группа мышц голени), вскоре присоединяется дистальная слабость рук. Как правило, со временем процесс распространяется на икроножные мышцы и проксимальные мышцы ног (мышцы таза, задней поверхности бедер), а также проксимальные мышцы рук; сохранность четырехглавых мышц, отмеченная в первых наблюдениях, — характерная особенность; также обычно не страдают дельтовидные мышцы. Ранних контрактур нет. Течение неуклонно прогрессирующее, ходьба утрачивается через 10–20 лет после начала [6, 14, 16–19] (в нашем случае — через 11 лет). Риск дыхательной недостаточности у ходячих больных не повышен, в поздней стадии могут появиться трудности дыхания; поражение сердца нетипично [16]. КФК повышена умеренно, при далеко зашедшей болезни с выраженной атрофией мышц может снизиться вплоть до нормы. ЭНМГ выявляет первично мышечные изменения, иногда сходные с характерными для активного миозита [20–23], в отдельных случаях регистрируется спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций и острых волн [19]. МРТ мышц соответствует клинике: начальное поражение дистальных мышц, особенно передних мышц голени, с последующим проксимальным распространением, обычно без вовлечения четырехглавой мышцы [15,

16, 24]. У большинства больных (не у всех) в мышечном биоптате при окраске гематоксилином и эозином или по Гомори выявляются вакуоли с красным «обрамлением» и включения в микротрубочках и микрофиламентах без признаков воспаления. Диагностическая роль мышечной биопсии сейчас уменьшилась.

О. Pogoryelova и соавт. [6] провели анкетирование в международном регистре GNE-M, включающем 150 больных из 26 стран, в основном Ирана, Италии, Южной Кореи, США, Великобритании и Индии. Средний возраст группы с равным соотношением полов составил 39 лет (20–74 года). В 85% случаев болезнь началась в 20–40 лет (средний возраст — 28 лет), в 11% — до 20 лет, в 4% — после 40; самым поздним было начало в 50 лет, самым ранним субклиническим проявлением — медленный бег с 3 лет. Все больные отметили слабость ног, 90% — слабость рук, присоединяющуюся в среднем на 4 года позже, почти четверть — трудность сидения без опоры, смены положения (например, в постели), более половины — мышечные спазмы и подергивания, 46% — миалгию. Довольно рано требовались ортезы. Средний срок от начала болезни до утраты ходьбы (потребности в кресле) составил 12 лет. Мышечная биопсия была проведена у большинства больных; 52 морфологических наблюдения, доступных для анализа, подтверждали типичность «обрамленных вакуолей», самое раннее и выраженное поражение передней большеберцовой мышцы и сохранность четырехглавых мышц даже на поздних стадиях. Все случаи были подтверждены анализом ДНК, за средним 5-летним интервалом между началом и ДНК-верификацией стоял разброс от нескольких месяцев до 29 лет, спектр предшествующих диагнозов был очень широким.

При общих типичных признаках описано клиническое разнообразие [14, 16, 25]. В некоторых случаях слабость остается дистальной на протяжении всей болезни. Атипично легкой была картина у 48-летней кореянки: только односторонний степпаж с 46 лет [26]. У 4–5% в процесс вовлечены четырехглавые мышцы [27]. Возможно начало с проксимальных мышц ног, имитирующее КП МД [28]. В отдельных случаях выражено поражение аксиальных мышц с болями в спине [29–31]. У одного больного первым симптомом была слабость мышц брюшной стенки [32]. Атипичное начало — с асимметричной дистальной миопатии рук (слабость сжимания левой кисти, атрофия и фиброзо-жировое замещение при МРТ мышц-сгибателей лезвого предплечья) — имело место у больного — врача-эндоскописта; вероятна роль чрезмерной профессиональной нагрузки на эти мышцы [33]. Описаны случаи манифестации или заметного ухудшения во время беременности, что может быть связано с увеличением потребности в СК [31, 34, 35].

Ген *GNE* (уридил-трифосфат-N-ацетил-2-эпимеразы/N-ацетил-маннозоаминкиназы) включает 13 экзонов и вызывает также сиалурию (OMIM #269921) — очень редкую доминантную болезнь обмена веществ с иной клинической картиной. При фенотипе GNE-M зарегистрировано более 150 мутаций [6, 9], преимущественно миссенс-мутации (как одна из аллельных мутаций у нашего больного). Мутации локализованы в доменах эпимеразы или киназы (при сиалурии — только в домене эпимеразы). Не описаны случаи с обеими нонсенс-мутациями и обеими мутациями со сдвигом рамки считывания: очевидно, в раннем развитии требуется определенная остаточная активность белка GNE [6]. Ряд мутаций найден в единичных семьях (в нашем наблюдении обе аллельные мутации — новые), ряд — неод-

нократно, в частности, связанные с эффектом основателя. В материале международного регистра выявлено 58 мутаций (50 — миссенс-мутации), из них 6 самых частых — более чем в 60% аллелей [6]. Для некоторых мутаций показана связь с фенотипом. Отмечено более тяжелое течение при гомозиготности по мутациям в домене киназы, чем при локализации аллельных мутаций в разных доменах гена [36]. Частая в Японии мутация p.Asp207Val в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии ассоциирована с более поздним началом и меньшей тяжестью — в отличие от другой «японской» мутации p.Val603Leu [14, 26]. «Английская» мутация p.Ala662Val предрасполагает к более раннему началу и быстрому прогрессированию, чем «индийская» p.Val727Met [6]. Вместе с тем описаны меж- и внутрисемейные клинические различия у больных с идентичным генотипом [6, 11, 14, 27].

Белок GNE катализирует два первых этапа синтеза N-ацетилнейраминаовой кислоты (СК), белок полной длины экспрессируется в печени, слюнных железах, слизистой кишечника, укороченная форма (без экзона 4) — преимущественно в скелетных мышцах. Нарушение обмена СК — важный, но не единственный патогенетический механизм GNE-M. Исследования показывают снижение синтеза СК при GNE-M, патофизиология которого требует выяснения [19, 38]. В частности, снижено сиалилирование молекул нейрональной клеточной адгезии в сыворотке больных [37], но этот сложный анализ не нашел практического применения, а содержание СК в крови и моче не имеет диагностического значения. GNE-M активно изучается на экспериментальных моделях: *in vitro*, у мышей, у рыбок данио [7].

В последние годы несколько фармацевтических фирм и исследовательских групп разрабатывали лечение, направленное на восполнение дефицита СК [7, 38–40]. Использовали препараты СК или ее предшественника — N-ацетил-D-маннозоамина. Были получены некоторые положительные данные, но в целом эффективность не доказана. Отдельные испытания (2-я фаза) продолжаются, часть прекращена за отсутствием перспектив. Также не доказана целесообразность диеты, обогащенной СК (молочные продукты) [7]. На сегодняшний день специфичной терапии GNE-M нет [7, 8].

Генетическое консультирование чаще заключается в прогнозе для детей больных, риск болезни у дочери волновал и семью Р. Как при всех аутосомно-рецессивных болезнях, этот риск низкий (кроме родственных браков, когда вероятно носительство у здоровых супругов). Риск для sibсов больных — 25%, при их желании возможна доклиническая ДНК-диагностика.

