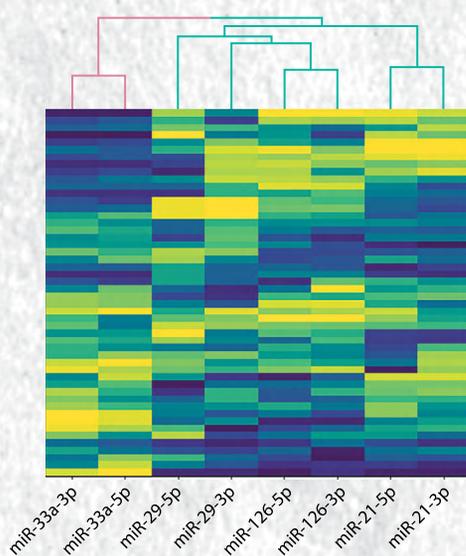


# Анналы

клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ

Том 16 № 1



## **Оригинальные статьи**

---

### **Клиническая неврология**

МикроРНК при каротидном атеросклерозе  
Врождённый и адаптивный иммунитет при болезни Паркинсона  
Реабилитация и эпилепсия

### **Экспериментальная неврология**

Нейроны пириформной коры после обонятельной стимуляции

## **Научный обзор**

---

Варианты строения эпифиза

## **Технологии**

---

Двусторонняя стимуляция субталамического ядра  
Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III

## **Клинический разбор**

---

Синдром Лебера  
Кортикобазальный синдром

## **История медицины и неврологии**

---

100-летие кафедры неврологии в Перми

## 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)

Танашиян 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

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., иностр. 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)

Одинак 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 Ханта Хинтона (Мюнстер, Германия)

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

Салмина А.Б. — д.м.н., проф., ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, 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)

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

Фейгин В.Л. — д.м.н., проф., иностр. член РАН, 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., ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

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

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

Григорьев 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)

Залаялова З.А. — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» (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)

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)

Хаспеклов Л.Г. — д.б.н., 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 16 № 1 2022

[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: +7 (916) 691-92-65, верстка: А.А. Виноградова, редактор: М.И. Лаптева, технический редактор: С.М. Сосновская.

Адрес издательства: Россия, 125315, Москва, ул. Усиевича, д. 1, п. 2, оф. 59, [www.soveropress.ru](http://www.soveropress.ru)

Адрес редакции: Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Тел.: +7(499) 740-80-79, e-mail: [annaly-nevrologii@neurology.ru](mailto:annaly-nevrologii@neurology.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 при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации 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 неограничен.

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. 2 к статье А.А. Раскуражева и словт. (с. 5).

## EDITOR-IN-CHIEF

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

## DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Illarionovskiy 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

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.), For. Memb. of RAS, 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)

Luikyanov 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)

Proinin 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.), Research Center of Neurology (Moscow, 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. – D. Sci. (Med.), Prof., 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.), Research Center of Neurology (Moscow, 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)

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)

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)

Limborskaya 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)

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

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

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

Zalyalova Z.A. – Prof., D. Sci. (Med.), Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

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

Volume 16 No. 1 2022  
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: +7 (916) 691-92-65, makeup manager: A.A. Vinogradova, editor: M.I. Lapteva, technical editor: S.M. Sosnovskaya.

Publishing House: 125315, Moscow, Usievich str., 1, p. 2, of. 59, Russia. www.sovereignpress.ru

Editorial Office: Russia, 125367 Moscow, Volokolamskoe schosse, 80. Phone: +7(499) 740-80-79, e-mail: annaly-nevrologii@neurology.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 under the Ministry of Science and Higher Education 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, unlimited circulation.

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: 11878 (for one year), 29662 (for six months).

On the front cover: Figure 2 from the article A.A. Raskurazhev et al. (p. 5).

## В номере:

### Оригинальные статьи

#### Клиническая неврология

МикроРНК как значимые биомаркеры атеросклеротической цереброваскулярной патологии 5  
*Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Кузнецова П.И., Танашиян М.М.*  
 ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Особенности показателей врождённого и адаптивного иммунитета у пациентов с болезнью Паркинсона 14  
*Красаков И.В., Давыдова Н.И., Калашникова А.А., Литвиненко И.В., Алексанин С.С., Макарова Н.В.*  
 ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова», Санкт-Петербург, Россия; ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Реабилитация детей раннего возраста с двигательными нарушениями и эпилепсией: рациональный подход и эффективность 24  
*Букреева Е.А., Седенкова Т.А., Калужный А.В., Осипова Г.А., Соколов П.Л., Сергеенко Е.Ю., Чебаненко Н.В., Лайшева О.А.*  
 ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

#### Экспериментальная неврология

Экспрессия ГАМКергических и глутаматергических нейронов после обонятельной стимуляции в пириформной коре мышей в динамике постнатального развития 32  
*Панина Ю.А., Успенская Ю.А., Лопатина О.Л., Салмина А.Б.*  
 Научно-исследовательский институт молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный аграрный университет», Красноярск, Россия; Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия; ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

#### Научный обзор

Эпифиз: варианты строения и их роль в возникновении неврологических и психических расстройств 39  
*Шилова А.В., Ананьева Н.И., Сафонова Н.Ю., Лукина Л.В.*  
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

#### Технологии

Двусторонняя стимуляция субталамического ядра в условиях общей и местной анестезии 46  
*Асриянц С.В., Томский А.А., Гамалея А.А., Поддубская А.А., Седов А.С., Пронин И.Н.*  
 ФГАОУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия; ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова», Москва, Россия

Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's cognitive examination III — ACE-III): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии 53  
*Варако Н.А., Архипова Д.В., Ковязина М.С., Юсупова Д.Г., Зайцев А.Б., Зимин А.А., Соломина А.В., Бундхун П., Рамчандани Н.М., Супонева Н.А., Пирадов М.А.*  
 ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБНУ «Психологический институт» РАО, Москва, Россия; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия; Ассоциация контекстуально-поведенческой науки, Дженисон, США; Больница Виктория, Кандос, Маврикий; Национальная больница Кеньятта, Найроби, Кения

#### Клинический разбор

Клинические наблюдения синдрома Лебера с неврологической симптоматикой и без неё 59  
*Котов С.В., Сидорова О.П., Бородатая Е.В., Василенко И.А., Бородин А.В.*  
 ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Кортикобазальный синдром как фенотипическое проявление различных нейродегенеративных заболеваний: описание серии случаев 64  
*Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.*  
 ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

#### История медицины и неврологии

К 100-летию юбилею кафедры неврологии в Перми 71  
*Каракулова Ю.В., Байдина Т.В., Селянина Н.В., Шестаков В.В.*  
 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

## Table of Contents:

### Original articles

#### Clinical neurology

- MicroRNA as significant biomarkers of cerebrovascular atherosclerosis 5  
*Raskurazhev A.A., Shabalina A.A., Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M.*  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*
- 

- Features of innate and adaptive immunity in patients with Parkinson's disease 14  
*Krasakov I.V., Davydova N.I., Kalashnikova A.A., Litvinenko I.V., Aleksanin S.S., Makarova N.V.*  
*A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia; S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia*
- 

- Rehabilitation of young children with movement disorders and epilepsy: rational approach and efficacy 24  
*Bukreeva E.A., Sednenkova T.A., Kalyuzhny A.V., Osipova G.A., Sokolov P.L., Sergeenko E.Yu., Chebanenko N.V., Laysheva O.A.*  
*Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky, Moscow, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University Moscow, Moscow, Russia*
- 

#### Experimental neurology

- Expression of GABAergic and glutamatergic neurons after olfactory stimulation in the mouse piriform cortex during postnatal development 32  
*Panina Yu.A., Uspenskaya Yu.A., Lopatina O.L., Salmina A.B.*  
*Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; Krasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk, Russia; Center for collective use Molecular & Cell Technologies, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; Research Center of Neurology, Moscow, Russia*
- 

### Reviews

- Pineal gland: structural variants and their role in neurological and psychiatric disorders 39  
*Shilova A.V., Ananyeva N.I., Safonova N.Yu., Lukina L.V.*  
*V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia; Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*
- 

### Technologies

- Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus under local and general anaesthesia 46  
*Asiryants S.V., Tomskiy A.A., Gamaleya A.A., Poddubskaya A.A., Sedov A.S., Pronin I.N.*  
*Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia; Semenov Institute of Chemical Physics, Moscow, Russia*
- 

- The Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III): linguistic and cultural adaptation into Russian 53  
*Varako N.A., Arkhipova D.V., Kovyazina M.S., Yusupova D.G., Zaytsev A.B., Zimin A.A., Solomina A.V., Bundhun P., Ramchandani N.M., Suponeva N.A., Piradov M.A.*  
*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; Psychological Institute of Russian Academy of Education, Moscow, Russia; Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; Association for Contextual Behavioral Science, Jenison, Michigan, USA; Victoria Hospital, Candos, Mauritius; Kenyatta National Hospital, Nairobi, Kenya*
- 

### Clinical analysis

- Clinical observations of Leber hereditary optic neuropathy with and without neurological symptoms 59  
*Kotov S.V., Sidorova O.P., Borodataya E.V., Vasilenko I.A., Borodin A.V.*  
*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia*
- 

- Corticobasal syndrome as a phenotype of various neurodegenerative disorders: a case series 64  
*Shpilyukova Yu.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.*  
*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*
- 

### History of medicine and neurology

- For the 100<sup>th</sup> anniversary of the Department of neurology in Perm 71  
*Karakulova Yu.V., Baidina T.V., Selyanina N.V., Shestakov V.V.*  
*E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia*



# МикроРНК как значимые биомаркеры атеросклеротической цереброваскулярной патологии

А.А. Раскуражев, А.А. Шабалина, П.И. Кузнецова, М.М. Танашян

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Каротидный атеросклероз (КА) является одной из главных причин ишемических нарушений мозгового кровообращения. МикроРНК — относительно новая группа биомаркеров, часть из которых ассоциирована с процессами атерогенеза.

**Цель исследования** — оценка экспрессии ряда микроРНК у пациентов с цереброваскулярной патологией (ЦВП) в зависимости от выраженности КА.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 50 человек (медиана возраста 66 [61; 71] лет, 58% из них — мужчины) с ЦВП на фоне КА. Пациенты были разделены на две группы: у 16 пациентов (32%) стеноз внутренней сонной артерии (ВСА) составил 70% и более (основная группа), остальные 34 пациента со стенозом <70% вошли в группу сравнения. Определяли экспрессию следующих микроРНК: miR-126-5p, miR-126-3p, miR-29-5p, miR-29-3p, miR-33a-5p, miR-33a-3p, miR-21-5p, miR-21-3p.

**Результаты.** У пациентов с КА высоких градаций по сравнению с группой сравнения была снижена экспрессия miR-126-5p/-3p (4,8 и 5,9 vs. 8,5 и 7,6 соответственно;  $p < 0,001$ ), miR-29-3p (7,6 vs. 10,3;  $p < 0,001$ ) и повышена — miR-33a-5p (46,3 vs. 40,0;  $p < 0,05$ ). Кластерный анализ подтвердил характерные паттерны экспрессии указанных микроРНК у пациентов с разной степенью поражения ВСА. Также определены значимые отрицательные корреляции между степенью стеноза и экспрессией miR-126-5p ( $\rho = -0,83$ ;  $p < 0,05$ ), miR-126-3p ( $\rho = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ) и miR-29-3p ( $\rho = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** На основании анализа пациентов с атеросклеротической ЦВП представляется возможным разделить исследованные микроРНК на условно проатерогенные (miR-33a-5p/-3p) и атеропротективные (miR-126-5p/-3p, miR-29-3p, miR-21-5p/-3p). Указанные биомаркеры могут представлять диагностическую значимость в отношении предикции риска как прогрессирования КА, так и развития острых нарушений мозгового кровообращения, однако необходимы проспективные исследования.

**Ключевые слова:** каротидный атеросклероз, цереброваскулярная патология, микроРНК, биомаркеры

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».  
E-mail: rasckey@live.com. Раскуражев А.А.

**Для цитирования:** Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Кузнецова П.И., Танашян М.М. МикроРНК как значимые биомаркеры атеросклеротической цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022; 16(1): 5–13.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.1>

Поступила 18.01.2022 / Принята в печать 10.02.2022 / Опубликовано 21.03.2022

## MicroRNA as significant biomarkers of cerebrovascular atherosclerosis

Anton A. Raskurazhev, Alla A. Shabalina, Polina I. Kuznetsova, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** Carotid atherosclerosis (CA) is one of the main causes of ischaemic stroke. MicroRNA is a relatively new group of biomarkers, some of which are associated with atherogenesis.

The **aim** of the study was to evaluate the expression of several microRNAs in patients with cerebrovascular disease, depending on the severity of CA.

**Materials and methods.** The study included 50 people (median age 66 [61; 71] years, 58% men) with cerebrovascular disease secondary to CA. The patients were divided into two groups: 16 patients (32%) had  $\geq 70\%$  internal carotid artery (ICA) stenosis (main group), while the remaining 34 patients had  $< 70\%$  stenosis and formed the comparison group. Expression of the following microRNAs was measured: miR-126-5p, miR-126-3p, miR-29-5p, miR-29-3p, miR-33a-5p, miR-33a-3p, miR-21-5p and miR-21-3p.

**Results.** Compared to the comparison group, patients with a high degree of CA had reduced expression of miR-126-5p/-3p (4.8 and 5.9 vs. 8.5 and 7.6, respectively;  $p < 0.001$ ) and miR-29-3p (7.6 vs. 10.3;  $p < 0.001$ ), while miR-33a-5p expression was elevated (46.3 vs. 40.0;  $p < 0.05$ ). Cluster analysis confirmed typical expression patterns of these microRNAs in patients with varying degrees of ICA stenosis. Significant negative correlations were also found between the degree of stenosis and expression of miR-126-5p ( $\rho = -0.83$ ;  $p < 0.05$ ), miR-126-3p ( $\rho = -0.64$ ;  $p < 0.05$ ) and miR-29-3p ( $\rho = -0.62$ ;  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Based on an analysis of patients with cerebral atherosclerosis, the studied microRNAs can be divided into proatherogenic (miR-33a-5p/-3p) and atheroprotective (miR-126-5p/-3p, miR-29-3p, and miR-21-5p/-3p). These biomarkers can be diagnostically useful in predicting the risk of both CA progression and acute cerebrovascular accidents, yet prospective studies are required.

**Keywords:** carotid atherosclerosis, cerebrovascular disease, microRNA, biomarkers

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

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

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: rasckey@live.com. Raskurazhev A.A.

**For citation:** Raskurazhev A.A., Shabalina A.A., Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M. [MicroRNA as significant biomarkers of cerebrovascular atherosclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2022; 16(1): 5–13. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.1>

Received 18.01.2022 / Accepted 10.02.2022 / Published 21.03.2022

## Введение

Атеросклероз сосудов головного мозга и, преимущественно, каротидный атеросклероз (КА) является одной из основных причин развития ишемического инсульта и цереброваскулярной патологии (ЦВП). Эпидемиологические данные о распространённости КА в возрастной группе 30–79 лет указывают на рост заболеваемости в 2020 г. по сравнению с 2000 г.: так, расчётная частота увеличения толщины комплекса интима–медиа — 27,6%, выявления атеросклеротической бляшки в сонных артериях — 21,1%, каротидного стеноза (сужения просвета более 50%) — 1,5% [1]. С учётом хронического характера КА, его полиэтиологической природы (включающей, помимо прочего, роль воспаления, дисфункции эндотелия, нарушения метаболизма холестерина) [2] и ассоциации с множеством факторов риска поиск возможных биомаркеров развития и прогрессирования этого состояния представляется одним из перспективных направлений профилактики ЦВП.

Ранее нами был проведён цикл работ по определению гемореологического и гемостазиологического профилей у пациентов с различными проявлениями КА, описана информативность ряда биомаркеров этого спектра, разработана и внедрена в клиническую практику панель проатерогенной направленности [3, 4].

Важными новыми биомаркерами различных патологий являются микроРНК — небольшие (около 22 нуклеотидов), состоящие из одной цепочки некодирующие последовательности РНК, которые, по всей видимости, влияют на большинство биологических процессов [5].

Обычно микроРНК подавляют экспрессию генов путём взаимодействия с 3'-нетранслируемым участком таргетной матричной РНК, вызывая её деградацию и/или блокируя трансляцию продукта гена. Важным свойством микроРНК является плейотропность их действия, т.е. одна молекула может модулировать множество матричных РНК, вовлечённых в различные биологические процессы. Верно и обратное — одна мРНК может являться «целью» несколько микроРНК [6].

В проведённом нами пилотном исследовании на небольшой когорте пациентов с проявлениями хронической ЦВП были продемонстрированы различия в экспрессии miR-126-5p, miR-126-3p, miR-29-5p, miR-29-3p, miR-33a-5p, miR-33a-3p, miR-21-5p, miR-21-3p в зависимости от наличия у них каротидного атеросклероза [7].

**Цель** настоящей работы — анализ паттерна экспрессии указанных микроРНК у пациентов с выраженными каротидными стенозами (70% и более) — группой, представляющей наибольший интерес в качестве «модельного» варианта КА.

## Материалы и методы

В исследование были включены 50 человек (медиана возраста 66 [61; 71] лет; 58% мужчины) с ЦВП на фоне КА разной степени выраженности, подтверждённого данными ультразвукового исследования. Спектр ЦВП включал как последствия перенесённых более 6 мес назад ишемических нарушений мозгового кровообращения, так и хроническое течение сосудистой патологии головного мозга без чётких указаний на инсульт в анамнезе. Диагноз ЦВП устанавливали на основании жалоб, клинической картины и в соответствии с рутинными ангионейровизуализационными обследованиями, входящими в текущие стандарты оказания медицинской помощи.

У 16 (32%) пациентов стеноз внутренней сонной артерии (ВСА) составил 70% и более — эта когорта стала основной группой исследования. Остальные 34 пациента со стенозом ВСА <70% вошли в группу сравнения. Доля симптомных пациентов (т.е. перенёвших ипсилатеральное нарушение мозгового кровообращения) была сопоставима между группами: 5 (31%) и 8 (23,5%);  $p > 0,05$ .

К критериям исключения относились наличие декомпенсированных хронических заболеваний, опухолевых и паранеопластических процессов, патология крови.

Всем пациентам были проведены детальное клинико-неврологическое обследование, рутинные анализы крови (общий, биохимический, коагулограмма).

Основным объектом исследования стало определение экспрессии ряда микроРНК: miR-126-5p, miR-126-3p, miR-29-5p, miR-29-3p, miR-33a-5p, miR-33a-3p, miR-21-5p, miR-21-3p.

## Методика выделения и определения экспрессии микроРНК

Кровь для анализа забирали при кубитальной венопункции натощак в пробирку–вакутейнер с ЭДТА К3.

Использовали следующие реагенты и оборудование: смесь валидированных 20X праймеров и зондов для мишеней hsa-miR («Thermo Fisher Scientific»), набор для выделения

микроРНК из лейкоцитов «Leukocyte RNA Purification Plus Kit» («NORGEN Biotec Corp.»), набор для синтеза кДНК с матрицы микроРНК с использованием универсальных праймеров «TaqMan™ Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit» («Applied Biosystems™ Thermo Fisher Scientific»), амплификатор «Real-time CFX96 Touch» («BioRaD»).

Исследование микроРНК включало две стадии:

I. Выделение микроРНК из лейкоцитов в следующей последовательности: лизис эритроцитов, приготовление клеточного лизата, гомогенизация лизата, связывание с колонкой для гомогенизации, два этапа промывки колонок и обработка DNase I, элюирование РНК.

II. Определение количества копий микроРНК на амплификаторе с проведением обратной транскрипции.

### Этическая экспертиза

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 11-4/19 от 20.11.2019).

### Статистические методы

Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования R (версия 4.1.0) в программной оболочке «RStudio v.1.4.1717» и загружаемых модулей «tidyverse», «reshape2», «heatmaply», «ggstatsplot», «ggcorrplot». Непрерывные случайные величины представ-

лены в виде: медиана [нижний квартиль; верхний квартиль], категориальные — как частота (%). Две независимые группы сравнивали с использованием критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, пропорции в двух выборках — с помощью z-статистики Пирсона. С целью визуального представления относительного уровня экспрессии исследованных микроРНК использована «тепловая карта», где каждая строка соответствует одному наблюдению. Трансформация данных проведена с помощью функции «percentize», заключавшейся в применении эмпирической (выборочной) функции распределения к каждому значению переменных: таким образом, цвет ячейки указывает на значение перцентиля (то есть долю пациентов со значением экспрессии таким же или меньше). В использованной цветовой палитре «viridis» значения, близкие к 1, принимали жёлтый цвет, а близкие к 0 — тёмно-синий. Иерархическая кластеризация проведена с использованием алгоритма «optimal leaf ordering», визуализирована с помощью дендрограмм. Столбец «Стеноз» отражает оригинальное деление на группы, более тёмный цвет соответствует наличию у пациента стеноза ВСА 70% и более. Корреляционный анализ проводился непараметрическим методом с вычислением коэффициента Спирмена ( $\rho$ ). Пороговый уровень двусторонней статистической значимости был выбран равным 0,05.

### Результаты

Группы исследования и сравнения были сопоставимы по таким важным параметрам, как возраст, коморбидные состояния и приём основных групп препаратов (табл. 1).

Таблица 1. Основные демографические и общеклинические параметры обследованных

Table 1. The main demographic and clinical characteristics of the study subjects

Параметр Parameter	Стеноз $\geq 70\%$ Stenosis $\geq 70\%$ (n = 16)	Стеноз $< 70\%$ Stenosis $< 70\%$ (n = 34)	p
Возраст, лет Age, years	64,5 [60,3; 75,3]	66 [62; 70]	0,9335
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	27,0 [26,2; 28,4]	27,4 [25,0; 29,7]	0,876
Мужчины, n (%) Men, n (%)	11 (69%)	18 (53%)	0,4536
Сахарный диабет 2-го типа, n (%) Type 2 diabetes mellitus, n (%)	7 (44%)	12 (35%)	0,7931
Инсульт в анамнезе, n (%) History of stroke, n (%)	6 (37,5%)	9 (26,5%)	0,6433
Ипсилатеральное нарушение мозгового кровообращения, n (%) Ipsilateral cerebrovascular accident, n (%)	5 (31%)	8 (23,5%)	0,8142
Ишемическая болезнь сердца, n (%) Ischaemic heart disease, n (%)	8 (50%)	9 (26,5%)	0,1874
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) History of myocardial infarction, n (%)	4 (25%)	6 (17,6%)	0,8201
Фибрилляция предсердий, n (%) Atrial fibrillation, n (%)	0 (0%)	4 (11,7%)	0,3834
Приём ацетилсалициловой кислоты, n (%) Aspirin use, n (%)	16 (100%)	29 (85%)	0,2663
Приём статинов, n (%) Statin use, n (%)	15 (94%)	28 (82%)	0,6952
Атеросклероз других локализаций, n (%) Atherosclerosis in other locations, n (%)	15 (94%)	14 (41%)	0,001

Таблица 2. Отдельные результаты липидограммы и коагулограммы

Table 2. Selected results from the lipid profile and coagulation profile

Параметр Parameter	Стеноз $\geq 70\%$ Stenosis $\geq 70\%$ (n = 16)	Стеноз $< 70\%$ Stenosis $< 70\%$ (n = 34)	p
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/liter	4,7 [4,3; 5,6]	5,2 [4,4; 6,9]	0,323
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/liter	1,3 [0,9; 2,1]	1,8 [1,2; 2,0]	0,625
Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л High density lipoproteins, mmol/liter	1,8 [1,5; 2,2]	1,7 [1,4; 2,1]	0,5394
Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л Low density lipoproteins, mmol/liter	2,2 [1,7; 2,8]	2,2 [1,3; 2,7]	0,5886
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/liter	3,5 [3,0; 4,1]	3,6 [3,1; 4,2]	0,7472
Активированное частичное тромбопластиновое время, с Activated partial thromboplastin time, sec	28,9 [27,3; 33,0]	28,2 [25,3; 29,5]	0,1162

Таблица 3. Уровень лейкоцитарной экспрессии микроРНК ( $\times 10^6$  копий) у обследованныхTable 3. Leukocyte microRNA expression level ( $\times 10^6$  copies) in the study subjects

МикроРНК MicroRNA	Стеноз $\geq 70\%$ Stenosis $\geq 70\%$ (n = 16)	Стеноз $< 70\%$ Stenosis $< 70\%$ (n = 34)	p
miR-126-5p	4,8 [4,6; 5,4]	8,5 [6,7; 10,4]	$< 0,001$
miR-126-3p	5,9 [5,2; 6,6]	7,6 [6,9; 10,5]	$< 0,001$
miR-29-5p	26,4 [24,5; 30,1]	28,6 [24,6; 32,6]	0,3383
miR-29-3p	7,6 [6,6; 8,9]	10,3 [8,7; 13,3]	$< 0,001$
miR-33a-5p	46,3 [41,3; 48,4]	40,0 [36,8; 45,4]	0,01078
miR-33a-3p	42,0 [41,3; 45,9]	42,0 [36,7; 43,4]	0,08045
miR-21-5p	9,1 [7,5; 9,8]	9,7 [7,6; 12,1]	0,3439
miR-21-3p	9,2 [8,3; 10,5]	11,1 [8,4; 12,1]	0,08235

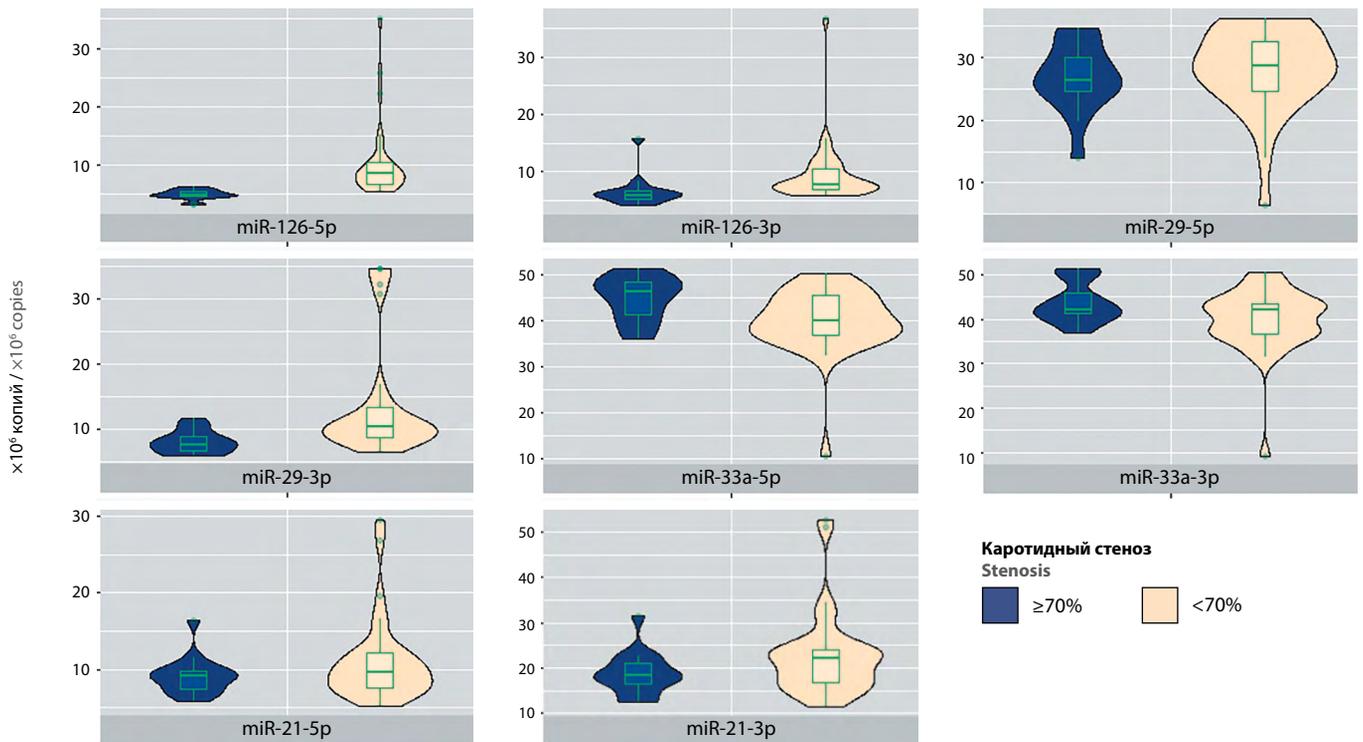
Не было различий и между частотой перенесённых ишемических нарушений мозгового кровообращения, включая ипсилатеральные (37,5% vs 26,5%;  $p = 0,6433$ ). Распространённость нарушений углеводного обмена достоверно не различалась между группами (44% и 35%;  $p = 0,7931$ ); также не было значимых отличий в степени компенсации сахарного диабета 2-го типа. Гендерное соотношение в группе пациентов с выраженным каротидным стенозом было более сдвинуто в сторону мужчин, что, однако, объясняется в целом преобладанием их в нашей когорте. Помимо этого необходимо отметить достаточно хорошую приверженность к назначенной терапии в обеих группах пациентов: так, антиагрегантную терапию (препараты ацетилсалициловой кислоты) принимали все пациенты со стенозами ВСА 70% и более и 85% пациентов из группы сравнения.