GNE-M принадлежит к дистальным МД. Большинство форм, входящих в эту группу, редки и меньше известны врачам, чем проксимальные (исключение — миотоническая дистрофия 1-го типа, хотя и эта, одна из самых частых МД, имеющая характерную многосимптомную картину, не всегда своевременно распознается). Дистальный пара-/тетрапарез в представлении невролога, скорее, ассоциируется с полинейропатией, которую предполагали у нашего больного и которой соответствовали дистальная гипестезия и данные ЭНМГ в начале болезни. Причина гипестезии не ясна (функциональная?), клинические, морфологические и электрофизиологические признаки полинейропатии при GNE-M не описаны; трактовка ранних данных ЭНМГ у больного могла быть ошибочной.

Выявленный позже высокий уровень КФК и восходящее распространение слабости направили диагностику в русло МД, но диагноз GNE-M установили только через годы. Больной обращался к нам с большими перерывами, продолжая обследование в других учреждениях. Вероятно, квалифицированная биопсия позволила бы предположить GNE-M раньше, но возможности патоморфологической диагностики мышечных болезней в России, особенно у взрослых, ограничены, а ДНК-верификация, необходимая для диагноза GNE-M [6], в нашей и других российских лабораториях ДНК-диагностики до внедрения MPS была невозможна: таргетная диагностика этой болезни не проводилась. Что касается характерной интактности четырехглавых мышц, то при втором осмотре больного мы отметили атрофию латеральных (не передних) мышц бедра, но не придали этому диагностического значения; в выписках детальная топография миопатии не описана. Наличие этого признака не уточнено: после установления диагноза наши контакты с иногородним больным были заочными.

Восходящий миопатический процесс характерен не только для GNE-M, но и для ряда других дистальных МД, в частности, МД Миоши 1-го типа (ген DYSF) и 3-го типа (ген ANO5). Пример — наше наблюдение МД Миоши 1-го типа в казахской семье. У 27-летнего пробанда болезнь началась в 20 лет с дистальной слабости ног и расценивалась как НМСН, пока не выявили очень высокий уровень КФК: более 6000 Ед/л. На момент обращения в МГНЦ слабость ног была генерализованной, больной ходил с трудом, но без опоры, не мог встать на носки; слабость рук оставалась дистальной. При WES выявили компаунд-гетерозиготность по ранее описанной и новой мутациям DYSF; начальная стадия болезни диагностирована у 23-летней сестры. Очень высокий уровень КФК типичен для МД Миоши. Еще одно клиническое отличие от НМСН и GNE-M, помогающее в дифференциальной диагностике уже при осмотре, — преимущественное поражение задних мышц голени (икроножной и камбаловидной) с невозможностью ходьбы на носках.

Наш случай GNE-M демонстрирует сложность дифференциальной диагностики (даже характера нервно-мышечного поражения) и иллюстрирует диагностическую ценность WES. Однако надо учитывать его существенные ограничения. В диагностике многих нервно-мышечных и других наследственных нервных болезней панельная MPS и WES неинформативны. Не выявляются динамические мутации (т.е. хорея Гентингтона, почти все случаи миотонической дистрофии 1-го и 2-го типов, бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди, окулофарингеальной мышечной дистрофии, болезни Фридрейха, миоклонус-эпилепсии Унферрихта–Лундборга), крупные перестройки генов (большинство случаев МД Дюшенна/Беккера, НМСН 1А типа, нейропатии с подверженностью параличам от сдавления, спинальной амиотрофии I–IV типов, лице-лопаточно-плечевой МД, часть случаев большинства других наследственных нервных болезней). Клиническая диагностика остается основной и до анализов ДНК, и при трактовке их результатов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.*

*Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки России.  
This work was carried out as part of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia.*

## Список литературы / References

1. Nonaka I., Sunohara N., Ishiura S., Satoyoshi E. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. *J Neurol Sci* 1981; 51: 141–155. DOI: 10.1016/0022-510x(81)90067-8. PMID: 7252518.
2. Argov Z., Yarom R. «Rimmed vacuole myopathy» sparing the quadriceps. A unique disorder in Iranian Jews. *J Neurol Sci* 1984; 64: 33–43. DOI: 10.1016/0022-510x(84)90053-4. PMID: 6737002.
3. Eisenberg I., Avidan N., Potikha T. et al. The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet* 2001; 29: 83–87. DOI: 10.1038/ng178. PMID: 11528398.
4. Nishino I., Noguchi S., Murayama K. et al. Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy. *Neurology* 2002; 59: 1689–1693. DOI: 10.1212/01.wnl.0000041631.28557.c6. PMID: 12473753.
5. Huizing M., Carrillo-Carrasco N., Malicdan M.C. et al. GNE myopathy: new name and new mutation nomenclature. *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 387–389. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.03.004. PMID: 24685570.
6. Pogoryelova O., Cammish P., Manbach H. et al. Phenotypic stratification and genotype–phenotype correlation in a heterogeneous, international cohort of GNE myopathy patients: first report from the GNE myopathy disease monitoring program, registry portion. *Neuromuscul Disord* 2018; 28: 58–168. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.001. PMID: 29305133.
7. Pogoryelova O., González Coraspe J., Nikoleno N. et al. GNE myopathy: from clinics and genetics to pathology and research strategies. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 70. DOI: 10.1186/s13023-018-0802-x. PMID: 29720219.
8. Marion S., Béhin A., Attarian S. [GNE myopathy: proven failure of sialic acid supplementation... what's next?]. *Med Sci (Paris)* 2017; 33 (Hors série n°1): 55–56. DOI: 10.1051/medsci/201733s111. PMID: 29139388. (In French.)
9. Celeste F.V., Vilboux T., Ciccone C. et al. Mutation update for GNE gene variants associated with GNE myopathy. *Hum Mutat* 2014; 35: 915–926. DOI: 10.1002/humu.22583. PMID: 24796702.
10. Theadom A., Rodrigues M., Poke G. et al. A nationwide, population-based prevalence study of genetic muscle disorders. *Neuroepidemiology* 2019; 52: 128–135. DOI: 10.1159/000494115. PMID: 30661069.
11. Argov Z., Mitrani-Rosenbaum S. GNE myopathy: two clusters with history and several founder mutations. *J Neuromuscul Dis* 2015; 2(s2): S73–S76. DOI: 10.3233/JND-150087. PMID: 27858758.
12. Alrohaif H., Pogoryelova O., Al-Ajmi A. et al. GNE myopathy in the bedouin population of Kuwait: genetics, prevalence, and clinical description. *Muscle Nerve* 2018; 58: 700–707. DOI: 10.1002/mus.26337. PMID: 30192030.
13. Chamova T., Guerguelcheva V., Gospodinova M. et al. GNE myopathy in Roma patients homozygous for the p.I618T founder mutation. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 713–718. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.07.004. PMID: 26231298.
14. Cho A., Hayashi Y.K., Monma K. et al. Mutation profile of the GNE gene in Japanese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles (GNE myopathy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 914–917. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305587. PMID: 24027297.
15. Chaouch A., Brennan K.M., Hudson J. et al. Two recurrent mutations are associated with GNE myopathy in the North of Britain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1359–1365. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306314. PMID: 24695763.
16. Mori-Yoshimura M., Oya Y., Yajima H. et al. GNE myopathy: a prospective natural history study of disease progression. *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 380–386. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.02.008. PMID: 24656604.
17. Haghighi A., Nafissi S., Qurashi A. et al. Genetics of GNE myopathy in the non-Jewish Persian population. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 243–251. DOI: 10.1038/ejhg.2015.78. PMID: 25966635.
18. Nalini A., Gayathri N., Dawn R. Distal myopathy with rimmed vacuoles: report on clinical characteristics in 23 cases. *Neurol India* 2010; 58: 235–241. DOI: 10.4103/0028-3886.63804. PMID: 20508342.
19. Nishino I., Carrillo-Carrasco N., Argov Z. GNE myopathy: current update and future therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 385–392. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307051. PMID: 2500214.
20. Diniz G., Secil Y., Ceylaner S. et al. GNE myopathy in Turkish sisters with a novel homozygous mutation. *Case Rep Neurol Med* 2016; 8647645. DOI: 10.1155/2016/8647645. PMID: 27298745.
21. Das B., Goyal M.K., Bhatkar S.R. et al. Hereditary inclusion body myopathy: a myopathy with unique topography of weakness, yet frequently misdiagnosed: case series and review of literature. *Ann Indian Acad Neurol* 2016; 19: 119–122. DOI: 10.4103/0972-2327.167709. PMID: 27011643.
22. Krause S., Schlotter-Weigel B., Walter M.C. et al. A novel homozygous missense mutation in the GNE gene of a patient with quadriceps-sparing hereditary inclusion body myopathy associated with muscle inflammation. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 830–834. DOI: 10.1016/s0960-8966(03)00140-8. PMID: 14678807.
23. Tarnopolsky M.A., Hatcher E., Shupak R. Genetic myopathies initially diagnosed and treated as inflammatory myopathy. *Can J Neurol Sci* 2016; 43: 381–384. DOI: 10.1017/cjn.2015.386. PMID: 26911292.
24. Tasca G., Ricci E., Monforte M. et al. Muscle imaging findings in GNE myopathy. *J Neurol* 2012; 259: 1358–1365. DOI: 10.1007/s00415-011-6357-6. PMID: 22231866.
25. Boyden S., Duncan A., Estrella E. et al. Molecular diagnosis of hereditary inclusion body myopathy by linkage analysis and identification of a novel splice site mutation in GNE. *BMC Med Genet* 2011; 12: 87. DOI: 10.1186/1471-2350-12-87. PMID: 21708040.
26. Choi Y., Park S., Yi Y., Kim K. Novel mutation of the GNE gene presenting atypical mild clinical feature: a Korean case report. *Ann Rehabil Med* 2015; 39: 494–497. DOI: 10.5535/arm.2015.39.3.494. PMID: 26161358.
27. Argov Z. GNE myopathy: a personal trip from bedside observation to therapeutic trials. *Acta Myol* 2014; 33: 107–110. PMID: 25709382.
28. Park Y., Kim H., Choi E. et al. Limb-girdle phenotype is frequent in patients with myopathy associated with GNE mutations. *J Neurol Sci* 2012; 321: 77–81. DOI: 10.1016/j.jns.2012.07.061. PMID: 22883483.
29. Li J., Panagiotakis G., Shaparin N., Kim S. An unusual pattern of muscular atrophy in a case of GNE myopathy presenting with low back pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2019; 98: e54. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001054. PMID: 30277914.
30. Park J., Shin J., Park J. GNE myopathy with prominent axial muscle involvement. *J Clin Neurol* 2018; 14: 580–582. DOI: 10.3988/jcn.2018.14.4.580. PMID: 30198236.
31. Soule T., Phan C., White C. et al. GNE myopathy with novel mutations and pronounced paraspinal muscle atrophy. *Front Neurol* 2018; 9: 942. DOI: 10.3389/fneur.2018.00942. PMID: 30467490.
32. Barel O., Kogan E., Sadeh M. et al. Abdominal muscle weakness as a presenting symptom in GNE myopathy. *J Clin Neurosci* 2019; 59: 316–317. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.10.122. PMID: 30401567.
33. de Dios J., Shrader J., Joe G. et al. Atypical presentation of GNE myopathy with asymmetric hand weakness. *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 1063–1067. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.07.006. PMID: 25182749.
34. Grandis M., Gulli R., Cassandrini D. et al. The spectrum of GNE mutations: allelic heterogeneity for a common phenotype. *Neurol Sci* 2010; 31: 377–380. DOI: 10.1007/s10072-010-0248-y. PMID: 20300792.
35. Sim J.E., Hong J.M., Suh G.I. et al. A case of GNE myopathy presenting a rapid deterioration during pregnancy. *J Clin Neurol* 2013; 9: 280–282. DOI: 10.3988/jcn.2013.9.4.280. PMID: 24285971.
36. Mori-Yoshimura M., Monma K., Suzuki N. et al. Heterozygous UDP-GlcNAc 2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the GNE gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations. *J Neurol Sci* 2012; 318: 100–105. DOI: 10.1016/j.jns.2012.03.016. PMID: 22507750.
37. Valles-Ayoub Y., Esfandiari S., Sinai P. et al. Serum neural cell adhesion molecule is hyposialylated in hereditary inclusion body myopathy. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16: 313–317. DOI: 10.1089/gtmb.2011.0146. PMID: 22085395.
38. Carrillo N., Malicdan M., Huizing M. GNE myopathy: etiology, diagnosis, and therapeutic challenges. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 900–914. DOI: 10.1007/s13311-018-0671-y. PMID: 30338442.
39. Argov Z., Caraco Y., Lau H. et al. Aceneuramic acid extended release administration maintains upper limb muscle strength in a 48-week study of subjects with GNE myopathy: results from phase 2, randomized controlled study. *J Neuromuscul Dis* 2016; 3: 49–66. DOI: 10.3233/JND-159900. PMID: 27854209.
40. Xu X., Wang A., Latham L. et al. Safety, pharmacokinetics and sialic acid production after oral administration of N-acetylmannosamine (ManNAc) to subjects with GNE myopathy. *Mol Genet Metab* 2017; 122: 126–134. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.04.010. PMID: 28641925.

Поступила / Received 14.03.2019

Принята в печать / Accepted 11.10.2019

**Информация об авторах:** Руденская Галина Евгеньевна — д.м.н., г.н.с. научно-консультативного отдела, ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;  
Чухрова Алена Львовна — к.м.н., с.н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия;  
Рыжкова Оксана Петровна — к.м.н., в.н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Galina E. Rudenskaya, D. Sci. (Med.), principal researcher, Scientific advisory department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;  
Alena L. Chukhrova, PhD (Med.), senior researcher, DNA diagnostic laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;  
Oksana P. Ryzhkova, PhD (Med.), leading researcher, DNA diagnostic laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia.

# Исторические аспекты изучения краниоцервикальной дистонии

З.Г. Хаятова<sup>1</sup>, З.А. Залялова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия;

<sup>2</sup>Республиканский клиничко-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан, Казань, Россия

*Путь изучения дистонических гиперкинезов имеет тысячелетнюю историю. Начиная с рисунков и скульптурных изображений Древнего мира и до сегодняшнего дня постепенно формировались современные представления о феноменологии, происхождении и методах лечения дистонии. Упоминания о спастической кривошее, блефароспазме и синдроме Мейжа встречаются еще у Гиппократа и Цельса. Изображения и памятники искусства времен Античности и древних цивилизаций указывают на наличие в те времена фокальных форм дистонии.*

*Эпоха Средневековья оставила науке записи о цервикальной дистонии и множество иллюстраций на религиозных изображениях. Первое известное упоминание термина тортиколлис принадлежит Франсуа Рабле. Позже термин стал встречаться в медицинских текстах. Одна из самых ранних медицинских записей о цервикальной дистонии сделана швейцарским врачом Феликсом Платерусом. В классификациях болезней эпохи Просвещения дистонии выступали как отдельные классы.*

*Современные тенденции в развитии знаний о дистониях характеризуются расшифровкой генов, ответственных за возникновение различных форм первичных дистоний, и описанием их фенотипа. Продолжается поиск истины о вкладе психических нарушений в клиническую картину болезни.*

**Ключевые слова:** краниоцервикальная дистония, история изучения дистонии, спастическая кривошея, синдром Мейжа, блефароспазм.