Единственным статистически значимым различием между группами стало более выраженное распространение атеросклеротического процесса у пациентов с каротидными стенозами высоких градаций — так, почти у всех пациентов основной группы выявлялся атеросклероз других локализаций, в то время как в группе сравнения таких пациентов было менее половины (41%;  $p = 0,001$ ).

Исследуемые группы были сопоставимы по основным показателям липидного профиля и гемостаза (табл. 2). Нескольку более благоприятная картина по уровню общего холестерина и липопротеинов высокой плотности у пациентов с выраженными стенозами ВСА может быть связана с более высокой частотой приёма липид-снижающей терапии (94% vs. 82%;  $p > 0,05$ ).

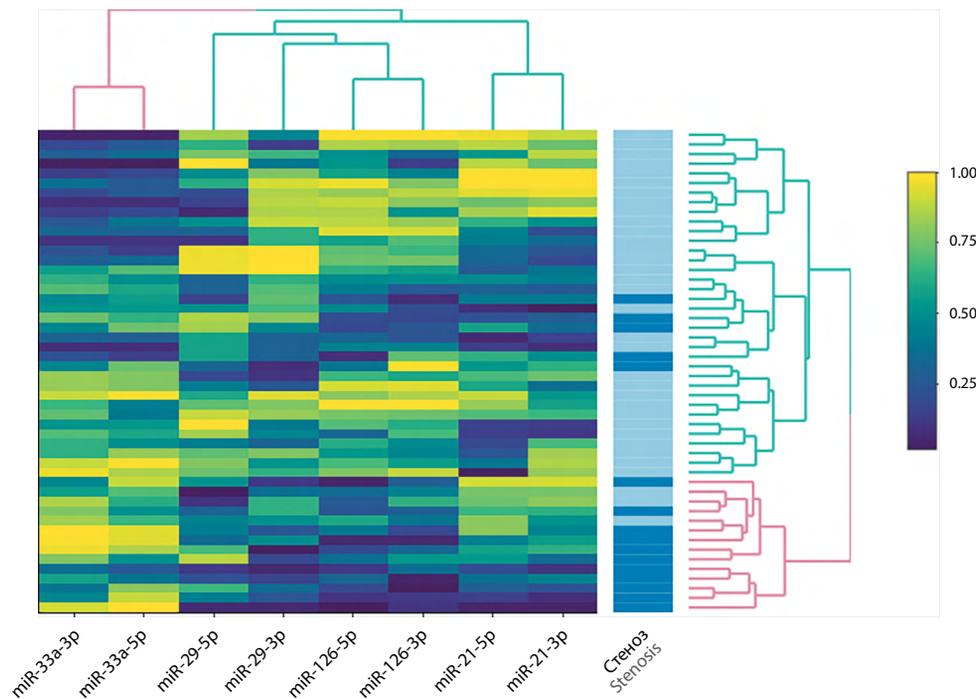
Уровень лейкоцитарной экспрессии исследованных микроРНК наглядно представлен на рис. 1, а детали приведены в табл. 3.

Основные статистически значимые различия продемонстрировали miR-126-5p/-3p, miR-29-3p (снижение их экспрессии у пациентов с выраженным стенозом) и miR-33a-5p (гиперэкспрессия в группе со стенозом 70% и более). Примечательно, что уровень экспрессии основной части исследованных микроРНК, образующихся с противоположных концов одной пре-микроРНК и обозначаемых -5p и -3p, был сопоставим между собой, за исключением miR-29, у которой экспрессия -5p варианта была практически в 3 раза выше, чем у парной микроРНК.



**Рис. 1.** Уровень лейкоцитарной экспрессии микроРНК у пациентов в зависимости от степени каротидного стеноза (представлен в виде совмещенного violin plot [распределение данных и плотность вероятности] и box-plot [прямоугольник — межквартильный интервал, горизонтальная линия — медиана, вертикальные линии — разброс]).

**Fig. 1.** Leukocyte microRNA expression level in patients, depending on the degree of carotid stenosis (shown as a combined violin plot [data distribution and probability density] and box plot [rectangle — interquartile interval, horizontal line — median, vertical lines — spread]).

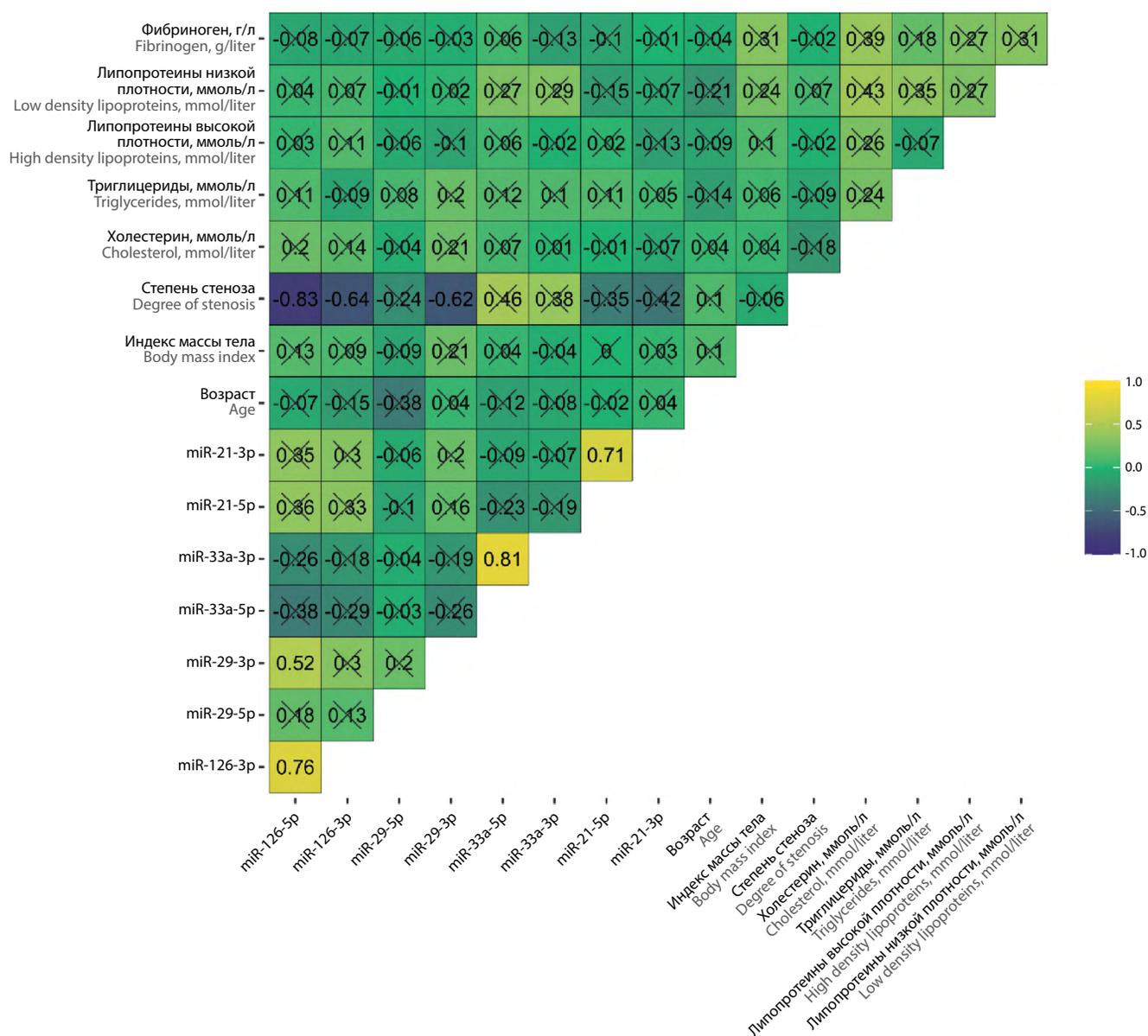


**Рис. 2.** Тепловая карта относительной экспрессии микроРНК.

Синяя гамма отражает более низкие уровни экспрессии, жёлтая — более высокие, столбец «Стеноз» — распределение пациентов по степени каротидного стеноза (более тёмный цвет — стеноз 70% и более). Представленные дендрограммы отражают процесс иерархической кластеризации.

**Fig. 2.** Heat map of the relative microRNA expression.

The blue indicates lower levels of expression and the yellow indicates higher levels. The “Stenosis” column is the patient distribution according to the degree of carotid stenosis (the darker colour corresponds to  $\geq 70\%$  stenosis). The provided dendrograms reflect the process of hierarchical clustering.



**Рис. 3. Корреляционный анализ.**

В ячейках указаны коэффициенты ранговой корреляции Спирмена ( $\rho$ ), цвет ячейки зависит от направления (синий оттенок — отрицательная, жёлтый — положительная, зелёный — близкие к 0) взаимосвязи, а также её выраженности (интенсивность соответствующего оттенка). Зачёркнуты незначимые корреляции ( $p > 0,05$ ).

**Fig. 3. Correlation analysis.**

The cells contain Spearman's rank correlation coefficient ( $\rho$ ), the cell colour depends on the direction (blue is negative, yellow is positive, green is close to 0) of the correlation, as well as its significance (intensity of the corresponding shade). Non-significant correlations are crossed out ( $p > 0,05$ ).

Для идентификации возможных кластеров по уровню экспрессии микроРНК была сформирована тепловая карта (рис. 2). На ней достаточно чётко визуализируются по крайней мере два кластера с сопоставимыми паттернами экспрессии микроРНК: верхняя четверть характеризуется сниженной экспрессией miR-33a-3p/-5p и более высокой — miR-126-5p/-3p, miR-29-3p и miR-21-5p/-3p (здесь представлены только пациенты со каротидным стенозом менее 70%); а в нижней четверти наблюдается обратная картина — гиперэкспрессия miR-33a-3p/-5p вкуче со сниженной экспрессией всех остальных исследованных ми-

кроРНК (в этой части абсолютное большинство — пациенты с каротидными стенозами высокой градации).

Помимо этого, был проведён корреляционный анализ (рис. 3), который не продемонстрировал статистически значимой связи между большей частью пар показателей. Выявлены ожидаемые прямые корреляции между уровнями экспрессии пар микроРНК (например, между miR-21-3p и miR-21-5p;  $\rho = 0,71$ ;  $p < 0,05$ ), а также отсутствие таковой для miR-29-3p и miR-29-5p ( $\rho = 0,2$ ;  $p > 0,05$ ). Выделяются на этом фоне значимые отрицатель-

ные корреляции между степенью стеноза и экспрессией miR-126-5p ( $\rho = -0,83$ ;  $p < 0,05$ ), miR-126-3p ( $\rho = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ) и miR-29-3p ( $\rho = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Атеросклеротическая ЦВП является одной из наиболее важных подгрупп сосудистых заболеваний нервной системы. Разработаны и внедрены широкие возможности её профилактики — как медикаментозной, так и хирургической/ангиореconstructивной. Высокую социально-экономическую значимость этой патологии придаёт большое число потенциально корригируемых факторов риска, в числе которых курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, диета, образ жизни, загрязнение окружающей среды и др. [1]. В многочисленных исследованиях идентифицированы различные звенья атерогенеза, однако основные молекулярные механизмы и возможности прецизионной биомаркерной диагностики до сих пор не реализованы на практике в полной мере.

В нашем исследовании на относительно небольшой когорте пациентов с ЦВП на фоне КА показан дифференцированный паттерн экспрессии ряда микроРНК, ассоциированных с КА в зависимости от степени стеноза. В качестве основного разделения на группы нами был выбран уровень 70% стеноза ВСА, поскольку когорты пациентов с выраженным каротидным стенозом является более угрожаемой по развитию инсульта, чем, например, пациенты со стенозом ВСА в диапазоне 50–69% — по данным метаанализа [8], отношение рисков составило 2,1 (95% ДИ 1,7–2,5). Применённые в работе методики статистической обработки и визуализации данных позволили условно выделить две группы микроРНК: экспрессия одних повышается в группе выраженного стеноза (miR-33a-3p/-5p, «проатерогенные»), экспрессия других — снижается (miR-126-5p/-3p, miR-29-3p и miR-21-5p/-3p, «атеропротективные»).

MiR-33a активно вовлечена в метаболизм липидов (в том числе путём замедления выведения холестерина из макрофагов вследствие подавления экспрессии ABCA1 [9]), а использование антагонистов к ней (так называемых антагомиров) в экспериментальных животных моделях приводило к повышению уровня ЛПВП сыворотки и снижению содержания холестерина в периферических тканях [10]. Дефицит miR-33a приводил к замедлению и регрессу атеросклеротического поражения у apoE<sup>-</sup>/apoE<sup>-</sup>-мышей [11]. Интересными представляются также данные о снижении эндогенного амилоида  $\beta$  в головном мозге на фоне дефицита miR-33a [12]. В представленной нами когорте miR-33a была одной из наиболее экспрессируемых микроРНК — в особенности, у пациентов с выраженными каротидными стенозами, что позволяет рассматривать её в качестве значимого биомаркера КА.

Семейство микроРНК miR-29 играет важную роль в ремоделировании и повреждении сосудистой стенки путём регуляции синтеза коллагена, воспалительной реакции и иных генов внеклеточного матрикса [13]. Экспрессия miR-29 также ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией на фоне гипергликемии [14]. В некоторых исследованиях, однако, получены противоположные результаты — так, в работе Y. Huang и соавт. уровни циркулирующей miR-29 были выше в группе пациентов с асимптомным КА [15]. Помимо этого, в экспериментальной модели атероскле-

роза введение антагонистов miR-29 вело к стабилизации и регрессу атеросклеротической бляшки [16]. При этом в других работах (в частности, [17]) определена протективная роль miR-29a-3p, снижавшей уровень эндотелиальной дисфункции (концентрации VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина), индуцированной фактором некроза опухоли- $\alpha$ . Подобные противоречия в целом подтверждаются нашими данными, поскольку -3p и -5p варианты miR-29 экспрессировались неоднородно (в отличие от других пар микроРНК); более того, это была единственная микроРНК, у которой отсутствовала корреляция между уровнями экспрессии её вариантов. Это подчёркивает необходимость определения обоих вариантов miR-29 в дальнейших исследованиях.

MiR-126 была одной из первых открытых микроРНК, которые специфичны для сосудистой системы и играют критическую роль в её развитии (ангиогенезе). Уровень miR-126 снижается при достаточно большом числе сосудистых заболеваний и опухолей, а повышение её экспрессии благоприятно для таких патологий, как ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, диабетическая ангиопатия и др. [18]. Экспрессия miR-126-3p/-5p оказалась наиболее значимо сниженной в группе пациентов с выраженными каротидными стенозами, что подтверждает тезис об атеропротективной роли указанной микроРНК. Одним из потенциальных механизмов такого эффекта может служить подавление miR-126 молекулы клеточной адгезии VCAM-1, необходимой для инициации процесса лейкоцитарной инфильтрации сосудистой стенки [19]. Также в нашем исследовании именно уровни экспрессии miR-126-5p/-3p продемонстрировали наибольшую отрицательную корреляцию со степенью каротидного стеноза ( $\rho = -0,83$  и  $\rho = -0,64$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

MiR-21 описывается как «механо-микроРНК», подразумевая её роль в модуляции реакции сосудистой стенки на изменения напряжения сдвига тока крови. Дефицит miR-21 ведёт к нарушению пролиферации гладкомышечных клеток сосудов (что выражается в нарушении их ремоделирования), а также раннему развитию атеросклероза, некроза ядра атеросклеротической бляшки и поддержанию воспалительной реакции [20]. Экспрессия miR-21 резко снижена в области фиброзной покрышки разорвавшихся атеросклеротических бляшек, а ультразвук-направленная доставка аналогов miR-21 вела к стабилизации бляшки [21]. С другой стороны, у пациентов с артериальной гипертензией гиперэкспрессия miR-21 была сопряжена с эндотелиальной дисфункцией, снижением концентрации оксида азота и его метаболитов [22]. В нашей работе получены в целом нейтральные результаты в отношении разницы уровней miR-21 между группами, однако на тепловой карте показан кластер пациентов без выраженного каротидного стеноза с относительной гиперэкспрессией этой микроРНК.

К ограничениям настоящего исследования следует отнести малый объём выборки, потенциально недостаточная её репрезентативность, возможное влияние неучтённых нами факторов на уровень экспрессии микроРНК.

## Заключение

Результатом проведённого исследования пациентов с различной степенью КА (разделение групп — по стенозу ВСА 70%) стало описание паттерна экспрессии ряда микроРНК,

ассоциированных с различными патогенетическими этапами атерогенеза. На основании полученных данных представляется возможным разделить исследованные микроРНК на условно проатерогенные (miR-33a-5p/-3p) и атеропротективные (miR-126-5p/-3p, miR-29-3p, miR-21-5p/-3p). Продемонстрированные закономерности

определяют необходимость дальнейшего изучения роли микроРНК при атеросклеротической ЦВП, расширения когорты пациентов за счёт клинической разнородности изучаемой патологии, а также проспективного наблюдения с целью оценки риска прогрессирования КА и развития острых нарушений мозгового кровообращения.

## Список источников

1. Song P, Fang Z, Wang H. et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(5):e721–e729. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0. PMID: 32353319.
2. Wu M.Y., Li C.J., Hou M.F., Chu P.Y. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2034. DOI: 10.3390/ijms18102034. PMID: 28937652.
3. Танашян М.М., Раскуражев А.А., Шабалина А.А. и др. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015;9(3):20–25.
4. Танашян М.М., Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Лагода О.В. Патент № 2592237 от 2016 г. Способ диагностики течения «асимптомного» каротидного атеросклероза.
5. Раскуражев А.А., Танашян М.М. Роль микроРНК в цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(3):41–46. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.6.
6. Tajbakhsh A., Bianconi V., Pirro M. et al. Efferocytosis and atherosclerosis: regulation of phagocyte function by MicroRNAs. *Trends Endocrinol. Metab*. 2019;30(9):672–683. DOI: 10.1016/j.tem.2019.07.006. PMID: 31383556.
7. Raskurazhev A.A., Tanashyan M.M., Shabalina A.A. et al. Micro-RNA in patients with carotid atherosclerosis. *Hum Physiol*. 2020;46:880–885. DOI: 10.1134/S0362119720080113.
8. Howard D.P.J., Gaziano L., Rothwell P.M., Oxford Vascular Study. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2021;20(3):193–202. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30484-1. PMID: 33609477.
9. Kim S.H., Kim G.J., Umemura T. et al. Aberrant expression of plasma microRNA-33a in an atherosclerosis-risk group. *Mol Biol Rep*. 2017;44(1):79–88. DOI: 10.1007/s11033-016-4082-z. PMID: 27664032.
10. Marquart T.J., Allen R.M., Ory D.S., Baldán A. miR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(27):12228–32. DOI: 10.1073/pnas.1005191107. PMID: 20566875.
11. Horie T., Baba O., Kuwabara Y. et al. MicroRNA-33 deficiency reduces the progression of atherosclerotic plaque in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(6):e003376. DOI: 10.1161/JAHA.112.003376. PMID: 23316322.
12. Kim J., Yoon H., Horie T. et al. microRNA-33 Regulates ApoE lipidation and amyloid-β metabolism in the brain. *J Neurosci*. 2015;35(44):14717–26. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2053-15.2015. PMID: 26538644.
13. Bretschneider M., Busch B., Mueller D. et al. Activated mineralocorticoid receptor regulates micro-RNA-29b in vascular smooth muscle cells. *FASEB J*. 2016;30(4):1610–1622. DOI: 10.1096/fj.15-271254. PMID: 26728178.
14. Silambarasan M., Tan J.R., Karolina D.S. et al. MicroRNAs in hyperglycemia induced endothelial cell dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):518. DOI: 10.3390/ijms17040518. PMID: 27070575.
15. Huang Y., Li J., Chen J. et al. The association of circulating miR-29b and interleukin-6 with subclinical atherosclerosis. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44:1537–1544. DOI: 10.1159/000485649. PMID: 29197872.
16. Ulrich V., Rotllan N., Araldi E. et al. Chronic miR-29 antagonism promotes favorable plaque remodeling in atherosclerotic mice. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):643–653. DOI: 10.15252/emmm.201506031. PMID: 27137489.
17. Deng X., Chu X., Wang P. et al. MicroRNA-29a-3p reduces TNFα-induced endothelial dysfunction by targeting tumor necrosis factor receptor 1. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019;18:903–915. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.10.014. PMID: 31760375.
18. Yu B., Jiang Y., Wang X., Wang S. An integrated hypothesis for miR-126 in vascular disease. *Med Res Arch*. 2020;8(5):2133. DOI: 10.18103/mra.v8i5.2133. PMID: 34222652.
19. Harris T.A., Yamakuchi M., Ferlito M. et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(5):1516–1521. DOI: 10.1073/pnas.0707493105. PMID: 18227515.
20. Canfrán-Duque A., Rotllan N., Zhang X. et al. Macrophage deficiency of miR-21 promotes apoptosis, plaque necrosis, and vascular inflammation during atherogenesis. *EMBO Mol Med*. 2017;9(9):1244–1262. DOI: 10.15252/emmm.201607492. PMID: 28674080.
21. Jin H., Li D.Y., Chernogubova E. et al. Local Delivery of miR-21 Stabilizes Fibrous caps in vulnerable atherosclerotic lesions. *Mol Ther*. 2018;26(4):1040–1055. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.01.011. PMID: 29503197.

## References

1. Song P, Fang Z, Wang H. et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(5):e721–e729. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0. PMID: 32353319.
2. Wu M.Y., Li C.J., Hou M.F., Chu P.Y. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2034. DOI: 10.3390/ijms18102034. PMID: 28937652.
3. Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A. et al. [Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2015;9(3):20–25. (In Russ.)
4. Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A., Lagoda O.V. Sposob diagnostiki techenija "asimptomnogo" karotidnogo ateroskleroza. Patent RF, no. 2592237, 2016. (In Russ.)
5. Raskurazhev A.A., Tanashyan M.M. [The role of micro-RNA in cerebrovascular disease]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019;13(3):41–46. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.6. (In Russ.)
6. Tajbakhsh A., Bianconi V., Pirro M. et al. Efferocytosis and atherosclerosis: regulation of phagocyte function by MicroRNAs. *Trends Endocrinol. Metab*. 2019;30(9):672–683. DOI: 10.1016/j.tem.2019.07.006. PMID: 31383556.
7. Raskurazhev A.A., Tanashyan M.M., Shabalina A.A. et al. Micro-RNA in patients with carotid atherosclerosis. *Hum Physiol*. 2020;46:880–885. DOI: 10.1134/S0362119720080113.
8. Howard D.P.J., Gaziano L., Rothwell P.M., Oxford Vascular Study. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2021;20(3):193–202. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30484-1. PMID: 33609477.
9. Kim S.H., Kim G.J., Umemura T. et al. Aberrant expression of plasma microRNA-33a in an atherosclerosis-risk group. *Mol Biol Rep*. 2017;44(1):79–88. DOI: 10.1007/s11033-016-4082-z. PMID: 27664032.
10. Marquart T.J., Allen R.M., Ory D.S., Baldán A. miR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(27):12228–32. DOI: 10.1073/pnas.1005191107. PMID: 20566875.
11. Horie T., Baba O., Kuwabara Y. et al. MicroRNA-33 deficiency reduces the progression of atherosclerotic plaque in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(6):e003376. DOI: 10.1161/JAHA.112.003376. PMID: 23316322.
12. Kim J., Yoon H., Horie T. et al. microRNA-33 Regulates ApoE lipidation and amyloid-β metabolism in the brain. *J Neurosci*. 2015;35(44):14717–26. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2053-15.2015. PMID: 26538644.
13. Bretschneider M., Busch B., Mueller D. et al. Activated mineralocorticoid receptor regulates micro-RNA-29b in vascular smooth muscle cells. *FASEB J*. 2016;30(4):1610–1622. DOI: 10.1096/fj.15-271254. PMID: 26728178.
14. Silambarasan M., Tan J.R., Karolina D.S. et al. MicroRNAs in hyperglycemia induced endothelial cell dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):518. DOI: 10.3390/ijms17040518. PMID: 27070575.
15. Huang Y., Li J., Chen J. et al. The association of circulating miR-29b and interleukin-6 with subclinical atherosclerosis. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44:1537–1544. DOI: 10.1159/000485649. PMID: 29197872.
16. Ulrich V., Rotllan N., Araldi E. et al. Chronic miR-29 antagonism promotes favorable plaque remodeling in atherosclerotic mice. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):643–653. DOI: 10.15252/emmm.201506031. PMID: 27137489.
17. Deng X., Chu X., Wang P. et al. MicroRNA-29a-3p reduces TNFα-induced endothelial dysfunction by targeting tumor necrosis factor receptor 1. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019;18:903–915. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.10.014. PMID: 31760375.
18. Yu B., Jiang Y., Wang X., Wang S. An integrated hypothesis for miR-126 in vascular disease. *Med Res Arch*. 2020;8(5):2133. DOI: 10.18103/mra.v8i5.2133. PMID: 34222652.
19. Harris T.A., Yamakuchi M., Ferlito M. et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(5):1516–1521. DOI: 10.1073/pnas.0707493105. PMID: 18227515.
20. Canfrán-Duque A., Rotllan N., Zhang X. et al. Macrophage deficiency of miR-21 promotes apoptosis, plaque necrosis, and vascular inflammation during atherogenesis. *EMBO Mol Med*. 2017;9(9):1244–1262. DOI: 10.15252/emmm.201607492. PMID: 28674080.
21. Jin H., Li D.Y., Chernogubova E. et al. Local Delivery of miR-21 Stabilizes Fibrous caps in vulnerable atherosclerotic lesions. *Mol Ther*. 2018;26(4):1040–1055. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.01.011. PMID: 29503197.

22. Cengiz M., Yavuzer S., Kılıçkiran Avcı B. et al. Circulating miR-21 and eNOS in subclinical atherosclerosis in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(8):643–649. DOI: 10.3109/10641963.2015.1036064. PMID: 26114349.

22. Cengiz M., Yavuzer S., Kılıçkiran Avcı B. et al. Circulating miR-21 and eNOS in subclinical atherosclerosis in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2015;37(8):643–649. DOI: 10.3109/10641963.2015.1036064. PMID: 26114349.

### Информация об авторах

*Раскуражев Антон Алексеевич* — к.м.н., врач-невролог, с.н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-0522-767X

*Шабалина Алла Анатольевна* — д.м.н., в.н.с., рук. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-9604-7775

*Кузнецова Полина Игоревна* — к.м.н., врач-невролог, н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-4626-6520

*Танашян Маринэ Мовсесовна* — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе, рук. 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-5883-8119

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

### Information about the authors

*Anton A. Raskurazhev* — Cand. Sci. (Med.), neurologist, researcher, 1st Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-0522-767X.

*Alla A. Shabalina* — D. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics (with clinical laboratory diagnostics), Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-9604-7775

*Polina I. Kuznetsova* — Cand. Sci. (Med.), neurologist, researcher, 1<sup>st</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-4626-6520

*Marine M. Tanashyan* — D. Sci. (Med.), Prof., Corresponding member of RAS, Deputy Director for science, Head, 1<sup>st</sup> Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-5883-8119

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

# Особенности показателей врождённого и адаптивного иммунитета у пациентов с болезнью Паркинсона

И.В. Красаков<sup>1,2</sup>, Н.И. Давыдова<sup>1</sup>, А.А. Калашникова<sup>1</sup>, И.В. Литвиненко<sup>2</sup>, С.С. Алексанин<sup>1</sup>, Н.В. Макарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Введение.** Т-клеточное звено играет существенную роль в нейровоспалении при болезни Паркинсона (БП).  $\gamma\delta$ T-клетки являются малоизученной «минорной» субпопуляцией Т-лимфоцитов. Оценка состояния иммунной системы у пациентов с БП с фокусом на  $\gamma\delta$ T-лимфоцитах позволяет получить новые данные о патогенезе нейродегенеративных заболеваний.

**Цель исследования** — изучение субпопуляций лимфоцитов, неклассических  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов и продукции цитокинов у пациентов с 3 стадией БП, осложнённой моторными флуктуациями.