**Адрес для корреспонденции:** 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49. ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет». E-mail: hayatova@list.ru. Хаятова З.Г.

**Для цитирования:** Хаятова З.Г., Залялова З.А. Исторические аспекты изучения краниоцервикальной дистонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 91–96.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.12

## Historical aspects of studying craniocervical dystonia

Zifa G. Khayatova<sup>1</sup>, Zuleykha A. Zalyalova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Republican Centre of Movement Disorders and Botulinum Therapy, Kazan, Russia

*The study of dystonic hyperkinesias has a thousand-year-old history. Beginning with drawings and sculptures from antiquity and up to the present day, modern ideas gradually developed about the phenomenology, origin, and treatment methods of dystonia. Mentions of spastic torticollis, blepharospasm and Meige syndrome can even be found in the writings of Hippocrates and Celsus. Images and monuments from antiquity and ancient civilizations indicate the existence of focal dystonias in those times.*

*The Middle Ages left science with records of cervical dystonia and numerous illustrations in religious images. The first well-known mention of the term 'torticollis' belongs to François Rabelais. The term started to appear in medical texts later on. One of the earliest medical records on cervical dystonia was made by the Swiss physician Felix Platerus. During the Age of Enlightenment, dystonias became a separate class in disease classification.*

*Modern tendencies in studying dystonia are characterized by identifying the genes responsible for different forms of primary dystonia along with description of their phenotypes. There is an ongoing research on the role of mental disorders in the clinical presentation of dystonia.*

**Keywords:** craniocervical dystonia, history of studying dystonia, spastic torticollis, Meige syndrome, blepharospasm.

**For correspondence:** 420012, Russia, Kazan, Butlerova str., 49. Kazan State Medical University. E-mail: hayatova@list.ru. Khayatova Z.G.

**For citation:** Khayatova Z.G., Zalyalova Z.A. [Historical aspects of studying craniocervical dystonia]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 91–96. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.12

**Д**истония — это спектр расстройств движения, характеризующихся постоянными или прерывистыми мышечными сокращениями, вызывающими ненормальные, часто повторяющиеся движения и/или позы, как правило, напоминающие скручивания или дрожание, часто инициирующиеся или

усугубляющиеся произвольными действиями и связанные с избыточной мышечной активацией [1]. Первичные мышечные дистонии, дебютирующие во взрослом возрасте, чаще всего носят фокальный характер и локализируются в краниоцервикальной области. К таким формам дистонии относятся блефароспазм, цервикальная дистония и синдром Мейжа.

Путь изучения дистонических гиперкинезов имеет тысячелетнюю историю. Начиная с рисунков и скульптурных изображений Древнего мира и до сегодняшнего дня постепенно формировались современные представления о феноменологии, происхождении дистонии и методах ее лечения. По мере развития человечества отношение общества менялось от абсолютного непонимания и демонизации до генетического секвенирования, лечения с помощью ботулинических токсинов и нейрохирургической модуляции патофизиологических процессов при краниоцервикальной дистонии. Только эволюционное поступательное изучение любого феномена, в том числе дистонических гиперкинезов, способно привести к формированию современных представлений и развитию высокотехнологичных методов в будущем.

### История изучения краниоцервикальной дистонии в Древнем мире

Описания различных форм расстройств движения можно найти уже в древних медицинских манускриптах. Однако факты, относящиеся к двигательным нарушениям, описанным в эпоху античности, ничтожно малы и довольно расплывчаты по сравнению с красочными описаниями эпилептических припадков или рассуждениями об этиологии болезней. Можно догадываться, что древние эскулапы могли объяснять гиперкинетические расстройства приисками рассерженных богов или злых духов. Глядя на рисунки дистонических или хореических гиперкинезов древности, справедливо будет отметить, что догадки были небеспочвенны.

Упоминания о спастических состояниях шеи в записях врачей античного периода довольно смутные. Так, у Гиппократов встречалось *traxhlos sklhros*, в переводе означающее «тугоподвижная и болезненная шея», упоминающееся вместе со «сжатыми челюстями, мощной пульсацией яремных вен и сокращением сухожилий» как фатальный признак. Вероятно, это описание скорее относится к описанию ригидности затылочных мышц при столбняке или менингите, чем к цервикальной дистонии.

Цельс позже применил термин *rigor cervicis* в схожем контексте. Он описывал изменения в мышцах и нервах следующим образом: «голова приводится к плечам, затем подбородок прижимается к груди, а потом вытягивает шею и замирает в позе». Плиний Старший, не являющийся врачом, упоминал в своих записях о лекарствах, способствующих смягчению застывших мышц шеи [2–4].

Неправильное положение головы и шеи на некоторых скульптурах, изображающих Александра Великого, позволяет историкам сделать предположение о наличии у него цервикальной дистонии (рис. 1). Плутарх, перу которого принадлежат наиболее подробные описания, заявлял, что скульптор Лиссипус «пристально следил» за положением шеи Александра, и она было несколько отклонена влево. В то же время не все статуи правителя демонстрируют патологическую позу головы, а тексты, описывавшие его внешность, трактуются неоднозначно на оригинальных языках. Да и Плутарх делал свои записи уже после кончины правителя [4, 5].

Керамические скульптуры цивилизации Моче 2000-летней давности в Перу изображают множество болезней и деформирующих состояний. Так, Мартинез-Кастрилло и соавт.

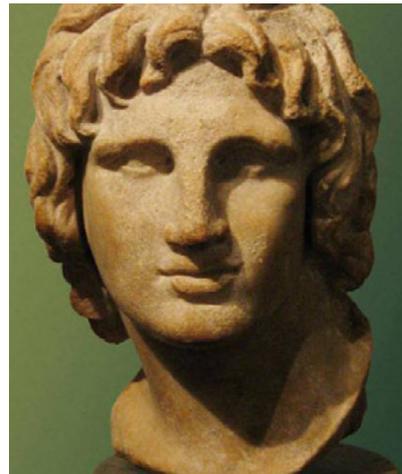


Рис. 1. Бюст молодого Александра Великого времен эллинистической эпохи. Коллекция Британского музея

Fig. 1. Bust of the young Alexander the Great from the Hellenic period. Collection of the British Museum



Рис. 2. Статуэтки цивилизации Моче, предположительно демонстрирующие цервикальную дистонию

Fig. 2. Moche civilization statuette, supposedly demonstrating cervical dystonia

утверждали, что горизонтальное сжатие губ и ярко очерченные носогубные складки на одной из таких скульптур (рис. 2) являются первым изображением синдрома Мейжа [4, 6]. Это предположение находит некоторый отклик, поскольку цивилизация Моче уделяла особое внимание индивидуальным чертам лица на скульптурах, а также ярко отражала различные уродующие состояния, оставив нам портреты кожного лейшманиоза, ритуальных увечий и расщелин губ [4, 7].

### Средневековье и эпоха Ренессанса

Образы инвалидизированных людей часто находили место в средневековом религиозном искусстве — как в иллюстрациях рукописей, так и в оформлении церквей. На изображениях фигур на соборе Эль-Бурго-де-Осма в Испании отмечается дистоническая установка в мышцах шеи и дистонические позы с наклоненными влево головами и лицами, искаженными гримасами боли (рис. 3). Трудность, однако, представляет дифференциальный диагноз первичной дистонии и мышечной кривошеи как акушерского осложнения. В некоторых средневековых текстах описаны позы,

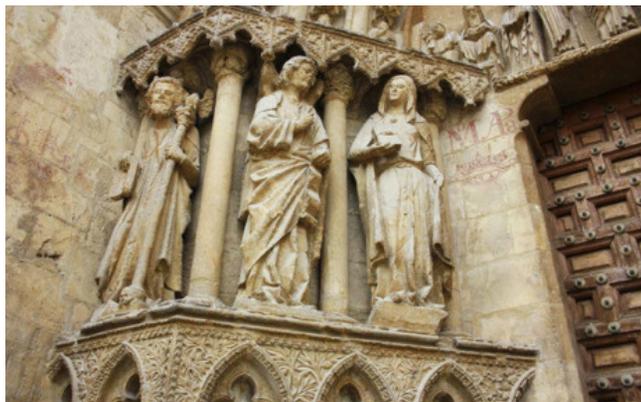


Рис. 3. Изображения фигур на соборе Эль-Бурго-де-Осма в Испании  
Fig. 3. Figures on the El Burgo de Osma Cathedral in Spain

в большей мере соответствующие врожденной кривошее, как, например, в манускрипте XII в. Уильяма Нориджского, где повествуется о 8-летней девочке со скрученной до такой степени шеей, что щека ее касалась плеча. Вряд ли речь идет цервикальной дистонии, которая дебютирует в более позднем возрасте. Николь Орест в своих писаниях отмечал, что шеи тех, кто страдает от меланхолии, становятся внезапно скрученными. Коморбидность цервикальной дистонии и аффективных расстройств и ныне широко обсуждается. А указания на связь этих состояний были зафиксированы еще в XIV в. [4, 8].

Еще одно интересное описание принадлежит Ф. Рабле, повествовавшему об исцелении обезглавленного Эпистемона. Ему была применена припарка, чтобы не оставить его «с кривой шеей», что на языке оригинала звучало как «afin qu'il ne fust torty colly». Это первое известное упоминание в литературе термина тортиколлис, которое впоследствии было применено в медицинских описаниях, хотя и относилось к сатирической ссылке на лицемерное религиозное поклонение [4, 9].

Одно из самых ранних медицинских описаний цервикальной дистонии принадлежит шведскому врачу Ф. Платерусу, описавшему «состояние, похожее на спазм, когда шея повернута влево» [10]. А С. Уилсон в своем учебнике использовал в качестве эпиграфа к главе, посвященной цервикальной дистонии, строки поэта Пола Скэррона, описывающие его страдания от кривошеи [4, 11, 12].

### Эпоха Просвещения

Эпоха Просвещения (XVII–XVIII вв.) стала важным этапом на пути к систематизации знаний в естественных науках: Т. Сиденхам понял, что болезни можно разделить на «типы» в соответствии с их симптомами, видимыми проявлениями и хронологией развития. Вслед за революционной ботанической и зоологической классификацией *Systema Naturae*, опубликованной в 1735 г. К. Линнеем, последовала попытка нозологической классификации, вылившейся в *Genera Morborum*. Интересно, что в этой системе Линней выделил класс «Двигательные II» для непроизвольных движений. Сюда относились спастические состояния, а отдельную ветку составили неклассифицируемые динамические состояния, сопровождающиеся непроизвольными движениями. Ф. Буисье де Соваж, друг К. Линнея, врач и в прошлом ботаник, в своей работе «Методическая но-

зология» (1763 г.) отнес спастическую кривошею к классу «Спазмы». Система нозологии У. Каллена содержала класс «Неврозы», включавший множество расстройств нервной системы, в том числе спастическую кривошею [4].

### Новое и новейшее время

С конца XIX в. появляются более подробные знания о краниоцервикальных дистониях. В частности, Н. Вуд в 1887 г. описал блефароспазм как «тоническое сокращение, приводящее к закрыванию глаз с последующим ослеплением. Гримасы, возникающие при этом, он объяснял как следствие «усилия мышц-антагонистов по преодолению силы, закрывающей глаза». Понятно, что второе утверждение было ошибочным [13, 14].

В 1888 г. Ж.М. Шарко представил клиническое наблюдение «клонического спазма грудиноключичноподъязычной и трапецевидной мышцы» у биржевого маклера [15]. Как и характерно для дистонии, мышечный спазм появился после сильного эмоционального потрясения — катастрофических финансовых потерь на бирже. Э. Бриссо назвал это состояние «ментальной кривошеей», сославшись на психогенную причину дебюта и возможность коррекции позы шеи легким прикосновением к голове. Он посчитал этот симптом особенностью пациента с инфантильным поведением, или попросту симуляцией [16]. Современной науке, конечно, этот феномен знаком как корригирующий жест, характерный для цервикальной дистонии, являющийся ключевым звеном ее диагностики. Первыми о корригирующих жестах заговорили ученики Э. Бриссо — Г. Мейж и Л. Фейндель, придумавшие термин «антагонистическая эффективность жеста» и описавшие его психологические причины [4, 17, 18].

На работе Г. Мейжа хотелось бы остановиться подробнее, поскольку с его именем связано введение эпонима. В 1910 г. этот французский невролог наблюдал около 10 пациентов с непроизвольным закрыванием глаз, у одного из которых блефароспазм сочетался с гиперкинезами жевательных мышц [13, 17]. Мейж, назвавший этот синдром «срединный лицевой спазм», отмечал отличительную особенность темперамента этих пациентов — меланхоличность и замкнутость. Его первые работы были сосредоточены на «отсутствии эмоционального равновесия» и «скудном воображении» с характерным волнообразным течением с ремиссиями и рецидивами после эмоционального стресса. Однако позже в своей монографии 1910 г. он делает предположение о заинтересованности моста и среднего мозга в причине заболевания. Резкая перемена взглядов Мейжа на происхождение заболевания берет свои истоки из наблюдений за пациентами с цервикальной дистонией, лицевым спазмом и писчим спазмом, перенесшими энцефалит Экономо [4].

В настоящее время термин «синдром Мейжа» применяется для описания блефароспазма с непроизвольными движениями в нижней части лица и/или жевательных мышц, однако этот эпоним единогласно исследователями не поддерживается [13]. Впервые эпоним был применен в 1972 г. G. Paulson, описавшим 3 пациентов с блефароспазмом и оромандибулярными дистониями, подчеркнувшим их патофизиологическую общность [13, 19, 20].

В 1976 г. С.Д. Marsden для обозначения синдрома блефароспазма и оромандибулярных гиперкинезов предложил термин «синдром Брейгеля», обратив внимание на пато-

логическое выражение лица, изображенного на картине Питера Брейгеля-старшего «Зевака» [21]. С тех пор в литературе начали применяться два эпонимических обозначения. Существоют и другие сведения, что термин «синдром Брейгеля» был впервые введен G.I. Gilbert в 1970-х гг. для обозначения гиперкинезов нижней челюсти, при этом отличительным признаком было отсутствие блефароспазма в картине дистонии.

В описании изучения патогенеза краниоцервикальной дистонии упоминается заслуживает английский невролог У. Говерс, который допускал наличие «истинной» формы заболевания, являющейся результатом гиперактивации нижних отделов мозга, наряду с существованием истерической кривошеи [4]. И. Бабинский докладывал о 2 случаях одновременного вовлечения в спазм мышц шеи и верхней конечности и предположил кортикоспинальную заинтересованность в механизме развития дистонии [23]. В 1907 г. Р. Крус описал 357 случаев спастической кривошеи, разделив их на 7 классов по этиологии [24].