**Материалы и методы.** Обследованы 20 пациентов с 3 стадией БП, получающих комбинированную дофаминергическую терапию (основная группа) и 20 пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями сопоставимого возраста (группа сравнения). С учётом предполагаемой роли хронического запора в поддержании у пациентов с БП дисбиотических состояний и хронического воспаления наличие запоров являлось критерием включения пациента в исследование. Проведена оценка субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуориметрии, а также уровня цитокинов методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Установлено, что количество зрелых CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, Т-клеточный рецептор (T-cell receptor, TCR) которых представлен  $\alpha\beta$ - или  $\gamma\delta$ -цепями, в популяции лимфоцитов в группе пациентов с БП было значимо ниже (медиана 74% (57,3–83,5), чем в группе сравнения — 80% (73,0–86,0);  $p = 0,014$ . Также выявлено достоверное снижение количества CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-натуральных киллеров (NK) в группе пациентов с БП — 4,7% (1,3–7,7), тогда как в группе сравнения — 7,8% (0,8–24);  $p = 0,036$ . При этом в группе пациентов с БП количество CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-NK-клеток было значимо выше — 16,4% (9–34), чем в группе сравнения — 8,7% (5–15);  $p = 0,001$ . Кроме того, в основной группе выявлено достоверное повышение количества активированных CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-NK-клеток — 7% (4,5–13,5), в группе сравнения — 3,5% (0,86–4,9);  $p < 0,001$ . Среди общего количества  $\gamma\delta$ T-клеток субпопуляция Т-хелперов CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-TCR $\gamma\delta$  была достоверно ниже в группе пациентов с БП — 13,6% (6,2–27,0), чем в группе сравнения — 29,8% (4,0–52,1);  $p = 0,016$ . При исследовании уровней цитокинов в группе пациентов с БП выявлено значимое повышение индуцированной продукции интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , а также высокая (аберрантная) спонтанная продукция ИЛ-10, которая в группе пациентов с БП составила 227,5 пг/мл при норме 0–23 пг/мл. В результате корреляционного анализа субпопуляции Т-хелперов CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-TCR $\gamma\delta$  и цитокинов в группе пациентов с БП выявлена достоверная ( $p = 0,048$ ) обратная взаимосвязь с индуцированной продукцией ИЛ-10 ( $r = -0,745$ ) и значимая ( $p = 0,042$ ) прямая связь с индуцированной продукцией провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,648$ ). Выявлена тенденция к повышению спонтанной продукции ИЛ-10 ( $r = -0,602$ ;  $p = 0,0506$ ) при снижении уровня Т-хелперов CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-TCR $\gamma\delta$ .

**Заключение.** В крови пациентов с БП выявлены изменения, свидетельствующие о наличии хронического воспалительного процесса: увеличение количества NK-клеток CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, в том числе активированных CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, повышение продукции провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Определено снижение содержания минорной субпопуляции  $\gamma\delta$ T-клеток CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-TCR $\gamma\delta$ . Выявленная взаимосвязь этой субпопуляции с продукцией про- и противовоспалительных цитокинов позволяет предположить ее роль в регуляции хронического воспаления при БП.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона;  $\gamma\delta$ T-лимфоциты; нейровоспаление; иммунитет

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2. ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова. E-mail: ikrasakov@gmail.com. Красаков И.В.

**Для цитирования:** Красаков И.В., Давыдова Н.И., Калашникова А.А., Литвиненко И.В., Алексанин С.С., Макарова Н.В. Особенности показателей врождённого и адаптивного иммунитета у пациентов с болезнью Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022; 16(1): 14–23.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.2>

Поступила 08.01.2021 / Принята в печать 29.12.2021 / Опубликовано 21.03.2022

# Features of innate and adaptive immunity in patients with Parkinson's disease

Igor V. Krasakov<sup>1,2</sup>, Nataliya I. Davydova<sup>1</sup>, Anastasiya A. Kalashnikova<sup>1</sup>, Igor V. Litvinenko<sup>2</sup>, Sergey S. Aleksanin<sup>1</sup>, Nataliya V. Makarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

## Abstract

**Introduction.** T cells play a significant role in neuroinflammation in Parkinson's disease (PD). Gamma delta T cells are an under-researched 'minor' subpopulation of T cells. An assessment of the immune system in patients with PD, with a focus on  $\gamma\delta$ T cells, provides new data on the pathogenesis of neurodegenerative diseases. The aim of the study was to examine the lymphocyte subpopulations, nonclassical  $\gamma\delta$ T cells, as well as cytokine production in patients with 3 stage PD complicated by motor fluctuations.

**Materials and methods.** We examined 20 patients with 3 stage PD receiving dopaminergic combination therapy (main group) and 20 age-matched patients with chronic cerebrovascular disease (comparison group). Considering the suspected role of chronic constipation in maintaining dysbiosis and chronic inflammation in patients with PD, the presence of constipation was an inclusion criterion for this study. The subpopulation profile of the peripheral blood lymphocytes was assessed using flow cytometry, as well as cytokine levels using enzyme linked immunosorbent assay.

**Results.** It was found that the number of mature CD3<sup>+</sup> T cells with  $\alpha\beta$  or  $\gamma\delta$  chains as the T-cell receptors (TCR) in the lymphocyte population was significantly lower in patients with PD — median 74% (57.3–83.5) than in the comparison group (median 80% (73.0–86.0);  $p = 0.014$ ). There was also a statistically significant reduction in the number of CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> natural killer (NK) T cells in the group of patients with PD vs. the comparison group — 4.7% (1.3–7.7) vs. 7.8% (0.8–24);  $p = 0.036$ . At the same time, the number of CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> NK cells was significantly higher in the group of patients with PD (16.4% (9–34)) vs. the comparison group — 8.7% (5–15);  $p = 0.001$ . Moreover, the main group had a statistically significantly higher number of activated CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> NK cells — 7% (4.5–13.5) vs. the comparison group — 3.5% (0.86–4.9);  $p < 0.001$ . Out of the total number of  $\gamma\delta$ T cells, the TCR $\gamma\delta$ CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> subpopulation was statistically smaller in the group of patients with PD — 13.6% (6.2–27.0) than in the comparison group — 29.8% (4.0–52.1);  $p = 0.016$ . The study of cytokine levels in the group of patients with PD showed a significant increase in the induced production of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), as well as a high (aberrant) spontaneous production of IL-10, which was 227.5 pg/ml in patients with PD when the normal range is 0–23 pg/ml. The correlation analysis showed that the TCR $\gamma\delta$ CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> subpopulation and cytokines in the group of patients with PD had a statistically significant ( $p = 0.048$ ) negative correlation with the induced production of IL-10 ( $r = -0.745$ ) and a significant ( $p = 0.042$ ) positive correlation with the induced production of the pro-inflammatory cytokine IL-1 $\beta$  ( $r = 0.648$ ). There was a trend towards increased spontaneous production of IL-10 ( $r = -0.602$ ;  $p = 0.0506$ ) as the level of the TCR $\gamma\delta$ CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> T helper cells decreased.

**Conclusion.** Changes were found in the blood of patients with PD, which indicate a chronic inflammatory process: increased number of CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> NK cells, including activated CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> cells, and increased production of pro-inflammatory cytokine IL-1 $\beta$  and anti-inflammatory cytokine IL-10. A decrease was found in the level of a minor subpopulation of  $\gamma\delta$ T cells, TCR $\gamma\delta$ CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>. The correlation found between this subpopulation and the production of pro- and anti-inflammatory cytokines indicates its role in regulation of chronic inflammation in PD.

**Keywords:** Parkinson's disease;  $\gamma\delta$ T cells; neuroinflammation; immunity

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

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

**For correspondence:** 194044, Russia, St. Petersburg, Lebedeva str., 4/2. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine. E-mail: ikrasakov@gmail.com. Krasakov I.V.

**For citation:** Krasakov I.V., Davydova N.I., Kalashnikova A.A., Litvinenko I.V., Aleksanin S.S., Makarova N.V. [Features of innate and adaptive immunity in patients with Parkinson's disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2022; 16(1): 14–23. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.2>

Received 08.01.2021 / Accepted 29.12.2021 / Published 21.03.2022

## Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является одной из значимых медицинских проблем XXI в. С целью разработки новых методов лечения предлагаются теории, объясняющие патогенез заболевания, основанные на изучении показателей как локального, так и системного воспаления, в том числе иммунологических. Исследование патогенеза БП выявило дисфункцию иммунной системы, в частности, врожденный нейровоспалительный ответ как потенциальный фактор предрасположенности к заболеванию [1–3].

В нейровоспалительной активности при БП существенную роль играет T-клеточное звено иммунной системы [4]. В настоящее время активно изучается гетерогенная суб-

популяция  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов, доминирующая в слизистых оболочках и коже, сочетающая свойства и функции клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

Закладка эпителия тимуса происходит на 6-й неделе развития плода. Клетки-предшественники, мигрирующие в тимус из фетальной печени на 8-й неделе эмбрионального развития, созревают в  $\gamma\delta$ T-клетки с ограниченной вариабельностью T-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR), эмигрируют из тимуса в эмбриональном периоде в кожу, слизистые оболочки языка и репродуктивную систему, в последующем самостоятельно поддерживаются локально. Потомки клеток-предшественников второй волны миграции из фетальной печени в тимус не покидают его, образуя резерв для срочной регенерации (при стрессе, воздействии

повреждающих факторов). Позже в тимусе формируются  $\gamma\delta$ T-лимфоциты с более широким спектром специфичностей TCR, покидающие тимус после рождения (до 13 сут) и заселяющие слизистые оболочки различных органов.

После рождения прекоммитированные к развитию в Т-клетки лимфоциты, покидая костный мозг, мигрируют в тимус, где проходят основные этапы развития [5]. Этапы дифференцировки в тимусе включают стадию дубль-негативных CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>-клеток (DN), более зрелая популяция имеет фенотип CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> — дубль-позитивные клетки, они слабо экспрессируют на мембране CD3. Зрелые тимоциты, как и периферические Т-клетки, экспрессируют один из корцепторов: CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>-хелперы, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>-цитотоксические Т-лимфоциты. На стадии DN происходит дивергенция тимоцитов к дифференцировке в различные линии  $\alpha\beta$  или  $\gamma\delta$ , запускается основное событие дифференцировки Т-лимфоцитов — реаранжировка V-генов TCR в последовательности  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\beta$  [6]. Уже на стадии DN3 тимоцит экспрессирует  $\gamma\delta$ TCR и быстро эмигрирует из тимуса. У человека вариабельные домены  $\gamma\delta$ TCR кодируются тремя основными V $\delta$ -генами и не менее чем шестью V $\gamma$ -генами, что обуславливает высокий полиморфизм  $\gamma\delta$ TCR, большой потенциал к формированию разнообразных лиганд-связывающих участков [7]. Не более 5% от общего числа покинувших тимус Т-лимфоцитов составляют  $\gamma\delta$ T-клетки. Большинство Т-клеток имеют TCR, которые содержат  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи, взаимодействуют с пептидными антигенами, представляемыми в комплексе с молекулами системы HLA антигенпрезентирующими клетками (классические Т-лимфоциты). Популяция  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов экспрессирует уникальный Т-клеточный рецептор, способный распознавать собственные и чужеродные антигены непептидной природы в отсутствие необходимых для презентации молекул I или II классов системы HLA [8].

$\gamma\delta$ T-лимфоциты впервые были описаны в середине 1980-х гг. [9, 10]. В периферической крови взрослого человека  $\gamma\delta$ T-клетки составляют около 5% общего числа CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов. Во всех лимфоидных органах (тимус, селезенка, лимфатические узлы, миндалины), в эпителии репродуктивных органов, респираторного тракта, языка общее содержание  $\gamma\delta$ T-клеток также составляет менее 5% зрелых Т-лимфоцитов [11, 12]. Существуют корреляции экспрессии  $\gamma\delta$ TCR с определенными анатомическими зонами. Так, резидентные  $\gamma\delta$ T-клетки с вариантами CD3<sup>+</sup>V $\delta$ 1<sup>+</sup>-TCR или CD3<sup>+</sup>V $\delta$ 3<sup>+</sup>-TCR доминируют в слизистых оболочках желудочно-кишечного, респираторного и урогенитального трактов, в крови основная субпопуляция Т-лимфоцитов имеет V $\gamma$ 9V $\delta$ 2-TCR [13].

Активация и функциональная активность  $\gamma\delta$ T-клеток определяется экспрессией на мембране различных рецепторов, в том числе рецепторов клеток врожденного иммунитета. Так,  $\gamma\delta$ T-клетки экспрессируют активационные рецепторы натуральных клеток-киллеров NKG2D, которые при взаимодействии с лигандами — белковыми молекулами, «инфицированных» внутриклеточными возбудителями и опухолевых клеток, реализуют цитотоксическую функцию, т.е. противовирусную, противоопухолевую защиту. Киллинг этих клеток-мишеней  $\gamma\delta$ T-лимфоцитами через индукцию апоптоза, опосредованный перфорин-гранзим, Fas-Fas-лиганд, TNF-TNFR1 (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A) взаимодействием — особенностью этой субпопуляции лимфоцитов. Активация супрессиру-

ющих рецепторов CD94/NKG2A и CD94/NKG2C на мембране  $\gamma\delta$ T-клеток подавляет киллинг клеток-мишеней [14].

На мембране  $\gamma\delta$ T-клеток определены рецепторы, распознающие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (общие структурные особенности, свойственные группам молекул чужеродных и опасных микроорганизмов): Толл-подобные рецепторы (TLR), рецепторы к полисахаридам бактерий, грибам, CD36, скэвенджер-рецепторы, обуславливающие участие этих клеток в антибактериальной защите. При контактах с бактериями эта субпопуляция может менять регуляторную функцию (продукция цитокинов) на антигенпрезентирующую, т.к. экспрессирует антигены HLAII класса, необходимые для эффективной презентации антигенов классическим CD4<sup>+</sup>-Т-хелпером, что свидетельствует о функциональной пластичности  $\gamma\delta$ T-клеток. Популяция V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 Т-лимфоцитов распознает фосфатные антигены pAgs, которые имеют микробное происхождение или являются эндогенными промежуточными продуктами мевалонатного пути (изопренилпирофосфат) и накапливаются в клетках, «инфицированных» вирусами, и опухолевых клетках. V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 Т-лимфоциты осуществляют иммунный надзор, инициируя поликлональные ответы на pAgs после взаимодействия TCR с экспрессированным на клетке-мишени бутирофилином — членом семейства BTN3A1/CD277 [15].

$\gamma\delta$ T-клетки экспрессируют на мембране рецепторы цитокинов интерлейкинов (ИЛ) -2R, -15R, -23R и др., которые активируют и способствуют реализации функциональной активности или супрессируют эффекторные функции этих клеток, в том числе пролиферативную и регуляторную [8]. Активация  $\gamma\delta$ T-клеток через TCR стимулирует продукцию интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), ИЛ-17, фактора некроза опухоли (ФНО), CCL3/4, CCL5, которые являются промоторами активации и миграции других клеток иммунной системы в зону воспаления; активация через костимуляторные молекулы CD27, CD30 способствует продукции ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4. Функциональные фенотипы  $\gamma\delta$ :  $\gamma\delta$ T1-клетки, продуцирующие ИФН- $\gamma$ , и  $\gamma\delta$ T17-клетки, синтезирующие ИЛ-17, генерируются в течение пренатального тимического развития.

Коммитированная к продукции ИЛ-17 субпопуляция  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов характеризуется экспрессией ИЛ-23R, CCR6 и отсутствием CD27 на клеточной мембране. Супрессия нейроиммунного воспаления при БП реализует противовоспалительный цитокин ИЛ-10, в крови он продуцируется клетками врожденного иммунитета (дендритными, макрофагами, эозинофилами, нейтрофилами, тучными клетками, NK-клетками) и клетками адаптивного иммунитета — Т-хелперами: Th1, T2, Th17, Т- и В-регуляторными клетками [16, 17]. В центральной нервной системе ИЛ-10 экспрессируется клетками микроглии, астроцитами и нейронами [18, 19]. ИЛ-10 ингибирует продукцию ФНО, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 и ИЛ-23, пролиферацию и синтез цитокинов Th1 (ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ ), Th2 (ИЛ-4, ИЛ-5), но не супрессирует синтез ИЛ17 Th17 [20, 21].

Роль  $\gamma\delta$ T-клеток в иммунном ответе на чужеродные антигены, противоопухолевой защите, патогенезе аутоиммунных заболеваний характеризуется некоторыми особенностями.  $\gamma\delta$ T-клетки способны распознавать различные типы антигенов, спонтанно продуцировать цитокины, обладают различными и уникальными функциями, в том числе антигенпрезентирующей, привержены к определённой

анатомической локализации. Им принадлежит решающая роль в защите от специфических патогенов, они способны к активации дендритных клеток.

Несмотря на то, что  $\gamma\delta$ T-клетки являются «минорной» субпопуляцией, между их количеством и вариантами течения/исходами заболеваний были выявлены значимые корреляции [22–24]. Так, содержание  $\gamma\delta$ T-клеток резко возрастает (до 60% от общего количества T-клеток) в крови больных с различными инфекционными заболеваниями [25–27].  $\gamma\delta$ T-лимфоциты первыми запускают иммунный ответ при острых инфекциях (сальмонеллез, туляремия, листериоз, токсоплазмоз). Внедрение возбудителей активирует  $\gamma\delta$ T-клетки, что сопровождается продукцией цитокинов: ИФН- $\gamma$  при *Listeria monocytogenes* и ИЛ-4 при *Nippostrongylus brasiliensis*. На экспериментальных моделях инфекционных и аутоиммунных заболеваний было показано, что  $\gamma\delta$ T-клетки являются основными продуцентами ИЛ-17 [28], который инициирует воспалительные реакции, стимулируя созревание и рекрутирование нейтрофилов из костного мозга [29]. Кроме того, на ранних стадиях рассеянного склероза также описано повышенное содержание  $\gamma\delta$ T-клеток (до 20–30% общего количества T-клеток) [30].

В 1994 г. U. Fiszer и соавт. впервые показали, что у пациентов с БП содержание  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов как в периферической крови, так и в ликворе было выше, чем у пациентов с другими неврологическими заболеваниями [31]. Стимулом к изучению субпопуляций T-лимфоцитов при БП послужили исследования, определившие важный вклад системного воспаления в патогенез БП.

Среди возможных «регуляторов» системного воспаления при БП кишечная микробиота в последние годы стала одним из самых популярных объектов исследования. Подробное изучение её состава стало возможным благодаря внедрению в практику современных методов лабораторной диагностики. Кишечная микробиота находится в тесном контакте с эпителиальным барьером кишечника, подавляющее число иммунных процессов происходит в барьерных тканях, которые подвергаются постоянной антигенной нагрузке. Эпителиальные клетки экспрессируют рецепторы, взаимодействие которых с микроорганизмами приводит к активации и продукции противомикробных пептидов, синтезу цитокинов, усилению экспрессии на эпителиальных корцепторов для клеток иммунной системы. М-клетки эпителиального слоя контролируют перенос через барьер чужеродного материала. Такой контролируемый «трафик» необходим для сигнализации иммунной системе о дисбалансе микробиоты. В подэпителиальной рыхлой соединительной ткани *lamina propria* (собственная пластинка) диффузно расположены клетки врожденного иммунитета, под эпителием в *lamina propria* — «изолированные лимфоидные фолликулы» с T-, B-клеточными зонами и герминативным центром, где присутствуют  $\alpha\beta$ TCR CD4<sup>+</sup>-T-хелперы (Th1, Th2, Th17) и продуцирующие ИЛ-10 T-регуляторные клетки, а также V-лимфоциты. Доставляемый M-клетками в фолликулы антигенный материал запускает адаптивный (специфический) иммунный ответ с участием региональных лимфатических образований (аппендикс, миндалины, пейеровы бляшки и др.), локальный иммунный ответ переходит на системный уровень [32].

Эволюция организма-хозяина проходила совместно с бактериями-комменсалами кишечника с целью реали-

зации симбиотических отношений посредством синтеза и реагирования на некоторые общие медиаторы. Результатом совместной эволюции явилось расширение функций микробиоты: её участие в метаболизме нерасщепляемых углеводов, обеспечении хозяина энергоносителями (АТФ), жирными и желчными кислотами, в синтезе витаминов, конкуренции с патогенными микроорганизмами, предотвращении колонизации ими кишечного тракта хозяина и стимуляции его мукозального иммунитета. Кишечник стал местом синтеза веществ, способных влиять на секрецию гормонов, работу нервной и иммунной систем посредством синтеза нейромедиаторов, метаболитов и жирных кислот.

Для объяснения влияния микробиоты кишечника на физиологию хозяина были предложены три механизма [33]:

- секреция нейромедиаторов, нейропептидов и метаболитов, которые могут непосредственно стимулировать рецепторы в нейронах кишечной нервной системы, тем самым вызывая и/или модулируя нервные сигналы, непосредственно влияющие на физиологию кишечника, или мигрировать через блуждающий нерв в центральную нервную систему;
- возможность метаболитов и гормонов, производимых микробиотой в кишечном тракте, диффундировать через стенку кишечника в портальную систему и оказывать влияние дистантно;
- стимуляция медиаторами, продуцируемыми кишечной микробиотой (короткоцепочечными жирными кислотами), рецепторов, экспрессированных на мембране клеток иммунной системы, — таким образом, микробиота участвует в регуляции иммунного ответа как на локальном, так и на системном уровнях.

Ранее с использованием метода газовой хроматографии, совмещённого с масс-спектрометрией, нами было показано, что у пациентов с развёрнутой стадией БП в пристеночном слое кишечника отмечается увеличение общего количества микробных маркеров на 43% по сравнению с группой контроля [34]. Увеличение происходило за счет двукратного повышения количества маркеров условно-патогенной микрофлоры, что сопровождалось снижением вдвое количества микробных маркеров полезной микрофлоры.

В случае развития клинически значимых запоров у пациентов с БП количество бактерий в кишечнике увеличивается, приводя к развитию синдрома избыточного бактериального роста. Показано, что этот синдром коррелирует с тяжестью двигательных расстройств, нарушениями ходьбы, застоями и выраженностью моторных флуктуаций [35]. Полученные корреляции, в первую очередь, объясняются снижением биодоступности (поступления из кишечника в кровь) противопаркинсонических препаратов на фоне синдрома избыточного бактериального роста [36]. Данная теория подтверждается результатами исследований, проведённых V. Maini Rekdal и соавт. [37]. Ими была продемонстрирована способность *Enterococcus faecalis* декарбоксиллировать леводопу до дофамина, а также возможность дальнейшего дегидроксилирования дофамина до тирамина бактерией *Eggerthella lenta*.

**Цель исследования** — изучение субпопуляций лимфоцитов, неклассических  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов и продукции цитокинов у пациентов с третьей стадией БП, испытывающих моторные флуктуации.

## Материалы и методы

В исследование были включены 20 пациентов (11 мужчин и 9 женщин; средний возраст  $69,0 \pm 4,5$  года) с БП, получающих комбинированную дофаминергическую терапию: препараты леводопы + агонисты дофаминовых рецепторов, средняя эквивалентная доза леводопы составила  $730,4 \pm 150,6$  мг/сут. С учётом предполагаемой роли хронического запора у пациентов с БП в поддержании дисбиотических состояний и хронического воспаления наличие запоров являлось критерием включения пациента в исследование.

### Критерии включения:

- 3 стадия по шкале Хен–Яра;
- наличие моторных флуктуаций;
- наличие симптомов хронического запора.

Наличие моторных флуктуаций определяли с помощью краткого опросника для выявления феномена истощения действия дозы леводопы (WOQ-9) [38].

Верификация хронического запора у пациентов с БП проводилась согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором [39].

Группу контроля составили 20 пациентов (8 мужчин и 12 женщин; средний возраст  $67,0 \pm 2,5$  года) с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (дисциркуляторная энцефалопатия I и II стадий).

### Критерии невключения:

- верифицированные заболевания крови, желудочно-кишечного тракта, эндокринных органов;
- больные, имеющие оценку по Монреальской когнитивной шкале менее 26 баллов.

У всех пациентов определяли субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови и уровень цитокинов. Кровь для исследования брали из локтевой вены, в качестве антикоагулянта использовали ЭДТА. Для визуализации субпопуляций лимфоцитов использовали моноклональные антитела: HLADR-FITC, CD4-PE, CD3-ECD, CD56-PC5.5, CD25-PC7, CD8-APC, CD19-APC-AF700, CD45-APC-AF750. В качестве лизирующего раствора использовали VersaLyse. Пробы анализировали на проточном цитофлюориметре «Navios» в многоцветном протоколе (прибор и реактивы «Beckman Coulter»). Популяцию лимфоцитов оценивали как CD45+brightSSdim-клетки. Анализ образцов проводили при наборе 5000 событий в лимфоцитарном регионе.

Субпопуляции В-лимфоцитов выявляли с использованием моноклональных антител CD19-FITC, CD27-PE, CD5-PC5. Пробы анализировали на проточном цитофлюориметре «Cytomics FC 500» в многоцветном протоколе (прибор и реактивы «Beckman Coulter»). Популяцию лимфоцитов оценивали как FSdimSSdim-клетки. Анализ образцов проводили при наборе 5000 событий в лимфоцитарном регионе.

При определении субпопуляций  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов использовали моноклональные антитела CD4-FITC, CD8-PE, CD3-ECD, TCR $\gamma\delta$ -PC5, CD8-APC, CD45-APC-AF750.

После лизиса эритроцитов пробы отмывали центрифугированием в фосфатно-солевом буфере при 1500 об/мин в течение 5 мин. Пробы анализировали на проточном цитофлюориметре «Navios» в многоцветном протоколе (прибор и реактивы «Beckman Coulter»). Популяцию лимфоцитов оценивали как CD45+brightSSdim-клетки. Анализ образцов проводили при наборе 5000 событий в лимфоцитарном регионе. В связи с отсутствием референсных значений для субпопуляций  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов оценку изменений проводили путём сравнения двух групп.

Уровни цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО, ИЛ-10 в культуральных средах (спонтанная, индуцированная продукция) и в сыворотке определяли с использованием наборов реагентов для иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Международный сертификат ISO 13485). Чувствительность набора для определения ИЛ-6 не превышает 0,5 пг/мл, для ИЛ-1 $\beta$ , ФНО, ИЛ-10 — 1,0 пг/мл.

Статистическую обработку проводили в программе «Statistica 8.0». Для выявления различий применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, для выявления зависимости — коэффициент корреляции Спирмена. Результаты статистического анализа считали значимыми при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде: медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль].

## Результаты

При исследовании лимфоцитов периферической крови выявлено, что количественные характеристики популяций лимфоцитов, определённых у пациентов с БП и у лиц группы сравнения, не выходили за границы референсного интервала. Однако общее количество зрелых CD3<sup>+</sup>T-лимфоцитов в группе пациентов с БП было значимо ниже, чем в группе сравнения (табл. 1). По количеству CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-Т-хелперов и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-Т-цитотоксических лимфоцитов группы были сопоставимы. Количество CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-ТНК-клеток в группе пациентов с БП было достоверно ниже, чем в группе сравнения. При этом в группе пациентов с БП количество CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-NK-клеток было значимо выше, чем в группе сравнения. Кроме того, в основной группе выявлено значимое повышение количества активированных CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-NK-клеток. Общее количество В-лимфоцитов, количество В1-лимфоцитов было сопоставимо в обеих группах, однако у пациентов с БП значимо снижено количество CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>-В-клеток памяти.

При оценке субпопуляций  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов выявлено, что количество Т-хелперов CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>-TCR $\gamma\delta$  было достоверно меньше в группе пациентов с БП, чем в группе сравнения (табл. 2). В отношении остальных субпопуляций Т-лимфоцитов значимых различий между группами не выявлено.

При исследовании уровней цитокинов в группе пациентов с БП обнаружено значимое повышение индуцированной продукции ИЛ-1 $\beta$ , а также высокая спонтанная продукция ИЛ-10 (табл. 3). Уровень медианы индуцированной продукции ИЛ-10 в исследуемой группе не выходил за границы референсных значений, однако следует отметить сильный разброс полученных результатов, что требует отдельного анализа и, возможно, определяет гетерогенность течения БП.