На дальнейшие поиски этиологии дистоний существенное влияние оказало разделение психиатрии и неврологии на две обособленные специальности. В этих условиях дистонии оказались в компетенции неврологов, несмотря на то, что научный прогресс в изучении патологоанатомических и биохимических процессов постепенно сужал круг конверсионных заболеваний [4]. В частности, в посмертно опубликованном справочном тексте К. Вильсона «Неврология» (1940 г.) список моторных неврозов был сокращен до сравнительно небольшого числа болезней, включавших фокальные дистонии, тики и миоклонус [11].

Психоаналитические теории человеческого поведения, проникшие в искусство, литературу и популярную культуру в течение десятилетий после трудов Фрейда, оказали сильное влияние на отношение к дистонии. Появились теории об основополагающих эдиповом конфликте и психосексуальной тревоге. Весомым фактом в этом отношении стали спорадические сообщения об облегчении симптомов дистонии после психотерапии, а также наличие у многих из пациентов эмоциональной нестабильности. Были популярными символические интерпретации феноменологии: так, например, скручивание шеи расценивалось как непринятие стрессовых ситуаций, а зажмуривание глаз при блефароспазме — как желание закрыть глаза на мир. В этих теориях термин «невроз» подразумевал под собой различные состояния, при которых бессознательные конфликты или защитные механизмы трансформировались в физические симптомы. Растущая популярность этих психоаналитических теорий и отсутствие согласованности в невропатологии как науке привели в 1929 г. к необходимости принятия международного соглашения, согласно которому дистония перестала считаться болезнью нервной системы. Изначальный аргумент Г. Мейжа в пользу того, что фокальную краниальную дистонию следует рассматривать как патологию базальных ганглиев, получил небольшую поддержку [4].

Стремительное развитие знаний о дистонии подвергло сомнению преобладание концепции психогенной этиологии заболевания. Подробное описание торсионной дистонии в 1944 г. Э. Герцем продемонстрировало органическую природу генерализованной дистонии [4, 25–27]. В. Земан и соавт.

в 1959 г. представили науке доказательства наследственного характера заболевания. Благоприятные исходы у некоторых пациентов, получавших таламотомию или паллиотомию, наряду с сообщениями Р. Элдриджа и соавт. об ограниченной эффективности психотерапии служили доказательствами в пользу органической природы дистонии [28, 29]. Модель дистонии на животных после поражения базальных ганглиев была описана Д. Денни-Брауном в 1965 г. [4, 30].

Рост подспециализации в области расстройств движений в 1970-х гг. привел к формированию новых подходов к дистонии. Ключевую роль в переосмыслении этого вопроса сыграли два выдающихся невролога, заложивших основы отдельного направления «Movement disorders». С. Фан указал на ошибки в попытках влиять на течение генерализованной дистонии в рамках психических расстройств и игнорировании доказательств органической причины заболевания [31]. Обладающий тонким изобретательным разумом и потрясающим клиническим мышлением, Д. Марсен вывел фокальные дистонии с дебютом во взрослом возрасте за рамки неврозов. Его аргументы в пользу того, что эти расстройства имели физическую, а не психическую основу, опирались на две основные идеи. Он отметил, что идентичные паттерны непроизвольных движений формировались при наличии однозначных органических заболеваний базальных ганглиев — наследственных генерализованных дистоний и у пациентов, перенесших летаргический энцефалит. Используя электрофизиологические методы, он обнаружил общие закономерности в нарушении агонист-антагонистической мышечной активации при дистонии, что указывало на дисфункцию экстрапирамидной системы [32].

Был период, когда маятник качнулся так далеко от психической модели происхождения дистонии, что любые психиатрические симптомы считались вторичными по отношению к проблемам, создаваемым непроизвольными движениями. Вскоре стало ясно, что психогенная или функциональная дистония существует сама по себе [4].

Развитие знаний о генетике дистонии началось с 1989 г., когда ген DYT1, ответственный за развитие генерализованной дистонии с ранним началом, был локализован в 9-й хромосоме в 1989 г. и секвенирован спустя 8 лет [33]. С тех пор было описано 28 генетически детерминированных подтипов дистонии, обозначаемых по номенклатуре DYT. За последние несколько лет темпы открытий в генетике дистоний стремительно растут. Так, за один год было открыто 4 новых гена, ответственных за развитие первичной дистонии (CIZ1, ANO3, TUBB4A и GNAL) и есть все предпосылки предполагать, что темпы открытий в этой области будут только расти [34].

Современные знания о генезе краниоцервикальной дистонии представляют ее как заболевание мозга с нарушением функционирования сенсомоторного круга (сенсорные афференты—таламус—кора—базальные ганглии—таламус—кора—моторный ответ). Двигательные нарушения при краниоцервикальной дистонии ассоциированы с сенсорными, аффективными и поведенческими проявлениями.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.*

## Список литературы

1. Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B. et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord* 2013; 28: 863–873. DOI: 10.1002/mds.25475. PMID: 23649720.
2. Hippocrates. Coan Prenotions. Anatomical and Minor Clinical Writings. Cambridge: Harvard University Press, 2010; IX: 165.
3. Hippocrates. Works. Cambridge: Harvard University Press, 1979; IV: 143, 209.
4. Newby R.E., Thorpe D.E., Kemster P.A., Alty J.E. A history of dystonia: ancient to modern. *Mov Disord Clin Pract* 2017; 4: 478–485. DOI: 10.1002/mdc3.12493. PMID: 28920067.
5. York G.K., Steinberg D.A. Commentary. The diseases of Alexander the Great. *J Hist Neurosci* 2004; 13: 153–156. DOI: 10.1080/0964704049052160. PMID: 15370322.
6. Martinez Castrillo J.C., Mariscal A., Garcia Ruiz P. Ancient representation of Meige's syndrome in the Moche culture in the pre Columbian Peru. *Mov Disord* 2010; 25: 405–406. DOI: 10.1002/mds.22954. PMID: 20213832.
7. Bourget S. Sacrifice, violence, and ideology among the moche: the rise of social complexity in Ancient Peru. Austin: University of Texas Press, 2016: 294–296.
8. Caroti S., Oresme N. Quaestio contra divinatores horoscopios. *Arch Hist Doctrin Litt Moyen Age* 1976; 43: 294.
9. Thomas of Monmouth. The life and miracles of St. William of Norwich In: Jessop A. (ed.) The Life and Miracles of St William of Norwich. Cambridge: Cambridge University Press, 2011: 274.
10. Munts A.G., Koehler P.J. How psychogenic is dystonia? Views from past to present. *Brain* 2010; 133: 1552–1564. DOI: 10.1093/brain/awq050. PMID: 20350935.
11. Kinnier Wilson S.A. Neurology. Baltimore: The Williams & Wilkins Company, 1940: 1954–1955.
12. Scarron P. Oeuvres de M. Scarron. Nouvelle Édition. Amsterdam: J. Wetstein & G. Smith, 1737.
13. Залыалова З.А. Синдром Мейжа или сегментарная краниоцервикальная дистония: терминология, история изучения и современный взгляд. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015; 115(12): 133–136. DOI: 10.17116/jnevro2015115112133-136. PMID: 26978507.
14. Jankovic J., Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia; clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol* 1983; 13: 402–411. DOI: 10.1002/ana.410130406. PMID: 6838174.
15. Charcot J.M. Leçons du Mardi à la Salpêtrière. *Polycliniques* 1887–1888. Paris: Progrès Médical; 1887: 489–492.
16. Brissaud E. Vingt quatrième leçon. Tics et spasmes cloniques de la face In: Meige H. (ed) Leçons sur les Maladies Nerveuses: La Salpêtrière, 1893–1894. Paris: Masson; 1895: 502–520.
17. Meige H., Feindel E. Les Tics et leur Traitement. Paris: Masson, 1902.
18. Broussolle E., Laurencin C., Bernard E. et al. Early illustrations of geste antagoniste in cervical and generalized dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2015; 5: 332. DOI: 10.7916/D8KDI74. PMID: 26417535.
19. Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B. Classification and investigation of dystonia. London: Butterworths; 1987; 332–358.
20. Jahngir M.U., Patel B.C. Meige syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. PMID: 30020730
21. Marsden C.D. Blepharospasm- oromandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1976; 39: 1204–1209. DOI: 10.1136/jnnp.39.12.1204. PMID: 1011031.
22. Залыалова З.А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013; 113: 85–89. PMID: 23612417.
23. Babinski J. Sur le spasme du cou. *Rev Neurol (Paris)* 1901; 10: 693–696.
24. Cruchet R. Traité des torticolis spasmodiques, spasmes, tics, rythmies du cou, torticolis mental etc. Paris: Masson, 1907.
25. Herz E. Dystonia: I. Historical review; analysis of dystonic symptoms and physiologic mechanisms involved. *Arch Neurol Psychiatry* 1944; 51: 305–318.
26. Herz E. Dystonia: II. Clinical classification. *Arch Neurol Psychiatry* 1944; 51: 319–355.
27. Herz E. Dystonia: III. Pathology and conclusions. *Arch Neurol Psychiatry* 1944; 52: 20–26.
28. Zeman W., Kaelbling R., Pasamanick B., Jenkins J.T. Idiopathic dystonia musculorum deformans: I. The hereditary pattern. *Am J Hum Genet* 1959; 11: 188–202. PMID: 13661153.
29. Eldridge R., Riklan M., Cooper I.S. The limited role of psychotherapy in torsion dystonia. Experience with 44 cases. *JAMA* 1969; 210: 705–708. PMID: 5394403.
30. Denny Brown D. The nature of dystonia. *Bull N Y Acad Med* 1965; 41: 858–869.
31. Fahn S., Eldridge R. Definition of dystonia and classification of the dystonic states. *Adv Neurol* 1976; 14: 1–5. PMID: 941763.
32. Marsden C.D. The problem of adult onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writer's cramp, and torticollis, or axial dystonia). *Adv Neurol* 1976; 14: 259–276. PMID: 941774.

## References

1. Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B. et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord* 2013; 28: 863–873. DOI: 10.1002/mds.25475. PMID: 23649720.
2. Hippocrates. Coan Prenotions. Anatomical and Minor Clinical Writings. Cambridge: Harvard University Press, 2010; IX: 165.
3. Hippocrates. Works. Cambridge: Harvard University Press, 1979; IV: 143, 209.
4. Newby R.E., Thorpe D.E., Kemster P.A., Alty J.E. A history of dystonia: ancient to modern. *Mov Disord Clin Pract* 2017; 4: 478–485. DOI: 10.1002/mdc3.12493. PMID: 28920067.
5. York G.K., Steinberg D.A. Commentary. The diseases of Alexander the Great. *J Hist Neurosci* 2004; 13: 153–156. DOI: 10.1080/0964704049052160. PMID: 15370322.
6. Martinez Castrillo J.C., Mariscal A., Garcia Ruiz P. Ancient representation of Meige's syndrome in the Moche culture in the pre Columbian Peru. *Mov Disord* 2010; 25: 405–406. DOI: 10.1002/mds.22954. PMID: 20213832.
7. Bourget S. Sacrifice, violence, and ideology among the moche: the rise of social complexity in Ancient Peru. Austin: University of Texas Press, 2016: 294–296.
8. Caroti S., Oresme N. Quaestio contra divinatores horoscopios. *Arch Hist Doctrin Litt Moyen Age* 1976; 43: 294.
9. Thomas of Monmouth. The life and miracles of St. William of Norwich In: Jessop A. (ed.) The Life and Miracles of St William of Norwich. Cambridge: Cambridge University Press, 2011: 274.
10. Munts A.G., Koehler P.J. How psychogenic is dystonia? Views from past to present. *Brain* 2010; 133: 1552–1564. DOI: 10.1093/brain/awq050. PMID: 20350935.
11. Kinnier Wilson S.A. Neurology. Baltimore: The Williams & Wilkins Company, 1940: 1954–1955.
12. Scarron P. Oeuvres de M. Scarron. Nouvelle Édition. Amsterdam: J. Wetstein & G. Smith, 1737.
13. Zalyalova Z.A. [Meige's syndrome or segmental craniocervical dystonia: terminology, history and contemporary view]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2015; 115(12): 133–136. DOI: 10.17116/jnevro2015115112133-136. PMID: 26978507. (In Russ.)
14. Jankovic J., Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia; clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol* 1983; 13: 402–411. DOI: 10.1002/ana.410130406. PMID: 6838174.
15. Charcot J.M. Leçons du Mardi à la Salpêtrière. *Polycliniques* 1887–1888. Paris: Progrès Médical; 1887: 489–492.
16. Brissaud E. Vingt quatrième leçon. Tics et spasmes cloniques de la face In: Meige H. (ed) Leçons sur les Maladies Nerveuses: La Salpêtrière, 1893–1894. Paris: Masson; 1895: 502–520.
17. Meige H., Feindel E. Les Tics et leur Traitement. Paris: Masson, 1902.
18. Broussolle E., Laurencin C., Bernard E. et al. Early illustrations of geste antagoniste in cervical and generalized dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2015; 5: 332. DOI: 10.7916/D8KDI74. PMID: 26417535.
19. Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B. Classification and investigation of dystonia. London: Butterworths; 1987; 332–358.
20. Jahngir M.U., Patel B.C. Meige syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. PMID: 30020730
21. Marsden C.D. Blepharospasm- oromandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1976; 39: 1204–1209. DOI: 10.1136/jnnp.39.12.1204. PMID: 1011031.
22. Zalyalova Z.A. [Current classifications of dystonia, treatment strategy]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2013; 113: 85–89. PMID: 23612417. (In Russ.)
23. Babinski J. Sur le spasme du cou. *Rev Neurol (Paris)* 1901; 10: 693–696.
24. Cruchet R. Traité des torticolis spasmodiques, spasmes, tics, rythmies du cou, torticolis mental etc. Paris: Masson, 1907.
25. Herz E. Dystonia: I. Historical review; analysis of dystonic symptoms and physiologic mechanisms involved. *Arch Neurol Psychiatry* 1944; 51: 305–318.
26. Herz E. Dystonia: II. Clinical classification. *Arch Neurol Psychiatry* 1944; 51: 319–355.
27. Herz E. Dystonia: III. Pathology and conclusions. *Arch Neurol Psychiatry* 1944; 52: 20–26.
28. Zeman W., Kaelbling R., Pasamanick B., Jenkins J.T. Idiopathic dystonia musculorum deformans: I. The hereditary pattern. *Am J Hum Genet* 1959; 11: 188–202. PMID: 13661153.
29. Eldridge R., Riklan M., Cooper I.S. The limited role of psychotherapy in torsion dystonia. Experience with 44 cases. *JAMA* 1969; 210: 705–708. PMID: 5394403.
30. Denny Brown D. The nature of dystonia. *Bull N Y Acad Med* 1965; 41: 858–869.
31. Fahn S., Eldridge R. Definition of dystonia and classification of the dystonic states. *Adv Neurol* 1976; 14: 1–5. PMID: 941763.
32. Marsden C.D. The problem of adult onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writer's cramp, and torticollis, or axial dystonia). *Adv Neurol* 1976; 14: 259–276. PMID: 941774.