Таблица 1. Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови, % (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Table 1. Results of immunophenotyping peripheral blood lymphocytes, % (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Лимфоциты Lymphocytes	Норма Normal	БП PD	Группа сравнения Comparison group	Критерий Манна-Уитни Mann-Whitney test
CD3 <sup>+</sup>	52–76	74,0 [60,0; 77,0]	80,0 [75,0; 82,0]	<b>0,014</b>
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	0,1–8	4,7 [2,7; 5,2]	7,8 [3,4; 14,2]	<b>0,038</b>
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	31–46	45,0 [39,0; 53,6]	49,2 [43,0; 60,0]	0,274
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	23–40	24,3 [20,0; 32,0]	26,4 [20,0; 32,0]	0,722
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	0,1–1,1	1,5 [0,7; 3,7]	1,0 [0,6; 1,5]	0,285
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	1,5–6	7,0 [5,4; 9,1]	3,5 [2,3; 4,1]	<b>0,001</b>
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	9–19	16,4 [13,2; 21,6]	8,7 [7,0; 13,0]	<b>0,001</b>
CD3 <sup>+</sup> -TCRγδ	2–7	1,8 [1,2; 3,5]	1,4 [1,1; 3,1]	0,602
CD19 <sup>+</sup>	6–18	7,5 [5,0; 11,0]	13,0 [10,0; 16,0]	0,194
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup>	0–3,5	1,4 [0,5; 1,9]	2,5 [1,7; 3,3]	0,451
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup>	2–7	2,0 [1,7; 2,6]	4,7 [3,1; 6,3]	<b>0,031</b>

Таблица 2. Результаты иммунофенотипирования γδТ-лимфоцитов, % (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Table 2. Results of immunophenotyping γδT cells, % (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Показатель Parameter	БП PD	Группа сравнения Comparison group	Критерий Манна-Уитни Mann-Whitney test
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	25,1 [22,2; 35,5]	19,1 [18,0; 27,3]	0,250
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	17,6 [10,3; 32,1]	43,4 [21,9; 50,8]	0,052
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup>	13,6 [8,4; 19,5]	29,8 [17,0; 37,7]	<b>0,016</b>
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> CD56 <sup>+</sup>	2,9 [1,5; 7,5]	4,2 [1,5; 10,9]	0,660
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup>	57,4 [52,8; 67,6]	47,9 [37,2; 58,7]	0,163
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> CD56 <sup>+</sup>	23,6 [13,5; 40,0]	22,5 [9,8; 39,5]	0,827
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	15,6 [9,0; 20,9]	20,2 [13,6; 33,8]	0,155
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>-</sup>	78,7 [64,6; 84,3]	78,0 [64,7; 83,0]	0,743

Таблица 3. Результаты оценки уровней цитокинов у пациентов с БП, пг/мл (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Table 3. Results of measuring cytokine levels in patients with PD, pg/ml (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Показатель Parameter	Норма Normal	Результаты Results
ИЛ-1β / IL-1β		
спонтанная продукция / spontaneous production	0–107	2,3 [1; 8]
индуцированная продукция / induced production	50–1200	1796,0 [491; 3181]
содержание в сыворотке / content in serum	0–11	1,5 [1; 4]
ИЛ-6 / IL-6		
спонтанная продукция / spontaneous production	30–280	1,0 [1; 1]
индуцированная продукция / induced production	11 450–42 200	11249,5 [8951; 14041]
содержание в сыворотке / content in serum	0–10	1,0 [1; 1]
ФНО / Tumor necrosis factor		
спонтанная продукция / spontaneous production	7–30	1,0 [1; 4]
индуцированная продукция / induced production	2810–5700	2532,5 [931; 10199]
содержание в сыворотке / content in serum	0–6	8,5 [1; 56]
ИЛ-10 / IL-10		
спонтанная продукция / spontaneous production	0–23	227,5 [13; 482]
индуцированная продукция / induced production	66–335	241,0 [94; 447]
содержание в сыворотке / content in serum	0–31	2 [1; 5]

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа содержания CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>-TCRγδ субпопуляции Т-хелперов и ИЛ-1β, ИЛ-10Table 4. Results of the correlation analysis between the TCRγδ CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> subpopulation numbers and the IL-1β, IL-10 numbers

Показатель Parameter	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> -TCRγδ субпопуляция Т-хелперов TCRγδ CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> subpopulation of T helper cells	
	r	p
ИЛ-1β IL-1β	0,648	0,042
ИЛ-10, индуцированная продукция IL-10, induced production	-0,745	0,048
ИЛ-10, спонтанная продукция IL-10, spontaneous production	-0,602	0,0506

Корреляционный анализ субпопуляции Т-хелперов CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>-TCRγδ и цитокинов в группе пациентов с БП продемонстрировал наличие достоверной обратной зависимости этой субпопуляции Т-хелперов с индуцированной продукцией ИЛ-10 и достоверной прямой зависимости с содержанием провоспалительного цитокина ИЛ-1β (табл. 4). Кроме того, была выявлена тенденция к повышению спонтанной продукции ИЛ-10 при снижении Т-хелперов CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>-TCRγδ.

## Обсуждение

Среди отечественных трудов, посвящённых изучению субпопуляционного состава лимфоцитов и клеток врождённого иммунитета у пациентов с БП, представляют интерес данные, изложенные Е.В. Бочаровым и соавт. [40]. Ими были выявлены следующие изменения: снижение общего числа Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), преимущественно за счёт Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-иммунорегуляторного индекса, а также снижение В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) и количества лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR (антигены HLA II), что сочеталось с увеличением количества лимфоцитов с экспрессией рецептора к ИЛ-2 (CD25<sup>+</sup>) и количества клеток, несущих на мембране CD95<sup>+</sup> — маркер готовности к апоптозу. Врождённый иммунитет характеризовался увеличением количества макрофагов (CD11b<sup>+</sup> и CD18<sup>+</sup>) и натуральных киллеров (NK16<sup>+</sup>). Общими изменениями в субпопуляционном составе лимфоцитов крови, выявленными в исследовании цитируемых авторов и в нашей работе, являются снижение Т-лимфоцитов у пациентов с БП, увеличение в крови CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-NK-клеток, наличие параметров активности иммунного ответа: увеличение количества лимфоцитов, экспрессирующих маркер ранней активации в CD25<sup>+</sup>, а в нашей работе — увеличение количества активированных NK-клеток, значимое повышение индуцированной продукции провоспалительного цитокина ИЛ-1β.

Компоненты клеточной стенки и внутреннего содержания комменсалов и патогенов распознаются TLR эпителия и клетками врождённого иммунитета [41], а микробиота непрерывно сигнализирует мукозассоциированной лимфоидной ткани и поддерживает барьерный иммунитет в состоянии хронической активации. Однако микробиота обладает и иммуносупрессивными/толерогенными свойствами. *Bacteroides fragilis* при взаимодействии с TLR2 на

клетках врождённого иммунитета может блокировать их провоспалительную активность [32]. Микробиота может активировать комменсал-специфические Т-регуляторные клетки, что приводит к продукции ими противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [42]. Таким образом, эти процессы обусловлены взаимодействием микробиоты, барьерного эпителия и клеток врождённого и адаптивного иммунитета в сайте воспаления.

С. Zhou и соавт. продемонстрировали снижение в крови пациентов с более тяжёлым течением БП (по шкале UPDRS) количества TNK и γδТ-лимфоцитов в сравнении с этими показателями у здоровых лиц [43]. В нашем исследовании количество CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>-TCRγδ в периферической крови было достоверно меньше в группе пациентов с БП и сочеталось с aberrантной спонтанной продукцией ИЛ-10. Спонтанная продукция цитокинов γδТ-лимфоцитами участвует в поддержании баланса между воспалением и толерантностью [14]. Известно, что основными продуцентами ИЛ-10 являются Т-регуляторные клетки с TCR, представленным αβ- или γδ-цепями, а также В-регуляторные клетки. Вероятно, выраженная спонтанная продукция ИЛ-10 у пациентов с БП связана в том числе с повышенной активностью CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>-TCRγδ клеток, а именно с регуляторной субпопуляцией.

Известны работы, в которых показано, что количество Т-лимфоцитов меняется в процессе прогрессирования нейродегенерации при БП. Более того, показана взаимосвязь уровня так называемых α-синуклеин-реактивных Т-лимфоцитов со стадией заболевания, возрастом пациента, а также дозой леводопы [44]. α-Синуклеин-реактивные Т-лимфоциты появляются на премоторной стадии БП, достигают максимума на этапе развития моторных симптомов и значительно снижаются на развёрнутых стадиях. Нельзя исключать, что уровень γδТ-клеток также меняется в процессе прогрессирования БП, а принимая во внимание роль данных клеток в антибактериальной защите, можно предположить, что эти изменения могут быть связаны и с составом микробиоты.

Таким образом, полученные нами данные позволяют по-новому оценить вклад γδТ-клеток в патогенез БП, указывают на их роль в прогрессировании заболевания, а также на взаимосвязь с изменениями (качественными и количественными) кишечной микробиоты при этой патологии.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Бисага Г.Н. и др. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;6:2-3-10. DOI: 10.17116/jnevro2017117623-10.
2. Czlonkowska A., Kurkowska-Jastrzebska I., Czlonkowski A. et al. Immune processes in the pathogenesis of Parkinson's disease — a potential role for microglia and nitric oxide. *Med Sci Monit*. 2002;8(8):RA165–RA177. PMID: 12165754.
3. Whitton P.S. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol*. 2007;150(8):963–976. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701767. PMID: 17339843.
4. Chen Z., Chen S., Liu J. The role of T cells in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2018;169:1–23. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2018.08.002. PMID: 30114440.
5. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
6. Janeway C.A. Jr., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5<sup>th</sup> edition. New York: Garland Science, 2001.
7. Нижегородова Д.Б., Зафранская М.М.  $\gamma\delta$ T-Лимфоциты: общая характеристика, субпопуляционный состав, биологическая роль и функциональные особенности. *Медицинская иммунология*. 2009;11(2–3):115–130. DOI: 10.15789/1563-0625-2009-2-3-115-130.
8. Hedges J.F., Jutila M.A. Harnessing  $\gamma\delta$  T cells as natural immune modulators. *Mucosal Vaccines*. 2020;773–787. DOI: 10.1016/B978-0-12-811924-2.00046-8.
9. Saito H., Kranz D.M., Takagaki Y. et al. Complete primary structure of a heterodimeric T-cell receptor deduced from cDNA sequences. *Nature*. 1984;309(5971):757–62. DOI: 10.1038/309757a0. PMID: 6330561.
10. Chien Y.H., Iwashima M., Kaplan K.B. et al. A new T-cell receptor gene located within the alpha locus and expressed early in T-cell differentiation. *Nature*. 1987;327(6124):677–682. DOI: 10.1038/327677a0. PMID: 2439914.
11. Groh V., Porcelli S., Fabbi M. et al. Human lymphocytes bearing T cell receptor gamma/delta are phenotypically diverse and evenly distributed throughout the lymphoid system. *J Exp Med*. 1989;169(4):1277–1294. DOI: 10.1084/jem.169.4.1277. PMID: 2564416.
12. Parker C.M., Groh V., Band H. et al. Evidence for extrathymic changes in the T cell receptor gamma/delta repertoire. *J Exp Med*. 1990;171(5):1597–1612. DOI: 10.1084/jem.171.5.1597. PMID: 2185330.
13. McCarthy N.E., Hedin C.R., Sanders T.J. Azathioprine therapy selectively ablates human  $V\delta 2^+$  T cells in Crohn's disease. *J Clin Invest*. 2015;125(8):3215–3225. DOI: 10.1172/JCI80840. PMID: 26168223.
14. Paul S., Singh A.K., Lal S., Lal G. Phenotypic and functional plasticity of gamma-delta ( $\gamma\delta$ ) T cells in inflammation and tolerance. *Int Rev Immunol*. 2014;33(6):537–558. DOI: 10.3109/08830185.2013.863306. PMID: 24354324.
15. Harly C., Guillaume Y., Nedellec S. Key implication of CD277/butyrophilin-3 (BTN3A) in cellular stress sensing by a major human  $\gamma\delta$  T-cell subset. *Blood*. 2012;120(11):2269–2279. DOI: 10.1182/blood-2012-05-430470. PMID: 22767497.
16. Moore K.W., de Waal Malefyt R., Coffman R.L., O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:683–765. DOI: 10.1146/annurev.immunol.19.1.683. PMID: 11244051.
17. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(3):170–181. DOI: 10.1038/nri2711. PMID: 20154735.
18. Gutierrez J., Raju S., Riley J.P., Boulis N.M. Introduction to neuropathic pain syndromes. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;25(4):639–662. DOI: 10.1016/j.nec.2014.06.002. PMID: 25240654.
19. Tarazi F.I., Sahli Z.T., Wolny M., Mousa S.A. Emerging therapies for Parkinson's disease: from bench to bedside. *Pharmacol Ther*. 2014;144(2):123–133. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.05.010. PMID: 24854598.
20. Naundorf S., Schröder M., Höflich C. et al. IL-10 interferes directly with TCR-induced IFN-gamma but not IL-17 production in memory T cells. *Eur J Immunol*. 2009;39(4):1066–1077. DOI: 10.1002/eji.200838773. PMID: 19266486.
21. Sabat R., Grütz G., Warszawska K. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21(5):331–344. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.09.002. PMID: 21115385.
22. Moore T.A., Moore B.B., Newstead M.W., Standiford T.J. Gamma delta-T cells are critical for survival and early proinflammatory cytokine gene expression during murine Klebsiella pneumonia. *J Immunol*. 2000;165(5):2643–2650. DOI: 10.4049/jimmunol.165.5.2643. PMID: 10946293.
23. Toth B., Alexander M., Daniel T. et al. The role of gammadelta T cells in the regulation of neutrophil-mediated tissue damage after thermal injury. *J Leukoc Biol*. 2004;76(3):545–552. DOI: 10.1189/jlb.0404219. PMID: 15197233.
24. Koohsari H., Tamaoka M., Campbell H.R., Martin J.G. The role of gamma delta T cells in airway epithelial injury and bronchial responsiveness after chlorine gas exposure in mice. *Respir Res*. 2007;8(1):21. DOI: 10.1186/1465-9921-8-21. PMID: 17343743.
25. Balbi B., Valle M.T., Oddera S. et al. T-lymphocytes with gamma delta+ V delta 2+ antigen receptors are present in increased proportions in a fraction

## References

1. Litvinenko I.V., Krasakov I.V., Bisaga G.N. et al. Modern conception of the pathogenesis of neurodegenerative diseases and therapeutic strategy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;6:2-3-10. DOI: 10.17116/jnevro2017117623-10. PMID: 28980606. (In Russ.)
2. Czlonkowska A., Kurkowska-Jastrzebska I., Czlonkowski A. et al. Immune processes in the pathogenesis of Parkinson's disease — a potential role for microglia and nitric oxide. *Med Sci Monit*. 2002;8(8):RA165–RA177. PMID: 12165754.
3. Whitton P.S. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol*. 2007;150(8):963–976. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701767. PMID: 17339843.
4. Chen Z., Chen S., Liu J. The role of T cells in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2018;169:1–23. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2018.08.002. PMID: 30114440.
5. Ярилин А.А. [Immunologiya]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)
6. Janeway C.A. Jr., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5<sup>th</sup> edition. New York: Garland Science, 2001.
7. Nizhegorodova D.B., Zafranskaya M.M.  $\gamma\delta$ T-Lymphocytes: general characteristics, subpopulation profile, biological role, and functional features. *Meditsinskaya immunologiya*. 2009;11(2–3):115–130. DOI: 10.15789/1563-0625-2009-2-3-115-130. (In Russ.)
8. Hedges J.F., Jutila M.A. Harnessing  $\gamma\delta$  T cells as natural immune modulators. *Mucosal Vaccines*. 2020;773–787. DOI: 10.1016/B978-0-12-811924-2.00046-8.
9. Saito H., Kranz D.M., Takagaki Y. et al. Complete primary structure of a heterodimeric T-cell receptor deduced from cDNA sequences. *Nature*. 1984;309(5971):757–62. DOI: 10.1038/309757a0. PMID: 6330561.
10. Chien Y.H., Iwashima M., Kaplan K.B. et al. A new T-cell receptor gene located within the alpha locus and expressed early in T-cell differentiation. *Nature*. 1987;327(6124):677–682. DOI: 10.1038/327677a0. PMID: 2439914.
11. Groh V., Porcelli S., Fabbi M. et al. Human lymphocytes bearing T cell receptor gamma/delta are phenotypically diverse and evenly distributed throughout the lymphoid system. *J Exp Med*. 1989;169(4):1277–1294. DOI: 10.1084/jem.169.4.1277. PMID: 2564416.
12. Parker C.M., Groh V., Band H. et al. Evidence for extrathymic changes in the T cell receptor gamma/delta repertoire. *J Exp Med*. 1990;171(5):1597–1612. DOI: 10.1084/jem.171.5.1597. PMID: 2185330.
13. McCarthy N.E., Hedin C.R., Sanders T.J. Azathioprine therapy selectively ablates human  $V\delta 2^+$  T cells in Crohn's disease. *J Clin Invest*. 2015;125(8):3215–3225. DOI: 10.1172/JCI80840. PMID: 26168223.
14. Paul S., Singh A.K., Lal S., Lal G. Phenotypic and functional plasticity of gamma-delta ( $\gamma\delta$ ) T cells in inflammation and tolerance. *Int Rev Immunol*. 2014;33(6):537–558. DOI: 10.3109/08830185.2013.863306. PMID: 24354324.
15. Harly C., Guillaume Y., Nedellec S. Key implication of CD277/butyrophilin-3 (BTN3A) in cellular stress sensing by a major human  $\gamma\delta$  T-cell subset. *Blood*. 2012;120(11):2269–2279. DOI: 10.1182/blood-2012-05-430470. PMID: 22767497.
16. Moore K.W., de Waal Malefyt R., Coffman R.L., O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:683–765. DOI: 10.1146/annurev.immunol.19.1.683. PMID: 11244051.
17. Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(3):170–181. DOI: 10.1038/nri2711. PMID: 20154735.
18. Gutierrez J., Raju S., Riley J.P., Boulis N.M. Introduction to neuropathic pain syndromes. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;25(4):639–662. DOI: 10.1016/j.nec.2014.06.002. PMID: 25240654.
19. Tarazi F.I., Sahli Z.T., Wolny M., Mousa S.A. Emerging therapies for Parkinson's disease: from bench to bedside. *Pharmacol Ther*. 2014;144(2):123–133. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.05.010. PMID: 24854598.
20. Naundorf S., Schröder M., Höflich C. et al. IL-10 interferes directly with TCR-induced IFN-gamma but not IL-17 production in memory T cells. *Eur J Immunol*. 2009;39(4):1066–1077. DOI: 10.1002/eji.200838773. PMID: 19266486.
21. Sabat R., Grütz G., Warszawska K. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21(5):331–344. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.09.002. PMID: 21115385.
22. Moore T.A., Moore B.B., Newstead M.W., Standiford T.J. Gamma delta-T cells are critical for survival and early proinflammatory cytokine gene expression during murine Klebsiella pneumonia. *J Immunol*. 2000;165(5):2643–2650. DOI: 10.4049/jimmunol.165.5.2643. PMID: 10946293.
23. Toth B., Alexander M., Daniel T. et al. The role of gammadelta T cells in the regulation of neutrophil-mediated tissue damage after thermal injury. *J Leukoc Biol*. 2004;76(3):545–552. DOI: 10.1189/jlb.0404219. PMID: 15197233.
24. Koohsari H., Tamaoka M., Campbell H.R., Martin J.G. The role of gamma delta T cells in airway epithelial injury and bronchial responsiveness after chlorine gas exposure in mice. *Respir Res*. 2007;8(1):21. DOI: 10.1186/1465-9921-8-21. PMID: 17343743.
25. Balbi B., Valle M.T., Oddera S. et al. T-lymphocytes with gamma delta+ V delta 2+ antigen receptors are present in increased proportions in a fraction

- of patients with tuberculosis or with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148 (6 Pt 1):1685–1690. DOI: 10.1164/ajrcm/148.6\_Pt\_1.1685. PMID: 8256920.
26. Bertotto A., Gerli R., Spinozzi F. et al. Lymphocytes bearing the gamma delta T cell receptor in acute Brucella melitensis infection. *Eur J Immunol.* 1993;23(5):1177–1180. DOI: 10.1002/eji.1830230531. PMID: 8477812.
27. Caldwell C.W., Everett E.D., McDonald G. et al. Apoptosis of gamma/delta T cells in human ehrlichiosis. *Am J Clin Pathol.* 1996;105(5):640–646. DOI: 10.1093/ajcp/105.5.640. PMID: 8623774.
28. Chien Y.H., Meyer C., Bonneville M.  $\gamma\delta$  T cells: first line of defense and beyond. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:121–155. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120216. PMID: 24387714.
29. Stark M.A., Huo Y., Burcin T.L. et al. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity.* 2005;22(3):285–294. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.01.011. PMID: 15780986.
30. Wucherpfennig K.W., Newcombe J., Li H. et al. Gamma delta T-cell receptor repertoire in acute multiple sclerosis lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(10):4588–4592. DOI: 10.1073/pnas.89.10.4588. PMID: 1374907.
31. Fiszler U., Mix E., Fredrikson S. et al. Gamma delta+ T cells are increased in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1994;121(1):39–45. DOI: 10.1016/0022-510x(94)90154-6. PMID: 8133310.
32. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. *РМЖ.* 2018;8(1):19–27.
33. Campos-Acuña J., Elgueta D., Pacheco R. T-cell-driven inflammation as a mediator of the gut-brain axis involved in Parkinson's disease. *Front Immunol.* 2019;10:239. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00239. PMID: 30828335.
34. Красаков И.В., Литвиненко И.В., Родионов Г.Г. и др. Оценка микробиоты кишечника у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018;12(4):23–29.
35. Fasano A., Bove F., Gabrielli M. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(9):1241–1249. DOI: 10.1002/mds.25522. PMID: 23712625.
36. Fasano A., Visanji N.P., Liu L.W. et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):625–639. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00007-1. PMID: 25987282.
37. Maini Rekdal V., Bess E.N., Bisanz J.E. et al. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science.* 2019;364(6445):eaau6323. DOI: 10.1126/science.aau6323. PMID: 31196984.
38. Stacy M., Bowron A., Guttman M. et al. Identification of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord.* 2005;20(6):726–733. DOI: 10.1002/mds.20383. PMID: 15719426.
39. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(3):75–83.
40. Бочаров Е.В., Крыжановский Г.Н., Полещук В.В. и др. Нарушение иммунной и антиоксидантной защиты при болезни Паркинсона. *Патогенез.* 2012;10(1):34–38.
41. Bouskra D., Brézillon C., Bérard M. et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature.* 2008;456(7221):507–510. DOI: 10.1038/nature07450. PMID: 18987631.
42. Ubeda C., Pamer E.G. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol.* 2012;33(9):459–466. DOI: 10.1016/j.it.2012.05.003. PMID: 22677185.
43. Zhou C., Zhou X., He D. et al. Reduction of peripheral blood iNKT and  $\gamma\delta$ T cells in patients with Parkinson's disease: an observational study. *Front Immunol.* 2020;11:1329. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01329. PMID: 32670293.
44. Lindestam Arlehamn C.S., Dhanwani R., Pham J. et al.  $\alpha$ -Synuclein-specific T cell reactivity is associated with preclinical and early Parkinson's disease. *Nat Commun.* 2020;11(1):1875. DOI: 10.1038/s41467-020-15626-w. PMID: 32313102.
- of patients with tuberculosis or with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148 (6 Pt 1):1685–1690. DOI: 10.1164/ajrcm/148.6\_Pt\_1.1685. PMID: 8256920.
26. Bertotto A., Gerli R., Spinozzi F. et al. Lymphocytes bearing the gamma delta T cell receptor in acute Brucella melitensis infection. *Eur J Immunol.* 1993;23(5):1177–1180. DOI: 10.1002/eji.1830230531. PMID: 8477812.
27. Caldwell C.W., Everett E.D., McDonald G. et al. Apoptosis of gamma/delta T cells in human ehrlichiosis. *Am J Clin Pathol.* 1996;105(5):640–646. DOI: 10.1093/ajcp/105.5.640. PMID: 8623774.
28. Chien Y.H., Meyer C., Bonneville M.  $\gamma\delta$  T cells: first line of defense and beyond. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:121–155. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120216. PMID: 24387714.
29. Stark M.A., Huo Y., Burcin T.L. et al. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity.* 2005;22(3):285–294. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.01.011. PMID: 15780986.
30. Wucherpfennig K.W., Newcombe J., Li H. et al. Gamma delta T-cell receptor repertoire in acute multiple sclerosis lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(10):4588–4592. DOI: 10.1073/pnas.89.10.4588. PMID: 1374907.
31. Fiszler U., Mix E., Fredrikson S. et al. Gamma delta+ T cells are increased in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1994;121(1):39–45. DOI: 10.1016/0022-510x(94)90154-6. PMID: 8133310.
32. Козлов И.Г. [Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: the fineness of the interaction]. *РМЖ.* 2018;8(1):19–27. (In Russ.)
33. Campos-Acuña J., Elgueta D., Pacheco R. T-cell-driven inflammation as a mediator of the gut-brain axis involved in Parkinson's disease. *Front Immunol.* 2019;10:239. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00239. PMID: 30828335.
34. Krasakov I.V., Litvinenko I.V., Rodionov G.G. et al. Evaluation of gut microbiota in Parkinson's disease using gas chromatography with mass spectrometric detection. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2018;12(4):23–29. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.3. (In Russ.)
35. Fasano A., Bove F., Gabrielli M. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28(9):1241–1249. DOI: 10.1002/mds.25522. PMID: 23712625.
36. Fasano A., Visanji N.P., Liu L.W. et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):625–639. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00007-1. PMID: 25987282.
37. Maini Rekdal V., Bess E.N., Bisanz J.E. et al. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science.* 2019;364(6445):eaau6323. DOI: 10.1126/science.aau6323. PMID: 31196984.
38. Stacy M., Bowron A., Guttman M. et al. Identification of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord.* 2005;20(6):726–733. DOI: 10.1002/mds.20383. PMID: 15719426.
39. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A. Diagnostics and treatment of chronic constipation in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(3):75–83. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-75-83. (In Russ.)
40. Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N., Poleschuk V.V. Immune and antioxidant disorders in Parkinson's disease. *Patogenez.* 2012;10(1):34–38. (In Russ.)
41. Bouskra D., Brézillon C., Bérard M. et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature.* 2008;456(7221):507–510. DOI: 10.1038/nature07450. PMID: 18987631.
42. Ubeda C., Pamer E.G. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol.* 2012;33(9):459–466. DOI: 10.1016/j.it.2012.05.003. PMID: 22677185.
43. Zhou C., Zhou X., He D. et al. Reduction of peripheral blood iNKT and  $\gamma\delta$ T cells in patients with Parkinson's disease: an observational study. *Front Immunol.* 2020;11:1329. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01329. PMID: 32670293.
44. Lindestam Arlehamn C.S., Dhanwani R., Pham J. et al.  $\alpha$ -Synuclein-specific T cell reactivity is associated with preclinical and early Parkinson's disease. *Nat Commun.* 2020;11(1):1875. DOI: 10.1038/s41467-020-15626-w. PMID: 32313102.

## Информация об авторах

*Красаков Игорь Вячеславович* — к.м.н., рук. центра экстрапирамидных заболеваний ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, преподаватель каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, [orcid.org/0000-0001-6092-0659](https://orcid.org/0000-0001-6092-0659)

*Давыдова Наталья Ивановна* — к.м.н., с.н.с., зав. лаб. клинической иммунологии отд. клиничко-лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия, [orcid.org/0000-0001-8644-905X](https://orcid.org/0000-0001-8644-905X)

*Калашикова Анастасия Андреевна* — к.б.н., с.н.с. лаб. клинической иммунологии отд. клиничко-лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия, [orcid.org/0000-0002-5338-0866](https://orcid.org/0000-0002-5338-0866)

*Литвиненко Игорь Вячеславович* — д.м.н., проф., нач. каф. нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, [orcid.org/0000-0001-8988-3011](https://orcid.org/0000-0001-8988-3011)

*Алексанин Сергей Сергеевич* — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, директор ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия, [orcid.org/0000-0001-6998-1669](https://orcid.org/0000-0001-6998-1669)

*Макарова Наталья Васильевна* — к.ф.-м.н., в.н.с. НИО «Медицинский регистр МЧС России» ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия, [orcid.org/0000-0002-8697-0096](https://orcid.org/0000-0002-8697-0096)

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

*Igor V. Krasakov* — Cand. Sci. (Med.), Head, Center of Extraparallel Disorders, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; assistant, Department of nervous diseases, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, [orcid.org/0000-0001-6092-0659](https://orcid.org/0000-0001-6092-0659)

*Nataliya I. Davydova* — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Head, Clinical immunology laboratory, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia, [orcid.org/0000-0001-8644-905X](https://orcid.org/0000-0001-8644-905X)

*Anastasiya A. Kalashnikova* — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Clinical immunology laboratory, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia, [orcid.org/0000-0002-5338-0866](https://orcid.org/0000-0002-5338-0866)

*Igor V. Litvinenko* — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of nervous diseases, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, [orcid.org/0000-0001-8988-3011](https://orcid.org/0000-0001-8988-3011)

*Sergey S. Aleksanin* — D. Sci. (Med.), Prof., Director, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia, [orcid.org/0000-0001-6998-1669](https://orcid.org/0000-0001-6998-1669)

*Nataliya V. Makarova* — Cand. Sci. (Phys. and Math.), leading researcher, Head, Statistical analysis department, Medical Register, EMERCOM of Russia research laboratory of statistical analysis and forecasting, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia, [orcid.org/0000-0002-8697-0096](https://orcid.org/0000-0002-8697-0096)

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.