33. Ozelius L., Kramer P.L., Moskowitz C.B. et al. Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q32–q34. *Neuron* 1989; 2: 1427–1434. DOI: 10.1016/0896-6273(89)90188-8. PMID: 2576373.
34. Charlesworth G., Bhatia K.P., Wood N.W. The genetics of dystonia: new twists in an old tale. *Brain* 2013; 136(Pt 7): 2017–2037. DOI: 10.1093/brain/awt138. PMID: 23775978.

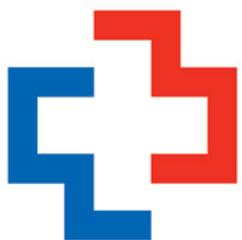
*Поступила 04.06.2019*  
*Принята в печать 11.10.2019*

33. Ozelius L., Kramer P.L., Moskowitz C.B. et al. Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q32–q34. *Neuron* 1989; 2: 1427–1434. DOI: 10.1016/0896-6273(89)90188-8. PMID: 2576373.
34. Charlesworth G., Bhatia K.P., Wood N.W. The genetics of dystonia: new twists in an old tale. *Brain* 2013; 136(Pt 7): 2017–2037. DOI: 10.1093/brain/awt138. PMID: 23775978.

*Received 04.06.2019*  
*Accepted 11.10.2019*

**Информация об авторах:** Хаятова Зифа Гумеровна — аспирант кафедры неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия;  
Залялова Зулейха Абдуллаязновна — д.м.н., проф. кафедры неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»; руководитель Республиканского клинико-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан, Казань, Россия.

**Information about the authors:** Zifa G. Khayatova, MD, PhD student, Department of neurology and rehabilitation, Kazan State Medical University, Kazan, Russia;  
Zuleykha A. Zalyalova, Prof., PhD, Department of neurology and rehabilitation, Kazan State Medical University; Director of Republican Centre of Movement Disorders and Botulinum Therapy, Kazan, Russia.



# РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK\*

\* Ежегодно входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ  
On the annual list of events supported by the Russian Ministry of Health Care

## 2–6 декабря 2019



### За здоровую жизнь

X Международный форум по профилактике  
неинфекционных заболеваний и формированию  
здорового образа жизни



### Здравоохранение

29-я международная выставка  
«Медицинская техника, изделия медицинского  
назначения и расходные материалы»



### Здоровый образ жизни

13-я международная выставка «Средства реабилитации  
и профилактики, эстетическая медицина, фармацевтика  
и товары для здорового образа жизни»

## 2–5 декабря 2019



### MedTravelExpo

**Санатории. Курорты. Медицинские центры**

3-я международная выставка медицинских  
и оздоровительных услуг, технологий оздоровления  
и лечения в России и за рубежом



[www.zdravo-expo.ru](http://www.zdravo-expo.ru)



#### Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «ЭКСПОЦЕНТР»

#### При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии наук
- ТПП РФ
- Всемирной организации здравоохранения
- Федерального агентства по туризму (Ростуризм)

**60** ЭКСПОЦЕНТР



Россия, Москва, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

Реклама **12+**

# РЕБИФ® – ОПЫТ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ ЖИТЬ<sup>1-8</sup>

Более 20 лет клинических исследований и клинического опыта применения, позволяют неврологам во всем мире, продолжать полагаться на Ребиф.<sup>1-4</sup>



**Rebif**<sup>®</sup>  
(interferon beta-1a)

**MERCK**

<sup>1</sup> PRISMS Study Group. Lancet. 1998;352(9139):1498-1504.

<sup>2</sup> PRISMS Study Group. Neurology. 2001;56(12):1628-1636.

<sup>3</sup> Kappos L et al. Neurology. 2006;67(6):944-953.

<sup>4</sup> Kappos L et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(11):1202-1207.

<sup>5</sup> Schwid S et al. Clin Ther. 2007;29(9):2031-2048.

<sup>6</sup> Rebif<sup>®</sup>. EU summary of product characteristics. July 2016.

<sup>7</sup> SPECTRIMS Study Group. Neurology. 2001;56(11):1496-1504.

<sup>8</sup> Veugelers P et al. Mult Scler. 2009;15(11):1286-1294.

## КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ НА ОСНОВАНИИ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА РЕБИФ®

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** П №014563/01

**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Ребиф® / Rebif®

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** Интерферон бета-1a

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** Раствор для подкожного введения

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** Цитокины

**КОД АТХ:** L03AB07

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Ребиф® назначается для лечения:

- пациентов с первым эпизодом демиелинизации, в основе которого лежит острый воспалительный процесс, если иные диагнозы были исключены, и если существует высокий риск развития клинически достоверного рассеянного склероза;
- пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, у которых заболевание характеризуется двумя или более обострениями за предшествующие два года. Эффективность не была продемонстрирована у пациентов с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом в отсутствии обострений

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительностью к природному или рекомбинантному интерферону бета, к другим компонентам препарата.
- Инициация терапии во время беременности.
- Тяжелые депрессивные нарушения и/или суицидальные идеи.
- Эпилепсия в случае отсутствия эффекта от применения соответствующей терапии.
- Возраст до 12 лет.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат вводят подкожно. Лечение следует начинать под контролем врача-специалиста, имеющего опыт лечения данного заболевания.

Лечение препаратом Ребиф® с целью развития тахифилаксии и снижения нежелательных реакций рекомендуется начинать с дозы 8,8 мкг (0,2 мл препарата с дозировкой 22 мкг или 0,1 мл препарата с дозировкой 44 мкг) в течение первых 2-х недель, в течение 3-й и 4-й недель – в дозе 22 мкг (0,5 мл препарата с дозировкой 22 мкг или 0,25 мл препарата с дозировкой 44 мкг).  
Препарат следует принимать в одно и то же время (желательно вечером)

### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Самые частые побочные реакции, наблюдающиеся при лечении препаратом Ребиф®, связаны с возникновением гриппоподобного синдрома. Гриппоподобные симптомы бывают особенно выраженными в начале лечения и ослабевают по частоте по мере продолжения лечения. Примерно у 70% пациентов, принимающих препарат Ребиф®, можно ожидать появления типичного гриппоподобного синдрома в первые шесть месяцев после начала лечения. Примерно у 30% пациентов возникают реакции в месте инъекции, преимущественно умеренное раздражение или эритема. Асимптотическое повышение лабораторных показателей печеночной функции и снижение количества лейкоцитов также являются частыми.

Необходимо информировать врача о любых перечисленных выше побочных реакциях, а также о тех, которые не указаны в данной инструкции.

При сохранении побочных реакций в течение длительного времени или в случае развития тяжелых побочных реакций по усмотрению врача допускается временное снижение дозы препарата или прерывание лечения.

Не следует прекращать лечение или изменять дозу без указания лечащего врача.

**ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ  
И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ  
СЛЕДУЕТ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:**

ООО «МЕРК»,  
115054 Москва, ул. Валуевая, д. 35  
тел.: +7 (495) 937-33-04, факс: +7 (495) 937-33-05,  
e-mail: safety@merck.ru или  
drugsafety.russia@merckgroup.com

Перед применением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения РЕБИФ®