# Реабилитация детей раннего возраста с двигательными нарушениями и эпилепсией: рациональный подход и эффективность

Е.А. Букреева<sup>1,2</sup>, Т.А. Седненкова<sup>1,2</sup>, А.В. Калюжный<sup>2</sup>, Г.А. Осипова<sup>1</sup>, П.Л. Соколов<sup>1</sup>,  
Е.Ю. Сергеев<sup>1,2</sup>, Н.В. Чебаненко<sup>3</sup>, О.А. Лайшева<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям имени Н.В. Войно-Ясенецкого  
Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия;

<sup>4</sup>Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Эпилепсия является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний нервной системы. Наличие эпилепсии у ребёнка, нуждающегося в двигательной и психоречевой реабилитации, существенно ограничивает её возможности и ухудшает прогноз восстановления функций.

**Цель исследования** — оценка эффективности и безопасности комплекса реабилитации детей раннего возраста с нарушениями двигательных функций, сопровождающимися эпилепсией.

**Материалы и методы.** Методом простой рандомизации 123 ребёнка в возрасте 9–24 мес были разделены на 4 группы: 3 основные и группу сравнения. Пациенты 1-й группы в качестве восстановительного лечения получали классический массаж с исключением шейно-воротниковой зоны. У пациентов 2-й группы данная методика была дополнена кинезотерапией по методу В. Войта; дети 3-й группы получали комплексное лечение, включающее классический массаж и кинезотерапию по методу В. Войта. Дети контрольной группы восстановительного лечения не получали.

**Результаты.** Отмечено статистически значимое улучшение показателей психомоторного развития после курса медицинской реабилитации. Более выраженным оно было при правосторонней локализации эпилептического очага и при генерализованных формах. Менее благоприятной была картина при мультифокальных эпилепсиях и локализации эпилептического очага в левополушарных проекциях конвекса. В 3-й группе по окончании курса комплексной реабилитации отмечена статистически значимая положительная динамика показателей GMFCS. По результатам динамического ЭЭГ-контроля в процессе медицинской реабилитации и в течение месяца по его окончании эпилептических припадков не выявлено.

**Заключение.** Комплексный подход к планированию курса реабилитации определяет наибольшую его эффективность. Локализация очага и пространственность эпилептической активности по конвексимальным проекциям определяют прогноз медицинской реабилитации. Увеличение индекса эпилептиформной активности на ЭЭГ без признаков клинического ухудшения требует более внимательного контроля за пациентом, но, тем не менее, не является причиной для полной отмены реабилитационных мероприятий.

**Ключевые слова:** эпилепсия; медицинская реабилитация; дети; массаж

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 119619, Москва, ул. Авиаторов, д. 38. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ». E-mail: psok.sci@gmail.com. Соколов П.Л.

**Для цитирования:** Букреева Е.А., Седненкова Т.А., Калюжный А.В., Осипова Г.А., Соколов П.Л., Сергеев Е.Ю., Чебаненко Н.В., Лайшева О.А. Реабилитация детей раннего возраста с двигательными нарушениями и эпилепсией: рациональный подход и эффективность. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022; 16(1): 24–31.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.3>

Поступила 28.05.2021 / Принята в печать 15.06.2021 / Опубликовано 21.03.2022

# Rehabilitation of young children with movement disorders and epilepsy: rational approach and efficacy

Elena A. Bukreeva<sup>1,2</sup>, Tatyana A. Sednenkova<sup>1,2</sup>, Aleksander V. Kalyuzhnyy<sup>2</sup>, Gayane A. Osipova<sup>1</sup>, Pavel L. Sokolov<sup>1</sup>, Elena Yu. Sergeenko<sup>1,2</sup>, Natalya V. Chebanenko<sup>3</sup>, Olga A. Laysheva<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky, Moscow, Russia;

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

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University Moscow, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** Epilepsy is one of the most common chronic nervous system disorders. Epilepsy in a child requiring physical, psychological and speech therapy significantly reduces its scope and decreases the likelihood of recovery.

The **aim** of the study was to assess the efficacy and safety of a rehabilitation programme for young children with movement disorders and concomitant epilepsy.

**Materials and methods.** Simple randomization was used to divide 123 children aged 9–24 months into four groups: three main groups and one comparison group. Patients in group 1 received traditional massage, excluding the cervical region, as their rehabilitation. Patients in group 2 received kinesiotherapy (Vojta therapy) in addition to traditional massage. Children in group 3 participated in a comprehensive programme, including traditional massage and kinesiotherapy (Vojta therapy). Children in the control group did not receive rehabilitation.

**Results.** A statistically significant improvement in the psychomotor development parameters was observed after a course of medical rehabilitation. It was more significant when the epileptic focus was localized in the right hemisphere or the patient had generalized epilepsy. The outcome was less favourable in multifocal epilepsy and when the epileptic focus was present on the convex surface of the left hemisphere. The third group noted a statistically significant improvement in the GMFCS scores by the end of the comprehensive rehabilitation course. There were no epileptic seizures seen on repeat EEG recordings during the medical rehabilitation and one month after its completion.

**Conclusion.** A comprehensive approach to planning a course of rehabilitation ensures its efficacy. The location of the epileptic focus and the distribution of epileptic activity along the convex surface of the brain determines the outcome of medical rehabilitation. An increased epileptiform activity index on EEG without signs of clinical deterioration requires more careful patient monitoring but, nevertheless, is not a reason to completely cancel rehabilitation measures.

**Keywords:** epilepsy; medical rehabilitation; children; massage

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

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

**For correspondence:** 119619, Russia, Moscow, Aviatorov str., 38. Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky. E-mail: psok.sci@gmail.com. Sokolov P.L.

**For citation:** Bukreeva E.A., Sednenkova T.A., Kaljuzhnyy A.V., Osipova G.A., Sokolov P.L., Sergeenko E.Yu., Chebanenko N.V., Laysheva O.A. [Rehabilitation of young children with movement disorders and epilepsy: rational approach and efficacy]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2022; 16(1): 24–31. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.3>

Received 28.05.2021 / Accepted 15.06.2021 / Published 21.03.2022

## Введение

Эпилепсия является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний нервной системы. Частота эпилепсии в детской популяции составляет 0,50–0,75%, а частота фебрильных судорог доходит до 5%. Наличие эпилепсии у ребёнка, нуждающегося в двигательной и психоречевой реабилитации, существенно ограничивает её возможности и ухудшает прогноз восстановления функций. Причиной тому служит вероятность дестабилизации эпилептического процесса за счёт активации эпилептогенеза под воздействием реабилитационных факторов [1].

Правильная реабилитационная тактика в случае пациента, страдающего эпилепсией, крайне важна. В работе с такими пациентами врачу приходится постоянно балансировать между возможностью восстановления (или становления, абилитации) ментальных и двигательных функций и вероятностью спровоцировать эксацербацию эпилептического

процесса и тем самым крайне ограничить ребёнка в ресурсах дальнейшей реабилитации, и, кроме того, потерять для реабилитации время, потраченное на достижение очередной ремиссии эпилепсии [2]. Всё это делает ещё более взаимосвязанными необходимость достижения ремиссии (или неухудшения) эпилептического процесса и проведение эффективной медицинской реабилитации (МР).

По мнению Т.Т. Батышевой и соавт., физические методы лечения подбирают пациенту в зависимости от его возраста, ведущего патологического симптома в двигательной сфере, степени двигательных нарушений, наличия осложнений основного патологического состояния (например, вторичных деформаций скелета) и наличия сопутствующих заболеваний (например, врождённого порока сердца или гемофилии) [3].

Однако проявления эпилептического процесса на фоне органического поражения головного мозга отличаются и

большей ригидностью к терапии, и большей реактивностью на воздействие внешних факторов, что требует особенно обоснованного подхода к применению тех или иных факторов в реабилитационном лечении данной категории пациентов [4, 5].

В современной эпилептологии диагноз эпилепсии является клинко-электро-нейровизуализационным. Кроме динамики форм эпилепсии, ЭЭГ позволяет отследить динамику пароксизмальных проявлений на фоне лечения [6].

**Цель** исследования — оценка эффективности и безопасности комплекса реабилитационного лечения детей раннего возраста с нарушениями двигательных функций, страдающих эпилепсией.

### Материалы и методы

Работа выполнена в ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». В исследование были включены 123 пациента в возрасте 9–24 мес, средний возраст составил  $13,8 \pm 4,86$  мес ( $Me = 12,00 [10,00; 14,00]$  мес;  $SD = 0,44$ ). Мальчиков было 66 (53,7%), девочек — 57 (46,3%).

Все пациенты были разделены на 4 группы: 3 основные (1–3-я группы) и группу сравнения (4-я группа), однородные по возрасту (табл. 1).

В исследование включены пациенты, страдающие двигательными нарушениями перинатальной природы (спастическими тетра- и гемипарезами, гипотонически-астатическим синдромом), с эпилепсией. Критериями исключения были последствия тяжелых черепно-мозговых травм и нейроинфекций, врожденные пороки развития головного мозга с выраженным неврологическим дефицитом, прогрессирующие

нервно-мышечные заболевания. Группы были сопоставимы по количеству пациентов и возрасту.

Пациенты 1-й группы в качестве МР получали ежедневно классический массаж — 15 сеансов по 25–30 мин, 3 курса с интервалом 3 мес. У пациентов 2-й группы применялась кинезотерапия по методу В. Войта по 15 сеансов ежедневно, 30 мин, 3 курса с интервалом 3 мес. Дети 3-й группы получали комплексное лечение, включающее и классический массаж, и кинезотерапию по методу В. Войта. Дети контрольной группы восстановительного лечения не получали.

Всем пациентам перед началом курса МР и по его окончании проводился видео-ЭЭГ-мониторинг на аппарате «Nicolet EEG-LTM» («Nicolet Biomedical») с использованием стандартной схемы отведения биопотенциалов 10-20. Длительность исследования и время проведения (дневное, ночное) определялось лечащим врачом, исходя из частоты приступов, их типа и возраста пациента. Определяли локализацию очага эпилептиформной активности, её распределение по конвексимальной поверхности больших полушарий и индекс эпилептиформной активности — долю эпилептических феноменов в паттерне ЭЭГ (табл. 2).

Анализ эффективности МР проводили с использованием табличного метода оценки психомоторного развития (ПМР) детей [7], шкалы развития макромоторики Cat/Clams (Gross Motor Milestone Scale/Cognitive Adaptive Test And Clinical Linguistic Auditory Milestone Scale) [8].

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistics v. 23». Достоверность результатов при сравнении непараметрических величин оценивали с помощью таблиц сопряженности по тесту  $\chi^2$  Пирсона. Были проанализированы следующие показатели: средние арифметические зна-

**Таблица 1.** Распределение пациентов исследуемых групп по возрасту (мес) и полу  
Table 1. Patient distribution in the study groups according to age (months) and gender

Группа Group	Пол Gender	<i>n</i>	Минимум Minimum	Максимум Maximum	<i>M ± m</i>	SD	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]
1 ( <i>n</i> = 31)	Мальчики Boys	18	9	24	13,28 ± 1,13	4,81	12,00 [10,00; 13,25]
	Девочки Girls	13	9	24	12,46 ± 1,19	4,29	12,00 [10,00; 13,00]
2 ( <i>n</i> = 32)	Мальчики Boys	20	9	24	14,00 ± 1,08	4,83	12,00 [10,00; 16,25]
	Девочки Girls	12	9	24	14,75 ± 1,60	5,54	13,50 [9,25; 19,25]
3 ( <i>n</i> = 31)	Мальчики Boys	14	9	24	14,57 ± 1,49	5,57	12,50 [10,00; 19,50]
	Девочки Girls	17	9	24	12,24 ± 1,13	4,67	11,00 [9,00; 12,00]
4 ( <i>n</i> = 29)	Мальчики Boys	14	9	24	13,50 ± 1,03	3,86	13,00 [11,50; 14,00]
	Девочки Girls	15	10	24	15,93 ± 1,36	5,27	14,00 [10,00; 20,00]

Таблица 2. Распределение пациентов по локализации эпилептического очага

Table 2. Patient distribution according to the location of epileptic focus

Группа Group	Локализация Location	Диагноз Diagnosis	n	%
1 (n = 31)	Мультифокальная форма Multifocal form	Симптоматическая Symptomatic	3	9,7%
		Эпилепсия неизвестной этиологии Epilepsy of unknown origin	–	–
	Левополушарная локализация Left hemisphere	Симптоматическая Symptomatic	8	25,8%
		Эпилепсия неизвестной этиологии Epilepsy of unknown origin	–	–
	Правополушарная локализация Right hemisphere	Симптоматическая Symptomatic	10	32,2%
		Эпилепсия неизвестной этиологии Epilepsy of unknown origin	–	–
	Генерализованная форма Generalized form	Симптоматическая Symptomatic	2	6,4%
		Эпилепсия неизвестной этиологии Epilepsy of unknown origin	8	25,8%
2 (n = 32)	Мультифокальная форма Multifocal form	Симптоматическая Symptomatic	4	12,5%
		Эпилепсия неизвестной этиологии Epilepsy of unknown origin	1	3,2%
	Левополушарная локализация Left hemisphere	Симптоматическая Symptomatic	9	28,1%
		Эпилепсия неизвестной этиологии Epilepsy of unknown origin	–	–
	Правополушарная локализация Right hemisphere	Симптоматическая Symptomatic	4	12,5%
		Эпилепсия неизвестной этиологии Epilepsy of unknown origin	–	–
	Генерализованная форма Generalized form	Симптоматическая Symptomatic	14	43,7%
		Эпилепсия неизвестной этиологии Epilepsy of unknown origin	–	–
3 (n = 31)	Мультифокальная форма Multifocal form	Симптоматическая Symptomatic	2	6,4%
		Эпилепсия неизвестной этиологии Epilepsy of unknown origin	–	–
	Левополушарная локализация Left hemisphere	Симптоматическая Symptomatic	7	22,6%
		Эпилепсия неизвестной этиологии Epilepsy of unknown origin	–	–
	Правополушарная локализация Right hemisphere	Симптоматическая Symptomatic	5	16,1%
		Эпилепсия неизвестной этиологии Epilepsy of unknown origin	4	12,9%
	Генерализованная форма Generalized form	Симптоматическая Symptomatic	13	41,9%
		Эпилепсия неизвестной этиологии Epilepsy of unknown origin	–	–

Продолжение на странице 28.

Продолжение таблицы 2 со страницы 27.

Группа Group	Локализация Location	Диагноз Diagnosis	<i>n</i>	%
4 ( <i>n</i> = 29)	Мультифокальная форма Multifocal form	Симптоматическая Symptomatic	3	10,3%
		Эпилепсия неизвестной этиологии Epilepsy of unknown origin	–	–
	Левополушарная локализация Left hemisphere	Симптоматическая Symptomatic	6	20,7%
		Эпилепсия неизвестной этиологии Epilepsy of unknown origin	–	–
	Правополушарная локализация Right hemisphere	Симптоматическая Symptomatic	11	37,9%
		Эпилепсия неизвестной этиологии Epilepsy of unknown origin	–	–
	Генерализованная форма Generalized form	Симптоматическая Symptomatic	8	25,8%
		Эпилепсия неизвестной этиологии Epilepsy of unknown origin	1	3,2%

чения ( $M \pm m$ ) и их стандартные отклонения (SD), медиана и квартили (Me [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]). Вся разница считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ .

Исследование выполнено неинвазивным методом в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2013 г.) при информированном добровольном согласии родителей (законных представителей) пациентов.

## Результаты

По результатам видео-ЭЭГ-мониторинга клинической экацерации (развития эпилептических припадков) на фоне МР и в течение месяца по её окончании не выявлено ни в одном случае.

Увеличение индекса эпилептиформной активности без возобновления приступов встречалось очень редко в 1-й и 3-й группах, чаще — во 2-й и 4-й группах (табл. 3).

Мы сравнили паспортный возраст пациентов и возраст по оценочной таблице ПМР ребёнка до и после проведения МР. Отставание пациентов в ПМР от возрастной нормы отмечено во всех группах, наименьшее — в 3-й группе (рис. 1).

Таблица 3. Динамика ЭЭГ на фоне МР в исследуемых группах

Table 3. Changes on EEG recordings after medical rehabilitation in the study groups

Группа Group	Стабилизация Stabilization		Ухудшение Deterioration	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1 ( <i>n</i> = 31)	30	96,8	1	3,2
2 ( <i>n</i> = 32)	30	93,8	2	6,3
3 ( <i>n</i> = 31)	30	96,8	1	3,2
4 ( <i>n</i> = 29)	26	89,7	3	10,3

На рис. 2 представлены данные сравнения ПМР по оценочной таблице ПМР пациентов до и после МР. На графике отчётливо прослеживается меньшая степень дефицитарности детей 3-й группы и усугубившиеся на фоне положительной динамики в 1–3-й группах показатели ПМР детей 4-й группы.

При сравнении показателей развития пациентов по оценочной таблице ПМР до реабилитации и после её проведения отмечено статистически значимое ( $p = 0,001$ ) их улучшение (табл. 4).

Во всей реабилитационной группе при анализе выявлена статистически значимая разница в положительной динамике ПМР ( $p = 0,004$ ), улучшение в 3-й группе статистически значимо выше, чем в 4-й ( $p = 0,001$ ), 1-й ( $p = 0,018$ ) и 2-й ( $p = 0,028$ ) группах.

Параллельно проводилась оценка динамики показателей ПМР на фоне МР в зависимости от локализации очага эпилептической активности и распространённости её по конвексимальным проекциям.

При сравнении «табличного возраста» ПМР до и после МР с учётом локализации эпилептического очага (рис. 3) при всех локализациях эпилептического очага была положительная динамика во всех исследованных группах, при правополушарной проекции и генерализованной форме динамика в этих группах была наиболее отчётливой.

При сравнении показателей развития макромоторики по шкале Gross Motor Milestone Scale (GMMS) [8] отмечена положительная динамика во всех группах, наиболее показательная в 3-й группе, где она была статистически значимо выше, чем в 1-й ( $p = 0,041$ ), 2-й ( $p = 0,019$ ) и 4-й ( $p = 0,001$ ) группах (рис. 4). Результаты в 1-й и 2-й группах были достоверно выше, чем в 4-й группе ( $p = 0,029$  и  $p = 0,007$  соответственно). Положительная динамика по шкале развития макромоторики оказалась наиболее выраженной в группе пациентов с правополушарной локализацией и генерализованным присутствием эпилептической активности ( $p = 0,014$  и  $p = 0,001$  соответственно).

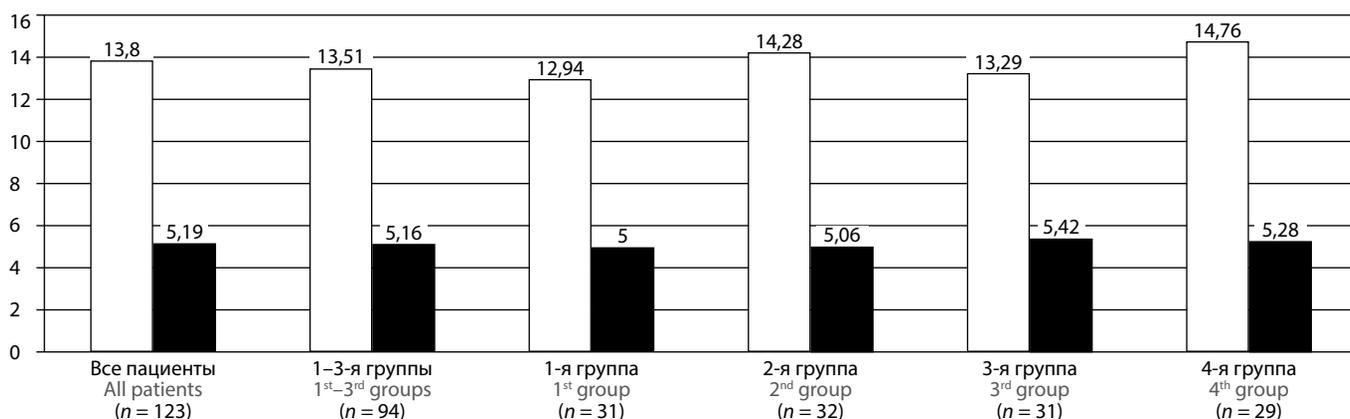


Рис. 1. Средний паспортный возраст (светлые столбики) и возраст по оценочной таблице ПМП (тёмные столбики) до курса МР у пациентов исследованных групп.

Fig. 1. Mean chronological age (light columns) and age according to the scale of psychomotor development of the study patients, before the medical rehabilitation.

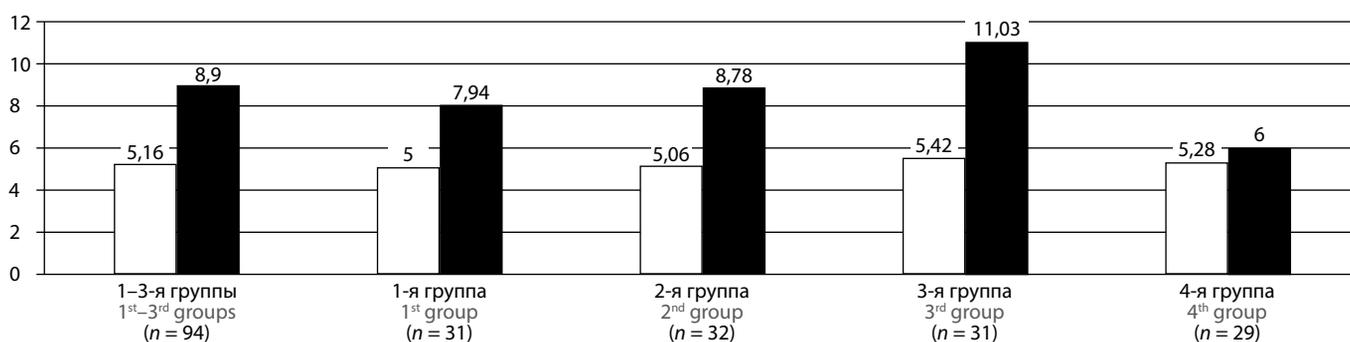


Рис. 2. Возраст по оценочной таблице ПМП до (светлые столбики) и после (тёмные столбики) курса МР у пациентов исследованных групп.

Fig. 2. Patient age according to the scale of psychomotor development before (light columns) and after (dark columns) the medical rehabilitation in the study groups.

Таблица 4. Различия в показателях ПМП в исследуемых группах до и после курса МР (мес)

Table 4. Changes on psychomotor development after medical rehabilitation in the study groups (month)

Группа Group	ПМП	Минимум Minimum	Максимум Maximum	$M \pm m$	SD	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	$\chi^2$ Pearson
1-3 (n = 94)	До МР Before medical rehabilitation	3	8	5,16 ± 0,17	1,61	5,00 [4,00; 6,00]	0,000
	После МР After medical rehabilitation	4	20	8,90 ± 0,43	4,16	9,00 [5,00; 11,00]	
1 (n = 31)	До МР Before medical rehabilitation	3	8	5,00 ± 0,25	1,39	5,00 [4,00; 5,00]	0,000
	После МР After medical rehabilitation	4	20	7,94 ± 0,75	4,18	6,00 [4,00; 11,00]	
2 (n = 32)	До МР Before medical rehabilitation	3	8	5,06 ± 0,33	1,85	5,00 [3,00; 6,75]	0,000
	После МР After medical rehabilitation	4	17	7,78 ± 0,66	3,71	8,00 [4,00; 11,00]	
3 (n = 31)	До МР Before medical rehabilitation	3	8	5,42 ± 0,28	1,59	5,00 [4,00; 7,00]	0,012
	После МР After medical rehabilitation	4	19	10,97 ± 0,70	3,88	10,00 [8,00; 15,00]	
4 (n = 29)	До МР Before medical rehabilitation	3	8	5,28 ± 0,30	1,60	5,00 [4,00; 7,00]	0,000
	После МР After medical rehabilitation	4	8	6,00 ± 0,30	1,60	6,00 [4,00; 8,00]	

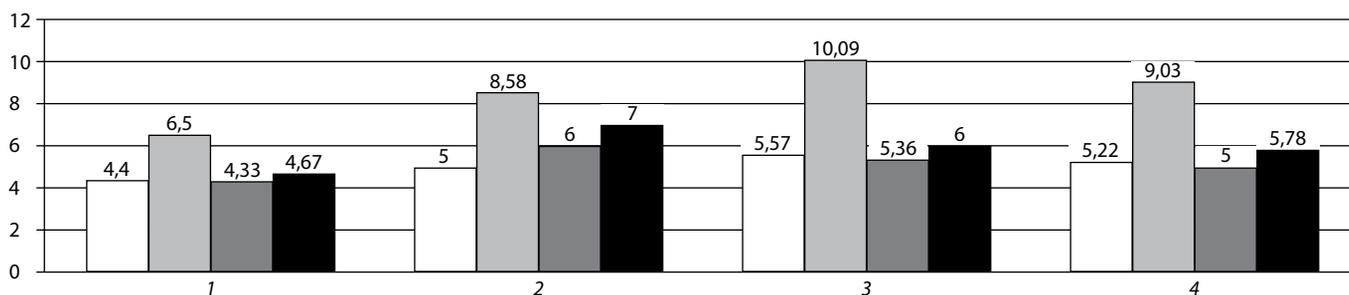


Рис. 3. ПМР пациентов по оценочной таблице ПМР (мес) с различной локализацией очага эпилептической активности и её распространённостью по конвекситальным проекциям до и после МР.

1 — в 1–3-й группах до МР; 2 — в 1–3-й группах после МР; 3 — в 4-й группе до МР; 4 — в 4-й группе после МР.

Fig. 3. Patient psychomotor development according to the scale of psychomotor development (months) with different locations of the epileptic focus and its distribution along the convex surface, before and after medical rehabilitation.

1 — in groups 1–3 before medical rehabilitation; 2 — in groups 1–3 after medical rehabilitation; 3 — in group 4 before medical rehabilitation; 4 — in group 4 after medical rehabilitation.

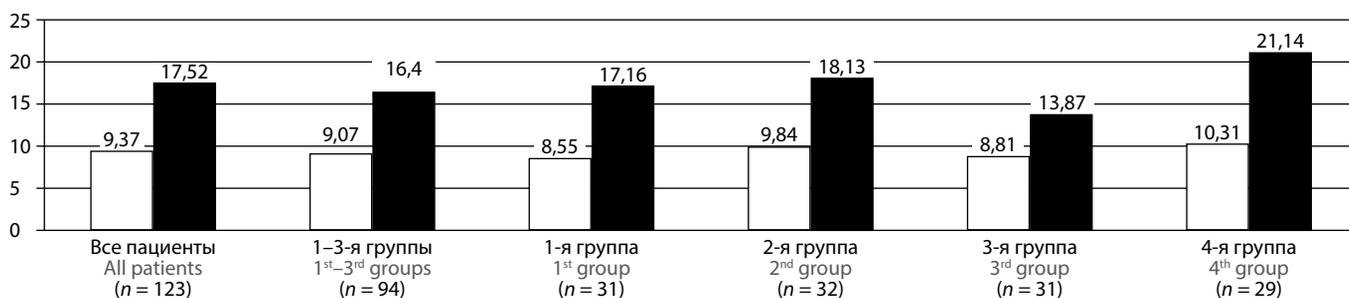


Рис. 4. Показатели развития макромоторики по шкале Gross Motor Milestone Scale (GMMS) Cat/Clams до МР (светлые столбики) и по её окончании (тёмные столбики).

Fig. 4. Indicators of gross motor development based on the Gross Motor Milestone Scale (GMMS) CAT/CLAMS before medical rehabilitation (light columns) and after (dark columns).

## Заключение

По мнению Т.Т. Батышевой и соавт., при наличии частых текущих приступов МР не должна проводиться до достижения ремиссии хотя бы в течение 3 мес. В первую очередь возникает необходимость в подборе адекватной противосудорожной терапии и стабилизации состояния пациента [3, 9]. Р.Б. Кенжегулова считает, что наличие эпилептических приступов не является противопоказанием для проведения реабилитационных мероприятий [5].

В нашем исследовании, как и по нашим данным 2012 г., мы подтвердили безопасность назначения методов прикладной кинезотерапии в сочетании с массажем детям с двигательными и психическими нарушениями в сочетании с эпилепсией при сроке клинической ремиссии от 3 мес [10]. По нашему мнению, ранняя реабилитация позволяет эффективно компенсировать нарушения моторных функций и снизить возможность формирования грубых двигатель-

ных дефектов, приводящих к инвалидизации и нарушению социального статуса пациентов.

Комплексность в планировании и назначении курса МР определяет наибольшую её эффективность.

Выявлены взаимосвязь локализации очага и распространённость эпилептической активности по конвекситальным проекциям с прогнозом МР. Он лучше при правополушарной локализации и генерализации, хуже — при левосторонней локализации и мультифокальности. При мультифокальности реакция на реабилитационные мероприятия и прогноз наилучшие.

Увеличение индекса эпилептиформной активности на ЭЭГ без признаков клинического ухудшения требует более внимательного контроля за пациентом, но, тем не менее, не является причиной для полной отмены реабилитационных мероприятий.

## Список источников

1. Батышева Т.Т., Платонова А.Н., Быкова О.В. Эпилептические синдромы при детском церебральном параличе. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2011;3(2):10–14.
2. Муртазина Т.К. Эпилепсия. Современные меры реабилитации и их влияние на состояние жизнедеятельности больных и инвалидов, Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2013.
3. Батышева Т.Т., Платонова А.Н., Быкова О.В. и др. Возможности физической реабилитации детей с двигательными нарушениями при сопутствующих эпилептических приступах. *Детская и подростковая реабилитация*. 2016;(1):12–16.

## References

1. Batsheva T.T., Platonova A.N., Bykova O.V. Epileptic syndromes in children with cerebral palsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania*. 2011;3(2):10–14. (In Russ.)
2. Murtazina T.K. Epilepsy. Modern rehabilitation measures and their impact on the vital activity of sick and disabled people. Thesis dis. ... Cand. Sci. (Med.). St. Petersburg, 2013.
3. Batsheva T.T., Platonova A.N., Bykova O.V. et al. The physical rehabilitation of children with movement disorders associated with epileptic seizures. *Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya*. 2016;(1):12–16. (In Russ.)

4. Соколов П.Л. Детский церебральный паралич — дизонтогенез и восстановительное лечение. М., 2012. 158 с.
5. Кенжегулова Р.Б. Проблемы реабилитации детей с эпилепсией. *Kazakh Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2020;(1):17–24. DOI: 10.52889/2708-4167-2021-1-34-23-30.
6. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. *Справочное руководство для врачей*. М., 2008. 223 с.
7. Accardo P.J., Capute A.J. The capute scales: Cognitive Adaptive Test and Clinical Linguistic Auditory Milestone Scale (Cat/Clams). Baltimore, 2005. 115 p. DOI: 10.1177/0883073807300318.
8. Capute A.J., Accardo P.J. The infant neurodevelopmental assessment: a clinical interpretive manual for CAT-CLAMS in the first two years of life, part 1. *Curr Probl Pediatr*. 1996;26(7):238–257. DOI: 10.1016/s0045-9380(06)80061-7. PMID: 8889388.
9. Быкова О.В., Платонова А.Н., Балканская С.В., Батышева Т.Т. Детский церебральный паралич и эпилепсия — подходы к лечению и реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;(7-2):64–70.
10. Букреева Е.А., Айвазян С.О., Лайшева О.А. Комплексная методика лечебной гимнастики у детей раннего возраста с эпилепсией, сопровождающейся нарушением функции движения. *Детская больница*. 2012;(2):46–51.

### Информация об авторах

*Букреева Елена Анатольевна* — зав. отд. лечебной физкультуры ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия; ассистент кафедры реабилитологии и физиотерапии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0001-7660-4933](https://orcid.org/0000-0001-7660-4933)

*Седенкова Татьяна Андреевна* — врач отд. лечебной физкультуры ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия; ассистент кафедры реабилитологии и физиотерапии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0001-6089-2045](https://orcid.org/0000-0001-6089-2045)

*Калюжный Александр Витальевич* — врач по лечебной физкультуре РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-2222-449X](https://orcid.org/0000-0002-2222-449X)

*Осипова Гаянэ Арсеновна* — врач-невролог ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0001-6453-0930](https://orcid.org/0000-0001-6453-0930)

*Соколов Павел Леонидович* — д.м.н., в.н.с. ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-0625-1404](https://orcid.org/0000-0002-0625-1404)

*Сергеенко Елена Юрьевна* — д.м.н., проф., г.н.с. научного отдела ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям имени Н.В. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия; декан факультета дополнительного профессионального образования, зав. каф. реабилитологии и физиотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0001-7882-1317](https://orcid.org/0000-0001-7882-1317)

*Чебаненко Наталья Владимировна* — к.м.н., доцент каф. неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО «РМАНПО», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-7231-0249](https://orcid.org/0000-0002-7231-0249)

*Лайшева Ольга Арленовна* — д.м.н., проф. каф. реабилитации, спортивной медицины и физической культуры педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; рук. Центра медицинской реабилитации РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-8084-1277](https://orcid.org/0000-0002-8084-1277)

**Вклад авторов.** *Букреева Е.А.* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; *Седенкова Т.А., Калюжный А.В., Осипова Г.А.* — статистическая обработка данных; *Соколов П.Л.* — написание текста, доработка и редактирование рукописи; *Сергеенко Е.Ю.* — написание текста; *Чебаненко Н.В.* — визуализация и представление данных; *Лайшева О.А.* — концепция и дизайн исследования, написание текста, доработка и редактирование рукописи.

4. Sokolov P.L. Cerebral palsy — disontogenesis and rehabilitation. Moscow, 2012. 158 p. (In Russ).
5. Kenzhegulova R.B. Rehabilitation problems for children with epilepsy. *Kazakh Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2020;(1):17–24. (In Russ). DOI: 10.52889/2708-4167-2021-1-34-23-30.
6. Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. *Reference guide for physicians*. Moscow, 2008. 223 p. (In Russ.)
7. Accardo P.J., Capute A.J. The capute scales: Cognitive Adaptive Test and Clinical Linguistic Auditory Milestone Scale (Cat/Clams). Baltimore, 2005. 115 p. DOI: 10.1177/0883073807300318.
8. Capute A.J., Accardo P.J. The infant neurodevelopmental assessment: a clinical interpretive manual for CAT-CLAMS in the first two years of life, part 1. *Curr Probl Pediatr*. 1996;26(7):238–257. DOI: 10.1016/s0045-9380(06)80061-7. PMID: 8889388.
9. Bykova O.V., Platonova A.N., Balkanskaya S.V., Batsysheva T.T. Cerebral palsy and epilepsy — approaches to treatment and rehabilitation. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2012. (7 Pt 2):64–70. PMID: 23330195. (In Russ.)
10. Bukreeva E.A., Ayvazyan S.O., Laisheva O.A. Complex method of therapeutic gymnastics in children at an early age with epilepsy, accompanied by impaired the function of movement. *Detskaya bol'nitsa*. 2012;(2):46–51. (In Russ.)

### Information about the authors

*Elena A. Bukreeva* — Head, Department of physiotherapy exercises, Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasensky, Moscow, Russia; assistant, Department of rehabilitation and physiotherapy, Faculty of additional professional education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0001-7660-4933](https://orcid.org/0000-0001-7660-4933)

*Tatyana A. Sedenkova* — physician, Department of physiotherapy exercises, Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasensky, Moscow, Russia; assistant, Department of rehabilitation and physiotherapy, Faculty of additional professional education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0001-6089-2045](https://orcid.org/0000-0001-6089-2045)

*Aleksander V. Kalyuzhny* — physiotherapy doctor, Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-2222-449X](https://orcid.org/0000-0002-2222-449X)

*Gayane A. Osipova* — neurologist, Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasensky, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0001-6453-0930](https://orcid.org/0000-0001-6453-0930)

*Pavel L. Sokolov* — D. Sci. (Med.), leading researcher, Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasensky, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-0625-1404](https://orcid.org/0000-0002-0625-1404)

*Elena Yu. Sergeenko* — D. Sci. (Med.), Prof., main researcher, Scientific department, Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasensky, Moscow, Russia; Dean, Faculty of continuing professional education, Head, Department of rehabilitation and physiotherapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0001-7882-1317](https://orcid.org/0000-0001-7882-1317)

*Natalya V. Chebanenko* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of pediatric neurology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-7231-0249](https://orcid.org/0000-0002-7231-0249)

*Olga A. Laysheva* — D. Sci. (Med.), Prof., Department of rehabilitation, sports medicine and physical education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Head, Medical Rehabilitation Center, Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-8084-1277](https://orcid.org/0000-0002-8084-1277)

**Author contribution.** *Bukreeva E.A.* — the concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text; *Sedenkova T.A., Kalyuzhny A.V., Osipova G.A.* — statistical data processing; *Sokolov P.L.* — writing the text, revision and editing of the manuscript; *Sergeenko E.Yu.* — writing text; *Chebanenko N.V.* — visualization and presentation of data; *Laysheva O.A.* — the concept and design of the study, writing of the text, revision and editing of the manuscript.



# Экспрессия ГАМКергических и глутаматергических нейронов после обонятельной стимуляции в пириформной коре мышей в динамике постнатального развития

Ю.А. Панина<sup>1</sup>, Ю.А. Успенская<sup>2</sup>, О.Л. Лопатина<sup>3</sup>, А.Б. Салмина<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт молекулярной медицины и патобиохимии

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный аграрный университет», Красноярск, Россия;

<sup>3</sup>Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии»

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

<sup>4</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Управление процессами выживания и дифференцировки незрелых нейронов пириформной коры грызунов, способных трансформироваться в ГАМКергические и/или глутаматергические нейроны при действии обонятельных стимулов, является одним из важных факторов, предупреждающих развитие неврологической дисфункции.

**Цель работы** — оценка экспрессии ГАМКергических и глутаматергических нейронов после обонятельной стимуляции (ОС) в пириформной коре мышей в динамике постнатального развития.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на мышах-самцах линии CD1 в возрасте 2 (n = 20; группа P2), 21 (n = 20; группа P21) и 60 (n = 20; группа P60) дней. Мышам были предъявлены обонятельные стимулы и через 2, 24 ч и 7 дней произведён забор тканей головного мозга для иммуногистохимического анализа — оценки экспрессии глутаматдекарбоксилазы 67 (GAD67) и везикулярного транспортера глутамата 1 (VGlut1).

**Результаты.** ОС у животных группы P2 увеличивала экспрессию VGlut1 в первые 2 ч после ОС с последующим возвращением к исходному уровню к 7-м суткам, тогда как экспрессия GAD67 значимо не изменялась. У животных группы P21 регистрировалось увеличение экспрессии VGlut1 и GAD67 через 2 ч после ОС с последующим значительным снижением. У животных группы P60 экспрессия обеих молекул достоверно увеличивалась через 24 ч после ОС, оставаясь к 7-м суткам на таком же уровне (для GAD67) или снижаясь до исходных значений (для VGlut1).

**Заключение.** ОС увеличивает количество ГАМКергических (GAD67<sup>+</sup>) и глутаматергических (VGlut1<sup>+</sup>) нейронов в пириформной коре (P60). Преобладание глутаматергических эффектов является возможным механизмом рекрутинга клеток ассоциативной памяти.

**Ключевые слова:** ГАМКергические и глутаматергические нейроны; обонятельная стимуляция; пириформная кора; постнатальное развитие; нейропластичность.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-015-00472).

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

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: allasalmina@mail.ru. Салмина А.Б.

**Для цитирования:** Панина Ю.А., Успенская Ю.А., Лопатина О.Л., Салмина А.Б. Экспрессия ГАМКергических и глутаматергических нейронов после обонятельной стимуляции в пириформной коре мышей в динамике постнатального развития. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022; 16(1): 32–38.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.4>

Поступила 17.11.2021 / Принята в печать 24.12.2021 / Опубликовано 21.03.2022

# Expression of GABAergic and glutamatergic neurons after olfactory stimulation in the mouse piriform cortex during postnatal development

Yulia A. Panina<sup>1</sup>, Yulia A. Uspenskaya<sup>2</sup>, Olga L. Lopatina<sup>3</sup>, Alla B. Salmina<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>3</sup>Center for collective use Molecular & Cell Technologies, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>4</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** The control of the survival and differentiation of immature neurons in the piriform cortex of rodents, which can transform into GABAergic and/or glutamatergic neurons under the influence of olfactory stimuli, is an important factor for prevention of neurological dysfunction.

The aim of the study was to assess the expression of GABAergic and glutamatergic neurons after olfactory stimulation (OS) in the mouse piriform cortex during postnatal development.

**Materials and methods.** The study was carried out on CDI male mice aged 2 (n = 20; group P2), 21 (n = 20; group P21) and 60 (n = 20; group P60) days. The mice were presented with olfactory stimuli, and brain tissue was collected for immunohistochemical analysis 2 hours, 24 hours and 7 days later, to assess glutamic acid decarboxylase 67 (GAD67) and vesicular glutamate transporter 1 (VGlut1) expression.

**Results.** OS in the group P2 animals increased VGlut1 expression in the first 2 hours after OS, followed by a return to baseline level by day 7, while GAD67 expression showed no significant changes. The animals in group P21 showed increased expression of VGlut1 and GAD67 two hours after OS, followed by a significant decrease. Expression of both molecules demonstrated a statistically significant increase in the group P60 animals 24 hours after OS, and remained at the same level on day 7 (GAD67) or returned to baseline levels (VGlut1).

**Conclusion.** OS increases the number of GABAergic (GAD67<sup>+</sup>) и glutamatergic (VGlut1<sup>+</sup>) neurons in the piriform cortex (P60). The predominance of glutamatergic effects is a possible mechanism for associative memory cell recruitment.

**Keywords:** GABAergic and glutamatergic neurons; olfactory stimulation; piriform cortex; postnatal development; neuroplasticity.

**Source of funding.** The study was supported by Russian Foundation of Basic Research (research grant No. 20-015-00472).

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

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: allasalmina@mail.ru. Salmina A.B.

**For citation:** Panina Yu.A., Uspenskaya Yu.A., Lopatina O.L., Salmina A.B. [Expression of GABAergic and glutamatergic neurons after olfactory stimulation in the mouse piriform cortex during postnatal development]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2022; 16(1): 32–38. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.4>

Received 17.11.2021 / Accepted 24.12.2021 / Published 21.03.2022

## Введение

В дополнение к известным механизмам нейрогенеза во взрослом мозге, связанным с активностью нейрогенных ниш, накапливаются экспериментальные данные о возможной роли в поддержании процессов генерации новых нейронов из активированной астроглии [1] и из нейронов с пролонгированной незрелостью. Они формируются у мышей с 11-го дня эмбрионального развития и в постнатальном периоде могут дифференцироваться до зрелых нейронов, не претерпевая пролиферации [2]. Хотя есть вероятность того, что при повреждении головного мозга эти постмитотические нейроны могут вступать в клеточный цикл и генерировать новые клетки [3], доминирует точка зрения о том, что отсутствие митотической активности позволяет дифференцировать эти клетки от DCX<sup>+</sup>-нейронов (нейронов, экспрессирующих даблкортин), участвующих в нейрогенезе [4].

Существуют весьма обоснованные предположения о том, что эта сохраняющаяся на протяжении всей жизни вне ней-

рогенных ниш популяция незрелых нейронов (non-newly generated immature neurons, nng-INs) выступает в качестве клеточного резерва, играющего существенную роль в реализации феномена нейропластичности, например, при обучении и запоминании [5]. Вместе с тем показано, что по мере развития и старения организма часть nng-INs трансформируется в глутаматергические возбуждающие нейроны, которые интегрируются в синаптические ансамбли [6] или в ГАМКергические интернейроны [7]. Пока не ясно, насколько этот процесс контролируется внешними стимулами (например, обучением) или является спонтанно реализуемым и обусловленным механизмами развития головного мозга, регулируемым нейромедиаторами, например, глутаматом и дофамином [8, 9].

В этом контексте особое внимание привлекает пириформная кора (ПК), которая представляет собой аутоассоциативную сеть, ответственную за формирование обонятельной памяти и распознавание обонятельных стимулов. Её свойства обусловлены совокупностью пирамидных

нейронов, активность которых определяется глутаматергической синаптической передачей, взаимодействующих не только друг с другом, но и с клетками других регионов головного мозга [10]. Кроме того, в ПК регистрируется наличие nng-INs [11]. Показано, что nng-INs ПК могут быть ответственны у млекопитающих (например, у грызунов) за восприятие обонятельных стимулов, причём хроническая депривация обонятельных стимулов приводит к редукции числа nng-Ins в ПК [12].

Примечательно, что нарушение восприятия запахов — важный и ранний признак многих видов хронической нейродегенерации (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), а также некоторых вирусных инфекций, протекающих с поражением головного мозга [13]. Поэтому изучение вклада nng-INs в процессы нейропластичности актуально с точки зрения изучения не только механизмов развития головного мозга, но и процессов его повреждения. Мы предположили, что nng-INs могут играть важную роль в развитии так называемого феномена раннего программирования, который может быть инициирован стрессом раннего периода жизни, что приводит к искажённой нейропластичности и повышенной вероятности развития депрессии, нейродегенерации в отдалённые периоды онтогенеза [14]. Исходя из этого реализация нашего исследования базируется на научной гипотезе, заключающейся в том, что nng-INs ПК грызунов способны трансформироваться в ГАМКергические и/или глутаматергические нейроны при действии обонятельных стимулов. При этом управление процессами выживания и дифференцировки нейронов с пролонгированной незрелостью в кортикальных зонах головного мозга важно для предупреждения развития неврологической дисфункции при нарушениях развития головного мозга и при физиологическом старении.

**Целью** настоящей работы стала оценка экспрессии ГАМКергических и глутаматергических нейронов после обонятельной стимуляции (ОС) в ПК мышей в динамике постнатального развития.

## Материалы и методы

В эксперименте использованы мыши-самцы линии CD1 3 возрастных групп по 20 особей в группе: 2 (группа P2), 21 (группа P21) и 60 (группа P60) дней постнатального развития. Животных содержали в клетках со свободным доступом к воде и корму при постоянной температуре  $21 \pm 1^\circ\text{C}$  и регулярном световом цикле 12 ч день/12 ч ночь. Исследования на животных проводили в соответствии с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества (2010/63/ЕС).

Мышам был предъявлен однократно каскад обонятельных стимулов:

2 мин — экспозиция чистой воды  
↓  
1 мин — перерыв  
↓  
2 мин — экспозиция арахисового масла  
↓  
1 мин — перерыв  
↓  
2 мин — экспозиция арахисового масла  
↓

1 мин — перерыв  
↓  
2 мин — экспозиция подстила из-под крыс  
↓  
1 мин — перерыв  
↓  
2 мин — экспозиция подстила из-под крыс.

Контрольная группа — интактные животные соответствующего возраста.

Через 2, 24 ч и 7 сут произведён забор тканей головного мозга для иммуногистохимического анализа, в каждой временной точке — 5 животных.

Забор тканей головного мозга мышей проводили под анестезией — 100–120 мг/кг хлоргидрата («Sigma-Aldrich») интраперитонеально. Фиксацию тканей головного мозга мыши осуществляли посредством транскардиальной перфузии с помощью 4% параформальдегида в забуференном фосфатом физиологическом растворе. Головной мозг извлекали, фиксировали в течение ночи в 4% параформальдегида и подвергали криозащите в фосфатно-солевом буфере, содержащем 20% сахарозы. Головной мозг разрезали на секции толщиной 50 мкм с использованием замораживающего микротомата.

Оценку экспрессии молекул-маркеров — глутаматдекарбоксилазы 67 (GAD67) и везикулярного транспортера глутамата 1 (VGlut1) — проводили на свободно плавающих срезах головного мозга согласно стандартным протоколам прямого и непрямого методов иммуногистохимии (иммунофлюоресцентный вариант). Коэкспрессию антигенов анализировали согласно стандартным протоколам одновременного или последовательного комбинированного окрашивания препарата (иммунофлюоресцентный вариант). Были использованы первичные антитела к GAD67 (ab75712, «Abcam») и VGlut1 (ab77822, «Abcam»). Вторичные антитела — антитела козы к антителам курицы, меченные Alexa 647 (ab150171, «Abcam»), ослиные антитела к антителам кролика, меченные Alexa 647 (ab150073, «Abcam»). Приготовление и иммуногистохимическую окраску свободно плавающих срезов выполняли по стандартному протоколу. В качестве финального этапа иммуногистохимической окраски во всех случаях нанесли 30 мкл среды для заключения срезов (70% глицерина в фосфатно-солевом буфере + DAPI для окрашивания ядер клеток), на препарат помещали покровное стекло. Срезы, окрашенные на GAD67, VGlut1, изучали под полностью автоматизированным конфокальным лазерным сканирующим микроскопом с водной иммерсией «Olympus FV10i-W» («Olympus»). Подсчёт клеток проводили в 5 полях зрения на каждом срезе. От каждого животного было отобрано 5 срезов для анализа. Таким образом, выборка для иммуногистохимического анализа составила 25 образцов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов дисперсионного анализа (однофакторный ANOVA) с последующим post-hoc тестом Бонферрони. Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее значение,  $\sigma$  — стандартное отклонение. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$  и менее. Анализ изображений проводили с применением пакета программного обеспечения «ImageJ v.1.47».

## Результаты

В динамике постнатального развития, в том числе после ОС, базальный уровень экспрессии VGlut1 и GAD67 в клетках ПК увеличивался (рис. 1), но статистически значимо не менялся в период от P2 к P60 (таблица; рис. 2).

ОС у животных группы P2 статистически значимо увеличивает экспрессию VGlut1 в первые 2 ч после ОС (с  $23 \pm 4$  до  $38 \pm 6\%$ ;  $p < 0,01$ ) с последующим возвращением к исходному уровню к 7-м суткам, тогда как экспрессия GAD67 практически не изменяется (рис. 2). У животных группы P21 регистрируются однонаправленные изменения экспрессии VGlut1 (с  $29 \pm 3$  до  $41 \pm 4\%$ ;  $p < 0,01$ ) и GAD67 (с  $58 \pm 3$  до  $72 \pm 3\%$ ;  $p < 0,01$ ) увеличение через 2 ч после ОС с последующим значительным снижением (рис. 2). Очевидно, что этот эффект вряд ли обусловлен локальными изменениями активности незрелых нейронов, т.к. регистрируется независимо от изменения их количества, которое априори уменьшено в связи с зарегистрированным «физиологическим» снижением (без ОС) к 21-м суткам постнатального развития.

У животных группы P60 экспрессия обеих молекул достоверно увеличивается через 24 ч после ОС (с  $54 \pm 2$  до  $66 \pm 2\%$ ), оставаясь к 7-м суткам ( $63 \pm 2\%$ ) на таком же уровне (для GAD67) или снижаясь до исходных значений (для VGlut1: базальный уровень —  $31 \pm 3\%$ ; через 24 ч после ОС —  $49 \pm 2\%$ ;  $p < 0,01$ ; через 7 дней —  $32 \pm 2\%$ ; рис. 2). Кроме того, по нашим данным, именно P60 характеризуется наличием важного эффекта ОС, вероятно, связанного

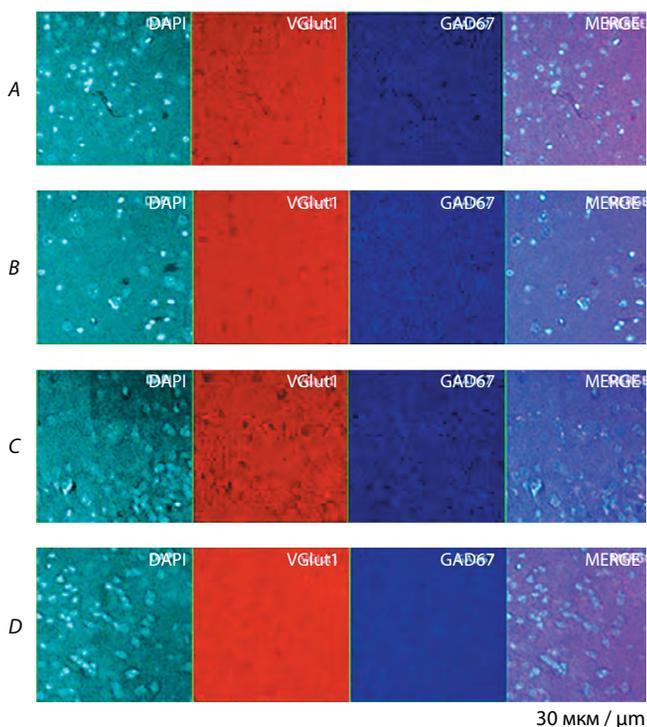


Рис. 1. Экспрессия VGlut1 и GAD67 на клетках ПК животных (P60) в группе контроля (A), экспериментальных группах через 2 ч (B), 24 ч (C) и 7 дней (D) после ОС.

Fig. 1. VGlut1 and GAD67 expression on the piriform cortex cells of animals (P60) in the control group (A) and experimental groups, 2 hours (B), 24 hours (C) and 7 days (D) after OS.

## Базальный уровень экспрессии VGlut1 и GAD67 (%) в клетках ПК в различные периоды онтогенеза, $M \pm \sigma$

Baseline level of VGlut1 and GAD67 (%) expression in the piriform cortex cells during various ontogenetic stages,  $M \pm \sigma$

Группа Group	VGlut1+	GAD67+	VGlut1+GAD67+
P2	$23 \pm 4$	$58 \pm 4$	$16 \pm 4$
P21	$29 \pm 3$	$58 \pm 3$	$22 \pm 3$
P60	$31 \pm 3$	$54 \pm 2$	$24 \pm 2$

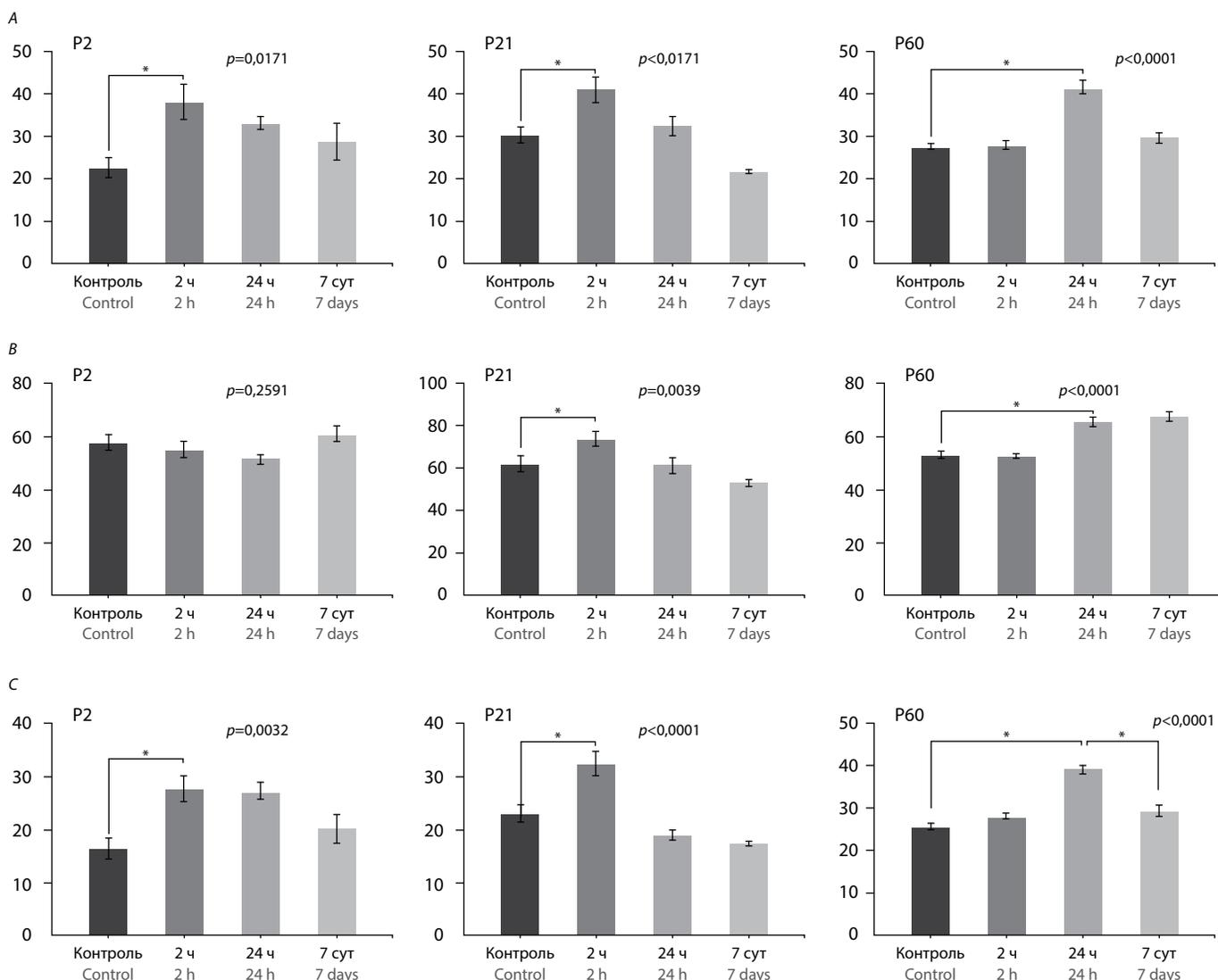
с активностью локально представленных незрелых нейронов: к 24 ч после ОС регистрируется увеличение количества GAD67<sup>+</sup>- и VGlut1<sup>+</sup>-иммунопозитивных (коэкспрессирующих) нейронов с  $25 \pm 2$  до  $38 \pm 2\%$  (рис. 2, C).

## Обсуждение

Развитие обонятельного обучения и памяти соответствует критическим периодам развития центральной нервной системы, маркирует собой некоторые ключевые механизмы пластичности головного мозга [15], в том числе в контексте инициации нейрогенеза и формирования клеток с определённым экспрессионным профилем [16], и находится в фокусе исследований вовлечённости различных регионов головного мозга в реализацию этого феномена у человека и животных [17].

В основе обучения и формирования памяти, связанной с распознаванием обонятельных стимулов грызунами, лежит вовлечение и реорганизация нейронов ПК, становящихся так называемыми клетками ассоциативной памяти, что соответствует увеличению глутаматергических влияний и подавлению ГАМКергических влияний в ПК после ОС [18]. Однако есть и альтернативная точка зрения о том, что в зрелой ПК доминируют ингибиторные эффекты, что связано не с добавлением новых ГАМКергических нейронов, а с изменением характера синаптических связей [19]. Известно, что в ПК GAD67-иммунопозитивные нейроны являются ГАМКергическими и, соответственно, ингибиторными, а VGlut1 — возбуждающими глутаматергическими [20], поэтому мы оценили соотношение двух типов клеток — GAD67/ VGlut1 — в ПК без ОС и после ОС. Мы обнаружили, что в отсутствие ОС по мере развития ПК это соотношение прогрессивно снижается от 2,6 до 1,6 (от P2 к P60), что соответствует подавлению тормозящих эффектов и увеличению влияния возбуждающих эффектов вследствие изменений в синаптической пластичности [21]. После ОС снижение этого соотношения было характерно для 2–24 ч после ОС в группе P2, а увеличение — для 7 сут после ОС в группах P21, P60. Таким образом, ОС увеличивает возбуждающие эффекты в ПК в динамике постнатального развития.

Известно, что ГАМКергические интернейроны, активируемые при ОС, генерируются в субвентрикулярной зоне и далее мигрируют до обонятельных луковиц, экспрессируя глутаматдекарбоксилазу [22]. Особенности взаимосвязи ПК с обонятельными луковицами через латеральный обонятельный тракт и наличие прямой миграции нейробластов из субвентрикулярной нейрогенной ниши в ПК [23] позволяют предполагать, что ОС у животных группы P60, но не ранее, способствует мобилизации нейробластов субвентрикулярной зоны одновременно в ПК и в обонятель-



**Рис. 2.** Количество клеток (в %), экспрессирующих VGlut1 (A), GAD67 (B) и коэкспрессирующих GAD67 и VGlut1 (C) в ПК животных в группе контроля, экспериментальных группах через 2 ч, 24 ч и 7 дней после ОС.

В каждой группе 5 животных, от каждого животного 5 срезов, 5 полей зрения. В выборке 25 образцов. \* $p < 0,01$  (однофакторный ANOVA с последующим post-hoc тестом Бонферрони).

**Fig. 2.** Number of cells (%) expressing VGlut1 (A), GAD67 (B) and coexpressing GAD67 and VGlut1 (C) in the piriform cortex of animals in the control and experimental groups, 2 hours, 24 hours and 7 days after OS.

Five animals, 5 sections from each animal, 5 fields of view in each group. The sample contained 25 specimens. \* $p < 0.01$  (one-way ANOVA with a subsequent post-hoc Bonferroni test).

ные луковички, что также соответствует времени достижения высокого уровня пластичности в этих структурах [21]. Схожие данные были получены при изучении динамики изменения экспрессии GAD67 (но на более ранних сроках развития) во вновь образованных нейронах ПК грызунов при нахождении их в среде, обогащённой запахами, в рамках формирования модели обогащённой среды для индукции пластичности головного мозга [24]. Коль скоро обогащённая многостимульная среда рассматривается в качестве значимого фактора, увеличивающего пластичность головного мозга за счёт стимуляции процессов нейрогенеза [25], применение ОС может иметь позитивный эффект для купирования неблагоприятных последствий стресса раннего периода жизни, в том числе в контексте формирования феномена раннего программирования,

увеличивающего риск нейродегенерации в отдалённые периоды онтогенеза [26].

Не менее интересны полученные нами результаты анализа коэкспрессии VGlut1 и GAD67 в клетках ПК. Известно, что совместная экспрессия VGlut1 и GAD67 может встречаться в ГАМКергических и глутаматергических нейронах, которые, по мнению ряда авторов, могут секретировать два типа нейротрансмиттеров [27–29]. Интересно, что в группах P21, P60 количество таких нейронов, коэкспрессирующих VGlut1 и GAD67, в ПК после ОС было обратным числу присутствующих nng-INs в динамике от 2 ч до 7 сут после ОС (рис. 2). Связано ли это с дифференцировкой nng-INs в клетки, способные секретировать два нейротрансмиттера, требует дополнительного изучения.

## Заключение

ОС увеличивает количество ГАМКергических (GAD67<sup>+</sup>) и глутаматергических (VGLut1<sup>+</sup>) нейронов в ПК (группа P60). Преобладание глутаматергических эффектов является возможным механизмом вовлечения клеток в формирование и реализацию ассоциативной памяти.

## Список источников / References

1. Cassé F, Richetin K, Toni N. Astrocytes' contribution to adult neurogenesis in physiology and Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:432. DOI: 10.3389/fncel.2018.00432. PMID: 30538622.
2. Berg D.A., Su Y., Jimenez-Cyrus D. et al. A common embryonic origin of stem cells drives developmental and adult neurogenesis. *Cell.* 2019;177(3):654.e15–668.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.010. PMID: 30929900.
3. Chareyron L.J., Amaral D.G., Lavenex P. Selective lesion of the hippocampus increases the differentiation of immature neurons in the monkey amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(50):14420–14425. DOI: 10.1073/pnas.1604288113. PMID: 27911768.
4. Lietzau G., Nyström T., Wang Z. et al. Western diet accelerates the impairment of odor-related learning and olfactory memory in the mouse. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(21):3590–3602. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00466. PMID: 33054173.
5. La Rosa C., Parolisi R., Bonfanti L. Brain structural plasticity: from adult neurogenesis to immature neurons. *Front Neurosci.* 2020;14:75. DOI: 10.3389/fnins.2020.00075. PMID: 32116519.
6. Rotheneichner P., Belles M., Benedetti B. et al. Cellular plasticity in the adult murine piriform cortex: continuous maturation of dormant precursors into excitatory neurons. *Cereb Cortex.* 2018;28(7):2610–2621. DOI: 10.1093/cercor/bhy087. PMID: 29688272.
7. Benedetti B., Dannehl D., König R. et al. Functional integration of neuronal precursors in the adult murine piriform cortex. *Cereb Cortex.* 2020;30(3):1499–1515. DOI: 10.1093/cercor/bhz181. PMID: 31647533.
8. Nacher J., Alonso-Llosa G., Rosell D., McEwen B. PSA-NCAM expression in the piriform cortex of the adult rat. Modulation by NMDA receptor antagonist administration. *Brain Res.* 2002;927(2):111–121. DOI: 10.1016/S0006-8993(01)03241-3. PMID: 11821005.
9. Coviello S., Gramuntell Y., Castillo-Gomez E., Nacher J. Effects of dopamine on the immature neurons of the adult rat piriform cortex. *Front Neurosci.* 2020;14:574234. DOI: 10.3389/fnins.2020.574234. PMID: 33122993.
10. Meissner-Bernard C., Dembitskaya Y., Venance L., Fleischmann A. Encoding of odor fear memories in the mouse olfactory cortex. *Curr Biol.* 2019;29(3):367–380.e4. DOI: 10.1016/j.cub.2018.12.003. PMID: 30612908.
11. Rubio A., Belles M., Belenguer G. et al. Characterization and isolation of immature neurons of the adult mouse piriform cortex. *Dev Neurobiol.* 2016;76(7):748–763. DOI: 10.1002/dneu.22357. PMID: 26487449.
12. He X., Zhang X.-M., Wu J. et al. Olfactory experience modulates immature neuron development in postnatal and adult guinea pig piriform cortex. *Neuroscience.* 2014; 259:101–112. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.056. PMID: 24316472.
13. Bahuleyan B., Singh S. Olfactory memory impairment in neurodegenerative diseases. *J Clin Diagn Res.* 2012;6(8):1437–1441. DOI: 10.7860/JCDR/2012/3408.2382. PMID: 23205370.
14. Van den Bergh B.R.H., Dahnke R., Mennes M. Prenatal stress and the developing brain: risks for neurodevelopmental disorders. *Dev Psychopathol.* 2018;30(3):743–762. DOI: 10.1017/S0954579418000342. PMID: 30068407.
15. Mouly A.M., Sullivan R. Memory and plasticity in the olfactory system: from infancy to adulthood. In: Menini A. (eds.). *The neurobiology of olfaction.* Boca Raton, 2010:367–392.
16. Van der Linden C.J., Gupta P., Bhuiya A.I. et al. Olfactory stimulation regulates the birth of neurons that express specific odorant receptors. *Cell Reports.* 2020;33(1):108210. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108210. PMID: 33027656.
17. Bartocci M., Winberg J., Ruggiero C. et al. Activation of olfactory cortex in newborn infants after odor stimulation: a functional near-infrared spectroscopy study. *Pediatr Res.* 2000;48(1):18–23. DOI: 10.1203/00006450-200007000-00006. PMID: 10879795.
18. Liu Y., Gao Z., Chen C. et al. Piriform cortical glutamatergic and GABAergic neurons express coordinated plasticity for whisker-induced odor recall. *Oncotarget.* 2017;8(56):95719–95740. DOI: 10.18632/oncotarget.21207. PMID: 29221161.
19. Sarma A.A., Richard M.B., Greer C.A. Developmental dynamics of piriform cortex. *Cereb Cortex.* 2011;21(6):1231–1245. DOI: 10.1093/cercor/bhq199. PMID: 21041199.
20. Navarro D., Alvarado M., Figueroa A. et al. Distribution of GABAergic neurons and VGLuT1 and VGAT immunoreactive boutons in the ferret (mustela putorius) piriform cortex and endopiriform nucleus. Comparison with visual areas 17, 18 and 19. *Front Neuroanat.* 2019;13:54. DOI: 10.3389/fnana.2019.00054. PMID: 31213994.
21. Ben-Ari Y. The GABA excitatory/inhibitory developmental sequence: a personal journey. *Neuroscience.* 2014;279:187–219. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.08.001. PMID: 25168736.
22. Plachez C., Puche A.C. Early specification of GAD67 subventricular derived olfactory interneurons. *J Mol Histol.* 2012;43(2):215–221. DOI: 10.1007/s10735-012-9394-2. PMID: 22389027.
23. Yuan T.F., Liang Y.X., So K.F. Occurrence of new neurons in the piriform cortex. *Front Neuroanat.* 2014;8:167. DOI: 10.3389/fnana.2014.00167. PMID: 25653597.
24. Bovetti S., Veyrac A., Peretto P. et al. Olfactory enrichment influences adult neurogenesis modulating GAD67 and plasticity-related molecules expression in newborn cells of the olfactory bulb. *PLoS One.* 2009;4(7):e6359. DOI: 10.1371/journal.pone.0006359. PMID: 19626121.
25. Komleva Iu.K., Salmina A.B., Prokopenko S.V. et al. Changes in structural and functional plasticity of the brain induced by environmental enrichment. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2013;(6):39–48. DOI: 10.15690/vramn.v68i6.672. PMID: 24340634.
26. Lopatina O.L., Panina Y.A., Malinovskaya N.A., Salmina A.B. Early life stress and brain plasticity: from molecular alterations to aberrant memory and behavior. *Rev Neurosci.* 2020;32(2):131–142. DOI: 10.1515/revneuro-2020-0077. PMID: 33550784.
27. Danik M., Cassoly E., Manseau F. et al. Frequent coexpression of the vesicular glutamate transporter 1 and 2 genes, as well as coexpression with genes for choline acetyltransferase or glutamic acid decarboxylase in neurons of rat brain. *J Neurosci Res.* 2005;81(4):506–521. DOI: 10.1002/jnr.20500. PMID: 15983996.
28. Hnasko T.S., Edwards R.H. Neurotransmitter corelease: mechanism and physiological role. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:225–243. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020911-153315. PMID: 22054239.
29. Zimmermann J., Herman M.A., Rosenmund C. Co-release of glutamate and GABA from single vesicles in GABAergic neurons exogenously expressing VGLUT3. *Front Synaptic Neurosci.* 2015;7:16. DOI: 10.3389/fnsyn.2015.00016. PMID: 26441632.

Получены новые фундаментальные данные об особенностях активации и трансформации нейронов *in vivo* (оцениваемые по изменению экспрессии GAD67, VGLut1) с пролонгированной незрелостью в ГАМКергические и глутаматергические зрелые возбуждающие нейроны в контексте опыт-индуцированной нейропластичности у животных контрольной группы разных возрастных периодов.

**Информация об авторах**

*Панина Юлия Анатольевна* — к.м.н., н.с. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, [orcid.org/0000-0002-8675-3489](https://orcid.org/0000-0002-8675-3489)

*Успенская Юлия Александровна* — д.б.н., доцент, профессор Института прикладной биотехнологии и ветеринарной медицины, Красноярский государственный аграрный университет, Красноярск, Россия, [orcid.org/0000-0003-4386-9753](https://orcid.org/0000-0003-4386-9753)

*Лопатина Ольга Леонидовна* — д.б.н., доцент, в.н.с. Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, [orcid.org/0000-0002-7884-2721](https://orcid.org/0000-0002-7884-2721)

*Салмина Алла Борисовна* — д.м.н., профессор, г.н.с., зав. лаб. экспериментальной нейробиологии отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; г.н.с. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, [orcid.org/0000-0003-4012-6348](https://orcid.org/0000-0003-4012-6348)

**Вклад авторов.** *Панина Ю.А.* — проведение исследования, визуализация и представление данных, концепция рисунков; *Успенская Ю.А.* — анализ литературы, написание статьи; *Лопатина О.Л.* — проведение исследования, анализ данных; *Салмина А.Б.* — создание концепции исследования, курирование и анализ данных, доработка и редактирование рукописи.

**Information about the authors**

*Yulia A. Panina* — Cand. Sci. (Med.), researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, [orcid.org/0000-0002-8675-3489](https://orcid.org/0000-0002-8675-3489)

*Yulia A. Uspenskaya* — D. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of the Institute of Applied Biotechnologies and Veterinary Medicine, Krasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk, Russia, [orcid.org/0000-0003-4386-9753](https://orcid.org/0000-0003-4386-9753)

*Olga L. Lopatina* — D. Sci. (Biol.), Associate Professor, leading researcher, Center for collective use Molecular & Cell Technologies, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, [orcid.org/0000-0002-7884-2721](https://orcid.org/0000-0002-7884-2721)

*Alla B. Salmina* — D. Sci. (Med.), Prof., chief researcher, Head, Laboratory of experimental brain cytology, Department of brain sciences, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; chief researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, [orcid.org/0000-0003-4012-6348](https://orcid.org/0000-0003-4012-6348)

**Author contribution.** *Panina Yu.A.* — conducting of research, visualization and presentation of data, design of figures; *Uspenskaya Yu.A.* — analysis of sources, writing the manuscript; *Lopatina O.L.* — conducting of research, data analysis; *Salmina A.B.* — creation of a research concept, data curation and analysis, revision and editing of the manuscript.



# Эпифиз: варианты строения и их роль в возникновении неврологических и психических расстройств

А.В. Шилова<sup>1</sup>, Н.И. Ананьева<sup>1,2</sup>, Н.Ю. Сафонова<sup>1</sup>, Л.В. Лукина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург», Россия

## Аннотация

Эпифиз (шишковидная железа) является небольшой малоизученной нейроэндокринной железой, которая располагается в эпителиуме. Всё возрастающий интерес к роли эпифиза объясняется как его участием в регуляции биоритмов человека, что связано с выработкой мелатонина, так и тесным нейроэндокринным посредничеством с гормональной и нейромедиаторной активностью головного мозга. В статье рассмотрены анатомо-физиологические особенности эпифиза, варианты его строения и участия вырабатываемого им мелатонина в патогенезе ряда психических и неврологических заболеваний.

**Ключевые слова:** эпифиз, шишковидная железа, магнитно-резонансная томография, киста, десинхроноз, мелатонин

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: larisalu@yandex.ru. Лукина Л.В.

**Для цитирования:** Шилова А.В., Ананьева Н.И., Сафонова Н.Ю., Лукина Л.В. Эпифиз: варианты строения и их роль в возникновении неврологических и психических расстройств. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022; 16(1): 39–45.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.5>

Поступила 06.12.2021 / Принята в печать 12.01.2022 / Опубликовано 21.03.2022

## Pineal gland: structural variants and their role in neurological and psychiatric disorders

Anastasia V. Shilova<sup>1</sup>, Natalia I. Ananyeva<sup>1,2</sup>, Natalia Yu. Safonova<sup>1</sup>, Larisa V. Lukina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

## Abstract

The pineal gland is a small and poorly studied neuroendocrine gland located in the epithalamus. There is growing interest in the pineal gland due to its role in regulating human biological rhythms, which is associated with melatonin production, and its close neuroendocrine link between the brain's hormonal and neurally mediated activity. The paper examines the anatomical and physiological features of the pineal gland, its structural variations, and the role of the melatonin it produces in the pathogenesis of several mental and neurological disorders.

**Keywords:** pineal gland, epiphysis cerebri, magnetic resonance imaging, cyst, desynchronization, melatonin.

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

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

**For correspondence:** 192019, Russia, St. Petersburg, Bekhterev str., 3. V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology. E-mail: larisalu@yandex.ru. Lukina L.V.

**For citation:** Shilova A.V., Ananyeva N.I., Safonova N.Yu., Lukina L.V. [Pineal gland: structural variants and their role in neurological and psychiatric disorders]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2022; 16(1): 39–45. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.5>

Received 06.12.2021 / Accepted 12.01.2022 / Published 21.03.2022

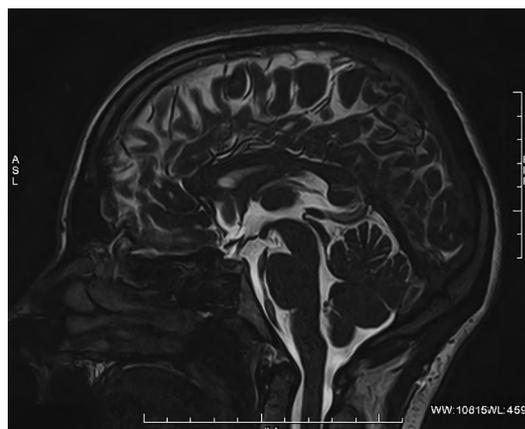
**В**сё возрастающий интерес к роли эпифиза (шишковидной железы) объясняется как его участием в регуляции биоритмов человека, что связано с выработкой мелатонина — гормона, являющегося одним из факторов регуляции биоритмов, так и тесным нейроэндокринным посредничеством с гормональной и нейромедиаторной активностью головного мозга [1].

В последние годы всё большее внимание исследователей привлекают сведения о важной регуляторной роли эпифиза и его основного гормона — мелатонина в различных физиологических функциях организма. Ключевая роль мелатонина в организме определяется тем обстоятельством, что ритмы его продукции подчинены все эндогенные ритмы организма. Секреция мелатонина одновременно регулируется супрахиазматическим ядром гипоталамуса, генерирующим эндогенный циркадианный ритм с периодом 23–25 ч, и внешним ритмом свет–темнота, имеющим период 24 ч и корректирующим эндогенные ритмы относительно ритмов внешней среды. Изменения продукции мелатонина, строго следующие за изменениями продолжительности светового и тёмного времени суток, вызывают суточные и сезонные перестройки в организме человека и животных.

Эпифиз является небольшой малоизученной нейроэндокринной железой, которая располагается в эпителиуме. В норме эпифиз расположен по сагиттальной линии, прикрепляется к задней части 3-го желудочка, между задней спайкой и дорсальной хабенулярной спайкой (рис. 1).

Кровоснабжение эпифиза осуществляется задними хориоидальными артериями и внутренними мозговыми венами. Основной его функцией является преобразование приходящего сигнала от сетчатки в нейроэндокринный ответ в виде выработки в основном мелатонина, а также серотонина и N,N-диметилтриптамина. Этот механизм является основным в формировании циркадных ритмов человека. У высших позвоночных свет воспринимается внутренней сетчаткой (ганглиозными клетками сетчатки), которые посылают нервные сигналы в зрительные области мозга [2]. Информация об освещённости от сетчатки отправляется в супрахиазматическое ядро, а оттуда — в гипоталамус. Когда световой сигнал попадает на сетчатку, супрахиазматическое ядро секретирует гамма-аминомасляную кислоту, ответственную за ингибирование нейронов, которые синапсируют в перивентрикулярном ядре гипоталамуса. Следовательно, сигнал к эпифизу прерывается, и мелатонин не синтезируется. Напротив, когда освещённость снижена, супрахиазматическое ядро секретирует глутамат, ответственный за передачу сигнала к перивентрикулярному ядру. Перивентрикулярное ядро, в свою очередь, общается с верхними грудными сегментами позвоночного столба, передавая информацию в верхний шейный ганглий. Он передаёт окончательный сигнал в эпифиз через симпатические постганглийские волокна, высвобождая норадреналин, давая сигнал для выработки мелатонина и его производных [3].

Уровень мелатонина имеет прямое влияние на всю гипоталамо-гипофизарную систему, и его снижение приводит к снижению уровня гонадотропинов, кортикотропина, соматотропина, тиреотропина. Один из гормонов, для которого также характерен суточный ритм секреции, — это корти-



**Рис. 1. МРТ головного мозга, FIESTA-ИП.**

Срединный сагиттальный срез. Эпифиз нормальной формы и величины.

**Fig. 1. Brain MRI, FIESTA sequence.**

Midline sagittal section. Pineal gland is of normal shape and size.

зол, который вырабатывается корой надпочечников под воздействием аденокортикотропного гормона. Кортизол является регулятором углеводного обмена организма, а также принимает участие в развитии стрессовых реакций. Уровень его выработки также напрямую зависит от уровня мелатонина в крови. В одном из исследований было показано, что при недостатке мелатонина после произведённой у пациентов эпифизэктомии по поводу крупной кисты эпифиза секреция кортизола существенно повышалась [4]. В исследовании Y. Huang и соавт. отмечено, что, по сравнению с нормальными детьми, циркадные вариации ритма слюнного кортизола и мелатонина у детей с дислексией исчезали и становились неупорядоченными [5].

Биологическое действие мелатонина в организме происходит благодаря двум мембранным рецепторам:  $MT_1$  и  $MT_2$ . Концентрация рецепторов  $MT_2$  в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса минимальна. Вне супрахиазмальных ядер гипоталамуса данных рецепторов выявляется большее количество, в частности, в желудочно-кишечном тракте: в двенадцатиперстной, ободочной, слепой кишках и аппендиксе, эпителии желчного пузыря, околоушной железе,  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, коронарных и церебральных артериях, периферической сосудистой сети, жировой ткани. Помимо мембранных рецепторов к мелатонину имеются и ядерные рецепторы: retinoic acid-related orphan receptor ( $ROR\alpha$  и  $ROR\beta$ ). Распространённость  $ROR\alpha$  наиболее высока в T- и B-лимфоцитах, нейтрофилах и моноцитах, тогда как  $ROR\beta$  обнаруживаются в основном в головном мозге, эпифизе, сетчатке и селезёнке [6]. Однако вопрос о том, является ли орфанный рецептор  $ROR$ , связанный с ретиноевой кислотой, ядерным рецептором мелатонина, остаётся открытым.

Проблема нарушения циркадных ритмов как одного из факторов, способствующих прогрессированию хронических неврологических заболеваний, в последнее время активно обсуждается. Помимо участия в контроле циркадных ритмов всех физиологических функций, мелатонин играет немаловажную роль в процессе старения организма. При этом ночная концентрация мелатонина может в значительной степени не изменяться, а вот его дневная концентрация с возрастом имеет чёткую тенденцию к снижению.

Снижение ночного пика секреции мелатонина и уменьшение числа непинеальных мелатонин-синтезирующих клеток отмечается при естественном и ускоренном старении [7, 8]. Проведение экспериментальной эпифизэктомии способствует уменьшению продолжительности жизни [8], а введение мелатонина или пептидных препаратов эпифиза предотвращает или замедляет старение и продлевает жизнь [9]. Вышеописанные факты однозначно свидетельствуют о том, что эпифиз участвует в регуляции процессов старения, а мелатонин является маркером, отражающим интегративные процессы старения [8,10]. Нельзя не упомянуть воздействие мелатонина на сердечно-сосудистую систему, что косвенно влияет на ухудшение течения психоневрологических заболеваний. Влияние мелатонина проявляется отчётливыми антигипертензивными эффектами в экспериментах на животных. Антигипертензивное действие обеспечивается как центральным, так и периферическим эффектами мелатонина. Назначение мелатонина в комплексной терапии гипертонической болезни позволяет нормализовать ритмику работы сердечно-сосудистой системы за счёт улучшения реологических свойств крови, а также функции эндотелия. Отмечены вазодилаторные свойства мелатонина за счёт активации мембранных мелатониновых рецепторов эндотелия [6].

Размеры и объём эпифиза в природе переменны. У позвоночных его размер каким-то образом связан с выживанием в конкретной среде обитания и географическим положением. Чем в более суровых и холодных условиях проживает обитатель, тем больше у него эпифиз. Общее правило состоит в том, что эпифиз увеличивается в размерах у позвоночных с юга на север или от экватора к полюсам [11].

Нормальные размеры эпифиза у человека составляют до 12 мм в длину, 3–8 мм в ширину и 4 мм в толщину, его вес равен 0,10–0,18 г [1]. Средний объём составляет  $94,2 \pm 40,65 \text{ мм}^3$  [12]. Объём эпифиза, как и объём головного мозга, у мужчин больше, чем у женщин [13].

Цитоархитектоника эпифиза чрезвычайно разнообразна. Иногда она имеет идеально дольчатый вид: разделённые соединительной тканью фолликулы, в других случаях соединительная ткань гораздо более многочисленна, и паренхима расположена островками. Паренхима эпифиза состоит из двух типов клеток секреторных пинеалоцитов — светлых и тёмных [14,15]. Причём до сих пор не выяснено, являются ли разновидности пинеалоцитов самостоятельными клеточными типами или же лишь функциональными возрастными разновидностями. Светлые пинеальные клетки, занимающие преимущественно центральную часть дольки, сравнительно крупных размеров, с гомогенной светлоокрашенной цитоплазмой, с небольшими отростками и пузырьвидными крупными ядрами. «Тёмные» клетки обладают меньшим размером, содержат ацидофильные и базофильные гранулы в цитоплазме. От тел пинеалоцитов отходят длинные отростки, которые подходят к капиллярам и контактируют с ними. На периферии дольки преобладают клетки меньшего размера с уплотнёнными ядрами и многочисленными отростками различной длины, заканчивающимися булавоподобными утолщениями. Эти клетки, скорее всего, имеют нейроглиальный характер [16].

Эпифиз является одной из шести структур головного мозга, которая не защищена гематоэнцефалическим барьером [17]. Эпифиз богат васкуляризован. Некоторые авторы

утверждают, что это второй по степени васкуляризации орган в организме человека после почек [17]. Известно, что вырабатываемый железой мелатонин выделяется частично в кровяное русло, частично прямо в ликвор, что подтверждает более высокий уровень его концентрации в ликворе при лабораторном анализе, чем в других физиологических жидкостях: крови, слюне, моче. Учитывая, что в организме, помимо эпифиза, имеются другие источники выработки мелатонина, считается, что мелатонин, выработанный в эпифизе, идёт исключительно на нужды головного мозга, особенно при острых состояниях. При электронной микроскопии в структуре ткани эпифиза, помимо развитой васкулярной сети, было показано наличие периваскулярных пространств. Некоторые авторы считают, что эти структуры, а также расположение эпифиза являются механизмом быстрого распределения в ликворе мелатонина как мощного антиоксиданта для тканей головного мозга.

На основании данных компьютерной томографии было показано, что имеется прямая зависимость уменьшения объёма эпифиза с возрастом и увеличением процента его кальцинации, причём наибольший процент объёма и доли кальцинации приходится на возраст 60–69 лет, в сравнении с пациентами старше 70 лет [17]. При этом максимальный объём железы был обнаружен в возрастной группе 46–65 лет [15].

Большинство исследователей считают, что кисты в эпифизе — это отражение высокого функционального уровня органа. По мнению С.В. Иванова, прижизненное выявление кист в эпифизе, размеры которых иногда сопоставимы с размерами самого органа, не оказывает определяющего влияния на «среднегрупповые» — популяционные морфометрические характеристики эпифиза [18]. М. Becker-Asay и соавт. предполагают, что кисты эпифиза — явление не только функциональное, но и преходящее. Кроме того, эти же авторы отмечают тенденцию к увеличению с возрастом в эпифизе не только кист и кальциевых конкреций, но и размеров самого органа, что, вероятно, отражает адаптивное усиление его функции у пожилых и старых людей [19].

Было установлено, что объём эпифиза может изменяться с развитием различных видов неврологических и психиатрических заболеваний, что связывают с нарушением синтеза мелатонина и серотонина. Например, в исследовании Т. Takahashi и соавт. отмечается достоверное уменьшение объёма эпифиза у пациентов с шизофренией [20]. В этом исследовании с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) изучали объём эпифиза у 64 пациентов с первым эпизодом шизофрении, у 40 пациентов с длительным течением, у 22 человек с психическим состоянием из группы риска и у 84 здоровых людей из контрольной группы. В поперечном сравнении все три группы с клиническими проявлениями имели значительно меньший объём эпифиза по сравнению с группой здорового контроля. Также авторы предполагают, что меньший по объёму эпифиз может быть маркером вероятности развития шизофрении, что, вероятно, отражает раннюю аномалию развития нервной системы [20, 21]. В другом исследовании этими же авторами было показано, что объём эпифиза и распространённость кист в группах пациентов с большим депрессивным расстройством, рекуррентным депрессивным расстройством существенно не отличались от таковых в контрольной группе здоровых людей. При этом объём эпифиза отрицательно коррелировал с тяжестью заболевания [22].

В исследовании был оценён объём эпифиза у пациентов с болезнью Альцгеймера, пациентов с лёгкими когнитивными нарушениями и здоровых контрольных субъектов; результаты были сопоставлены с результатами когнитивных тестов и объёмами вещества головного мозга. Достоверно было показано, что у пациентов с болезнью Альцгеймера объём эпифиза был меньше, а также что уменьшение его объёма коррелирует со снижением когнитивных функций. Таким образом, измерение объёма эпифиза может быть важным для прогнозирования снижения когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера [23]. Такая же корреляция обнаружена у пациентов с аутизмом, психозами и обсессивно-компульсивным расстройством в сравнении со здоровыми добровольцами [24–27]. На основании посмертного вскрытия и оценки уровня мелатонина в ликворе было показано, что уровень активности эпифиза достоверно снижается у людей, совершивших суицид [28]. В другом исследовании было доказано, что объём эпифиза не связан с наличием у пациента эпилепсии [29,30].

С появлением МРТ внимание стали привлекать кисты в эпифизе, генез которых до сих пор остаётся во многом не ясным, как и подходы к кратности обследования, прогноз и т.д.

Кисты эпифиза встречаются часто, протекают бессимптомно и в большинстве случаев являются случайной находкой. Они присутствуют в 25–40% случаев [31].

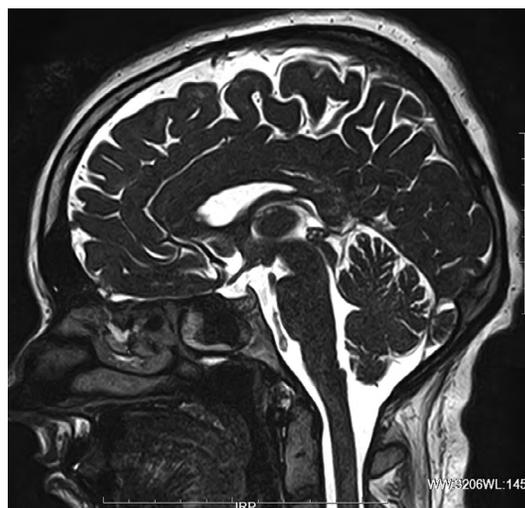
По результатам нейровизуализационных исследований (МРТ головного мозга), частота встречаемости кисты эпифиза колеблется от 1,5 до 10,8%. Примечательно, что частота встречаемости при аутопсиях значительно превышает эти цифры, достигая 33–40%. У женщин кисты выявляются чаще, чем у мужчин (3 : 1), наиболее часто — в возрасте от 21 года до 30 лет. Таким образом, при пересчёте на всё население Земли примерно у 350 млн имеются кисты эпифиза, среди них около 20% (70 млн) могут иметь кисты больших размеров [31].

По структуре кисты могут быть однокамерными и многокамерными. По размеру в литературе принято выделять кисты менее 10 мм и более 10 мм. Мы выделяем ещё один вариант, который не описан в литературе, когда в достаточно гомогенной паренхиме эпифиза визуализируются множественные мелкие, отдельно лежащие кисты диаметром до 2 мм, и называем это мелкокистозной дегенерацией (рис.2).

Причина возникновения мелкокистозной дегенерации эпифиза остаётся до конца не ясной. Одной из вероятных причин, по нашему мнению, является расширение периваскулярных пространств в ткани эпифиза, что требует дальнейшего изучения.

Одиночная однокамерная киста содержит гладкие стенки и жидкость, которая в 90% случаев имеет изointенсивный сигнал на МРТ по отношению к ликвору [32]. В10% случаев сигнал изointенсивный или слегка гиперинтенсивный относительно ликвора на импульсных последовательностях T2, T2 FLAIR, FIESTA, что связано с повышенным содержанием белка (рис. 3).

Такой тип требует дифференциальной диагностики с атипичными кистозными образованиями, опухолями зародышевых клеток и паренхиматозными опухолями эпифиза [14].



**Рис. 2. МРТ головного мозга, FIESTA-ИП.** Срединный сагитальный срез. Эпифиз нормальной величины, мелкие кисты в его структуре.

**Fig. 2. Brain MRI, FIESTA sequence.** Midline sagittal section. Pineal gland is of normal size, with small cysts in its structure.



**Рис. 3. МРТ головного мозга, импульсная последовательность FIESTA.** Срединный сагитальный срез. Киста эпифиза размером более 10 мм, содержимое кисты примесь белка.

**Fig. 3. Brain MRI, FIESTA sequence.** Midline sagittal section. Pineal cyst over 10 mm in size, the cyst contains a protein mixture.

На рентгеновской компьютерной томографии или МРТ киста эпифиза выглядит как однокамерное жидкостное образование с плотностью ликвора или с интенсивностью сигнала, как у ликвора. Периферическое контрастное усиление типично для большей части кист, кальцинаты в виде «ободка» обнаруживаются в 25% случаев. Кисты, особенно большие и нетипично выглядящие, сложно отличить от кистозных опухолей, вследствие чего пациенты с подозрительными изменениями должны подвергаться длительному наблюдению.

Причины возникновения кисты эпифиза точно не известны. Она представляет собой врожденное состояние или

может быть обусловлена нарушениями гормонального баланса.

Теорий развития кист несколько, но единого понимания их происхождения нет. Среди причин выделяют незаращение дивертикула эпифиза во время эмбриогенеза, вторичный характер развития кисты на фоне дегенерации, ишемических изменений, глистной инвазии, кровоизлияния [31].

Киста эпифиза чаще визуализируется у женщин, чем у мужчин, что некоторые авторы связывают с наличием менструального цикла и гормональных изменений во время беременности, причём этот пик приходится на возраст около 30 лет. При исследовании детей с кистами эпифиза было подтверждено, что у девочек она выявляется чаще, чем у мальчиков. Диаметр кисты имел тенденцию к увеличению у более взрослых девочек, чем у младших. С возрастом кисты вначале увеличиваются в размерах, а затем иногда могут уменьшаться. Гендерной корреляции с ростом кисты эпифиза не найдено [32].

Подавляющее большинство кист эпифиза имеют малые размеры (в 80% случаев менее 1 см) и характеризуются бессимптомным течением. Кисты, обуславливающие симптоматику, преимущественно возникают у женщин во второй половине жизни. Кисты большего размера могут обуславливать объёмное воздействие на пластинку четверохолмия, приводя к сдавлению верхнего двуххолмия и возникновению синдрома Парино. При сдавлении водопровода мозга возможно развитие обструктивной гидроцефалии.

Киста эпифиза может обуславливать головную боль, нарушения зрения, вертикальный парез зрака. Редкими симптомами являются атаксия, эмоциональные расстройства, нарушения мыслительной деятельности, головокружение, нарушения сна, тошнота, гормональный дисбаланс (раннее половое созревание), вторичный паркинсонизм.

Нередко выявляются повышенная тревожность, проблемы со сном и засыпанием. Так, в пилотном исследовании L.M. DelRosso и соавт. было показано, что дети, направленные на МРТ для оценки головных болей, тиков или обмороков и имевшие кисту эпифиза, на основании детской шкалы нарушений сна (SDSC) набрали значительно более высокие баллы в областях чрезмерной сонливости и нарушений начала и поддержания сна [33]. Две контрольные группы, включавшие детей с аналогичными жалобами, но без кисты эпифиза и условно здоровых детей, имели статистически более низкие значения в общем балле SDSC в 2 из 6 доменов этой шкалы. Баллы в этих двух областях достоверно коррелировали с размером кисты. У детей школьного возраста с кистами эпифиза значительно повышается уровень сонливости и возникают трудности с засыпанием и поддержанием сна. И.Т. Абрамов с соавт. утверждают, что некоторые кисты могут вызывать увеличение эпифиза, что

может быть связано с паренхиматозными клетками. Эти изменения структуры могут вносить вклад в процесс увеличенной продукции мелатонина [31].

В ряде исследований отмечается, что кисты менее 10 мм как у взрослых, так и у детей не требуют дальнейшего контроля при отсутствии необычных радиологических характеристик или связанных клинических симптомов [31]. Другие авторы утверждают, что при обнаружении кисты эпифиза необходимо назначить повторное исследование через 12 мес для определения динамики процесса и дифференциальной диагностики другими образованиями. Однако, согласно A.G. Osborn и соавт., неопухольевые кисты эпифиза и типичная пинеоцитома растут чрезвычайно медленно, и последующая МРТ обычно не помогает при дифференциальной диагностике [25].

Таким образом, по данным литературы и исходя из накопленного опыта, кисты эпифиза считаются случайной и достаточно частой находкой при проведении МРТ головного мозга как у взрослых, так и у детей. Чётко отнести это состояние к норме или патологии до сих пор не удаётся. Исследования обнаружили их более высокую распространённость у представителей женского пола. По данным компьютерной томографии и МРТ, эпифиз претерпевает с возрастом дегенеративные изменения. Возможно, с этим связано снижение выработки мелатонина и развитие десинхронозов у пожилых [31, 33, 34].

Распространённость бессимптомных кист у взрослых, как показало МРТ-исследование, составляет около 23%, а их развитие бессимптомно [35–37]. Однако анализ литературы показывает, что даже кисты менее 10 мм могут стать возможной причиной развития неврологической и психиатрической симптоматики у пациента [24–26, 38, 39]. До сих пор не установлена роль неокклюзирующих кист эпифиза в развитии аффективных расстройств, однако найдена корреляция объёма эпифиза и наличия кисты с развитием многих неврологических и психиатрических заболеваний [38–44].

Таким образом, в целом авторы сходятся во мнении, что на сегодняшний день функция эпифиза недостаточно изучена, главным образом из-за его малых размеров, взаимодействия с различными частями межочного мозга, эндокринными железами и некоторыми другими органами. Мелатонин является нейроэндокринным посредником с высокой биологической активностью и гормональной, нейромедиаторной, иммуномодуляторной плейотропностью к различным тканям и органам. Результаты многолетних исследований роли мелатонина в организме человека и его использования при состояниях, связанных с рассогласованием биологических ритмов организма, позволяют более оптимистично подходить к решению проблемы дезадаптации и патологических состояний, возникающих на её фоне.

## Список источников

1. Ковалова Н.А., Ворожцова И.Н., Павленко О.А. и др. Размеры шишковидной железы и её структура при гиперпролактинемии по данным магнитно-резонансной томографии. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(6):119–119.
2. Aulinas A. Physiology of the pineal gland and melatonin. In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth; 2019.PMID: 31841296.

## References

1. Konovalova N.A., Vorozhtsova I.N., Pavlenko O.A. et al. [The size of the pineal gland and its structure in hyperprolactinemia according to magnetic resonance imaging]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;(6):119–119. (In Russ.)
2. Aulinas A. Physiology of the pineal gland and melatonin. In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth; 2019.PMID: 31841296.

3. Cipolla-Neto J., Amaral F.G.D. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990–1028. DOI: 10.1210/er.2018-00084. PMID: 30215696.
4. Májovský M., Netuka D., Beneš V. Is surgery for pineal cysts safe and effective? Short review. *Neurosurg Rev.* 2018;41(1):119–124. DOI: 10.1007/s10143-017-0876-2. PMID: 28702847.
5. Huang Y., Xu C., He M. et al. Saliva cortisol, melatonin levels and circadian rhythm alterations in Chinese primary school children with dyslexia. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(6):e19098. DOI: 10.1097/MD.00000000000019098. PMID: 32028434.
6. Долгих Г.Т., Долгих Т.А., Нилов А.И. и др. Мелатонин: области применения у пожилых. В кн.: под ред. Г.П. Котельникова, С.В. Булгаковой. Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. Самара; 2017:170–179.
7. Князкин И.В. Экстрапинеальный мелатонин в процессах ускоренного и преждевременного старения у крыс. *Успехи геронтологии.* 2008;21(1):80–82.
8. Федорова Е.А., Суфиева Д.А., Григорьев И.П. и др. Тучные клетки эпифиза человека. *Успехи геронтологии.* 2018;31(4):484–489.
9. Анисимов В.Н. Влияние мелатонина на процесс старения. В кн.: под ред. Ф.И. Комарова и др. Мелатонин в норме и патологии. М.; 2004:223–236.
10. Зуев В.А., Трифонов Н.И., Линькова Н.С. и др. Мелатонин как молекулярный маркер возрастной патологии. *Успехи геронтологии.* 2017;30(1):62–69.
11. Tan D.X., Xu B., Zhou X., Reiter R.J. Pineal calcification, melatonin production, aging, associated health consequences and rejuvenation of the pineal gland. *Molecules.* 2018;23(2):301. DOI: 10.3390/molecules23020301. PMID: 29385085.
12. Raghuprasad M.S., Manivannan M. Volumetric and morphometric analysis of pineal and pituitary glands of an Indian inbred subject. *Ann Neurosci.* 2018;25(4):279–288. DOI: 10.1159/000487067. PMID: 31000968.
13. Han Q., Li Y., Wang J., Zhao X. Sex difference in the morphology of pineal gland in adults based on brain magnetic resonance imaging. *J Craniofac Surg.* 2018;29(5):e509–e513. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004558. PMID: 29608478.
14. Gheban B.A., Rosca I.A., Crisan M. The morphological and functional characteristics of the pineal gland. *Med Pharm Rep.* 2019;92(3):226–234. DOI: 10.15386/mpr-1235. PMID: 31460502.
15. Gheban B.A., Colosi H.A., Gheban-Rosca I.A. et al. Age-related changes of the pineal gland in humans: a digital anatomo-histological morphometric study on autopsy cases with comparison to predigital-era studies. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(4):383. DOI: 10.3390/medicina57040383. PMID: 33921100.
16. Попова А.А., Такмаков А.А. Морфология эпифиза, гистологическое строение органа. *Лучшая студенческая статья 2019.* 2019;211–214.
17. Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Часть I. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2020;3:35–45.
18. Иванов С.В. Возрастная морфология эпифиза человека: прижизненное исследование. *Успехи геронтологии.* 2007;20(2):60–65.
19. Beker-Acay M., Turamanlar O., Horata E. et al. Assessment of pineal gland volume and calcification in healthy subjects: is it related to aging? *J Belg Soc Radiol.* 2016;100(1):13. DOI: 10.5334/jbr-btr.892. PMID: 30038974.
20. Takahashi T., Nakamura M., Sasabayashi D. et al. Reduced pineal gland volume across the stages of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2019;206:163–170. DOI: 10.1016/j.schres.2018.11.032. PMID: 30527931.
21. Bastos M.A.V.Jr., Oliveira Bastos P.R.H., Portella R.B. et al. Pineal gland and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;104:100–114. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.02.024. PMID: 30831343.
22. Takahashi T., Sasabayashi D., Yücel M. et al. Pineal gland volume in major depressive and bipolar disorders. *Front Psychiatry.* 2020;11:450. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00450. PMID: 32528324.
23. Matsuoka T., Imai A., Fujimoto H. et al. Reduced pineal volume in Alzheimer disease: a retrospective cross-sectional MR imaging study. *Radiology.* 2018;286(1):239–248. DOI: 10.1148/radiol.2017170188. PMID: 28745939.
24. Maruani A., Dumas G., Beggato A. et al. Morning plasma melatonin differences in autism: beyond the impact of pineal gland volume. *Front Psychiatry.* 2019;10:11. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00011. PMID: 30787884.
25. Osborn A.G., Preece M.T. Intracranial cysts: radiologic-pathologic correlation and imaging approach. *Radiology.* 2006;239(3):650–664. DOI: 10.1148/radiol.2393050823. PMID: 16714456.
26. Görgülü F.F., Koç A.S. Is there any relationship between autism and pineal gland volume? *Pol J Radiol.* 2021;86:e225–e231. DOI: 10.5114/pjr.2021.105689. PMID: 34093919.
27. Takahashi T., Sasabayashi D., Takayanagi Y. et al. Potential contribution of pineal atrophy and pineal cysts toward vulnerability and clinical characteristics of psychosis. *Neuroimage Clin.* 2021;32:102805. DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102805. PMID: 34461434.
28. Kurtulus Dereli A., Demirci G.N., Dodurga Y. et al. Evaluation of human pineal gland acetylserotonin O-methyltransferase immunoreactivity in suicide: a preliminary study. *Med Sci Law.* 2018;58(4):233–238. DOI: 10.1177/0025802418797178. PMID: 30185109.
3. Cipolla-Neto J., Amaral F.G.D. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990–1028. DOI: 10.1210/er.2018-00084. PMID: 30215696.
4. Májovský M., Netuka D., Beneš V. Is surgery for pineal cysts safe and effective? Short review. *Neurosurg Rev.* 2018;41(1):119–124. DOI: 10.1007/s10143-017-0876-2. PMID: 28702847.
5. Huang Y., Xu C., He M. et al. Saliva cortisol, melatonin levels and circadian rhythm alterations in Chinese primary school children with dyslexia. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(6):e19098. DOI: 10.1097/MD.00000000000019098. PMID: 32028434.
6. Dolgikh G.T., Dolgikh T.A., Nilov A.I. et al. [Melatonin: uses in the elderly]. In: Kotel'nikov G.P., Bulgakova S.V. (eds.). Clinical and fundamental aspects of gerontology. Samara; 2017:170–179. (In Russ.)
7. Knyaz'kin I.V. [Extrapineal melatonin in accelerated and premature aging in rats]. *Uspekhi gerontologii.* 2008;21(1):80–82. (In Russ.)
8. Fedorova E.A., Sufieva D.A., Grigor'ev I.P. et al. [Mast cells of the human pineal gland]. *Uspekhi gerontologii.* 2018;31(4):484–489. (In Russ.)
9. Anisimov V.N. [The effect of melatonin on the aging process]. In: Komarov F.I. et al. (eds.). Melatonin in health and disease. Moscow; 2004:223–236. (In Russ.)
10. Zuev V.A., Trifonov N.I., Lin'kova N.S. et al. [Melatonin as a molecular marker of age-related pathology]. *Uspekhi gerontologii.* 2017;30(1):62–69. (In Russ.)
11. Tan D.X., Xu B., Zhou X., Reiter R.J. Pineal calcification, melatonin production, aging, associated health consequences and rejuvenation of the pineal gland. *Molecules.* 2018;23(2):301. DOI: 10.3390/molecules23020301. PMID: 29385085.
12. Raghuprasad M.S., Manivannan M. Volumetric and morphometric analysis of pineal and pituitary glands of an Indian inbred subject. *Ann Neurosci.* 2018;25(4):279–288. DOI: 10.1159/000487067. PMID: 31000968.
13. Han Q., Li Y., Wang J., Zhao X. Sex difference in the morphology of pineal gland in adults based on brain magnetic resonance imaging. *J Craniofac Surg.* 2018;29(5):e509–e513. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004558. PMID: 29608478.
14. Gheban B.A., Rosca I.A., Crisan M. The morphological and functional characteristics of the pineal gland. *Med Pharm Rep.* 2019;92(3):226–234. DOI: 10.15386/mpr-1235. PMID: 31460502.
15. Gheban B.A., Colosi H.A., Gheban-Rosca I.A. et al. Age-related changes of the pineal gland in humans: a digital anatomo-histological morphometric study on autopsy cases with comparison to predigital-era studies. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(4):383. DOI: 10.3390/medicina57040383. PMID: 33921100.
16. Popova A.A., Takmakov A.A. [Morfologiya epifiziya, gistologicheskoye stroeniye organa. *Лучшая студенческая статья 2019.* 2019;211–214. (In Russ.)
17. Gorbachev V.I., Bragina N.V. [The blood-brain barrier from the position of an anesthesiologist-resuscitator. Literature review. Part I]. *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova.* 2020;3:35–45. (In Russ.)
18. Ivanov S.V. [Age morphology of the human pineal gland: an intravital study]. *Uspekhi gerontologii.* 2007;20(2):60–65. (In Russ.)
19. Beker-Acay M., Turamanlar O., Horata E. et al. Assessment of pineal gland volume and calcification in healthy subjects: is it related to aging? *J Belg Soc Radiol.* 2016;100(1):13. DOI: 10.5334/jbr-btr.892. PMID: 30038974.
20. Takahashi T., Nakamura M., Sasabayashi D. et al. Reduced pineal gland volume across the stages of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2019;206:163–170. DOI: 10.1016/j.schres.2018.11.032. PMID: 30527931.
21. Bastos M.A.V.Jr., Oliveira Bastos P.R.H., Portella R.B. et al. Pineal gland and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;104:100–114. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.02.024. PMID: 30831343.
22. Takahashi T., Sasabayashi D., Yücel M. et al. Pineal gland volume in major depressive and bipolar disorders. *Front Psychiatry.* 2020;11:450. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00450. PMID: 32528324.
23. Matsuoka T., Imai A., Fujimoto H. et al. Reduced pineal volume in Alzheimer disease: a retrospective cross-sectional MR imaging study. *Radiology.* 2018;286(1):239–248. DOI: 10.1148/radiol.2017170188. PMID: 28745939.
24. Maruani A., Dumas G., Beggato A. et al. Morning plasma melatonin differences in autism: beyond the impact of pineal gland volume. *Front Psychiatry.* 2019;10:11. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00011. PMID: 30787884.
25. Osborn A.G., Preece M.T. Intracranial cysts: radiologic-pathologic correlation and imaging approach. *Radiology.* 2006;239(3):650–664. DOI: 10.1148/radiol.2393050823. PMID: 16714456.
26. Görgülü F.F., Koç A.S. Is there any relationship between autism and pineal gland volume? *Pol J Radiol.* 2021;86:e225–e231. DOI: 10.5114/pjr.2021.105689. PMID: 34093919.
27. Takahashi T., Sasabayashi D., Takayanagi Y. et al. Potential contribution of pineal atrophy and pineal cysts toward vulnerability and clinical characteristics of psychosis. *Neuroimage Clin.* 2021;32:102805. DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102805. PMID: 34461434.
28. Kurtulus Dereli A., Demirci G.N., Dodurga Y. et al. Evaluation of human pineal gland acetylserotonin O-methyltransferase immunoreactivity in suicide: a preliminary study. *Med Sci Law.* 2018;58(4):233–238. DOI: 10.1177/0025802418797178. PMID: 30185109.

29. Bosnjak J., Butkovic S.S., Miskov S. et al. Epilepsy in patients with pineal gland cyst. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;165:72–75. DOI: 10.1016/j.clineuro.2017.12.025. PMID: 29324398.
30. Atmaca M., Korucu T., Caglar Kilic M. et al. Pineal gland volumes are changed in patients with obsessive-compulsive personality disorder. *J Clin Neurosci.* 2019;70:221–225. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.07.047. PMID: 31455564.
31. Абрамов И.Т., Пицхелаури Д.И., Серова Н.К. Кисташишковидного тела. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.* 2017;81(4):113–120.
32. Jussila M.P., Olsén P., Salokorpi N., Suo-Palosaari M. Follow-up of pineal cysts in children: is it necessary? *Neuroradiology.* 2017;59(12):1265–1273. DOI: 10.1007/s00234-017-1926-8. PMID: 28942520.
33. DelRosso L.M., Martin K., Bruni O., Ferri R. Sleep disorders in children with incidental pineal cyst on MRI: a pilot study. *Sleep Med.* 2018;48:127–130. DOI: 10.1016/j.sleep.2018.05.003. PMID: 29906628.
34. Трофимова Т.Н., Назинкина Ю.В., Ананьева Н.И. и др. Нормальная лучевая анатомия головного мозга (КТ, МРТ, УЗИ). СПб.; 2001. 51 с.
35. Lerner A.B., Case J., Takahashi Y. et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocyteS1. *J Am Chem Soc.* 1958;(80)10:2587–2587.
36. Сыроматникова Л.И., Спигина Т.А., Шестаков В.В. Циркадианный ритм и депрессия у кардиологических пациентов. *Психические расстройства в общей медицине.* 2010;1:19–24.
37. Pu Y., Mahankali S., Hou J. et al. High prevalence of pineal cysts in healthy adults demonstrated by high-resolution, noncontrast brain MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 2007;28(9):1706–1709. DOI: 10.3174/ajnr.A0656. PMID: 17885233.
38. Liu J., Clough S.J., Dubocovich M.L. Role of the MT<sub>1</sub> and MT<sub>2</sub> melatonin receptors in mediating depressive- and anxiety-like behaviors in C3H/HeN mice. *Genes Brain Behav.* 2017;16(5):546–553. DOI: 10.1111/gbb.12369. PMID: 28160436.
39. Bezuidenhout A.F., Kasper E.M., Baledent O. et al. Relationship between pineal cyst size and aqueductal CSF flow measured by phase contrast MRI. *J Neurosurg Sci.* 2021;65(1):63–68. DOI: 10.23736/S0390-5616.18.04258-3. PMID: 29480683.
40. Трофимова Т.Н., Тотолян Н.А., Ананьева Н.И. Лучевая диагностика рассеянного склероза. СПб.; 2010. 125 с.
41. Pitskhelauri D.I., Kononov A.N., Abramov I.T. et al. Pineal cyst-related aqueductal stenosis as cause of intractable headaches in nonhydrocephalic patients. *World Neurosurg.* 2019;123:e147–e155. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.11.096. PMID: 30468924.
42. Choque-Velasquez J., Colasanti R., Baluszek S. et al. Systematic review of pineal cysts surgery in pediatric patients. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(12):2927–2938. DOI: 10.1007/s00381-020-04792-3. PMID: 32691194.
43. Eide P.K., Ringstad G. Increased pulsatile intracranial pressure in patients with symptomatic pineal cysts and magnetic resonance imaging biomarkers indicative of central venous hypertension. *J Neurol Sci.* 2016;367:247–255. DOI: 10.1016/j.jns.2016.06.028. PMID: 27423599.
44. Eide P.K., Pripp A.H., Ringstad G.A. Magnetic resonance imaging biomarkers indicate a central venous hypertension syndrome in patients with symptomatic pineal cysts. *J Neurol Sci.* 2016;363:207–216. DOI: 10.1016/j.jns.2016.02.038. PMID: 27000252.
29. Bosnjak J., Butkovic S.S., Miskov S. et al. Epilepsy in patients with pineal gland cyst. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;165:72–75. DOI: 10.1016/j.clineuro.2017.12.025. PMID: 29324398.
30. Atmaca M., Korucu T., Caglar Kilic M. et al. Pineal gland volumes are changed in patients with obsessive-compulsive personality disorder. *J Clin Neurosci.* 2019;70:221–225. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.07.047. PMID: 31455564.
31. Abramov I.T., Pitskhelauri D.I., Serova N.K. [Pineal cyst]. *Voprosy neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko.* 2017;81(4):113–120. (In Russ.)
32. Jussila M.P., Olsén P., Salokorpi N., Suo-Palosaari M. Follow-up of pineal cysts in children: is it necessary? *Neuroradiology.* 2017;59(12):1265–1273. DOI: 10.1007/s00234-017-1926-8. PMID: 28942520.
33. DelRosso L.M., Martin K., Bruni O., Ferri R. Sleep disorders in children with incidental pineal cyst on MRI: a pilot study. *Sleep Med.* 2018;48:127–130. DOI: 10.1016/j.sleep.2018.05.003. PMID: 29906628.
34. Trofimova T.N., Nazinkina Yu.V., Anan'eva N.I. et al. [Normal radiation anatomy of the brain (CT, MRI, ultrasound)]. Sankt-Peterburg; 2001. 51 p. (In Russ.)
35. Lerner A.B., Case J., Takahashi Y. et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocyteS1. *J Am Chem Soc.* 1958;(80)10:2587–2587.
36. Syromyatnikova L.I., Spigina T.A., Shestakov V.V. [Circadian rhythm and depression in cardiac patients]. *Psichicheskie rasstroistva v obshchei meditsine.* 2010;1:19–24. (In Russ.)
37. Pu Y., Mahankali S., Hou J. et al. High prevalence of pineal cysts in healthy adults demonstrated by high-resolution, noncontrast brain MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 2007;28(9):1706–1709. DOI: 10.3174/ajnr.A0656. PMID: 17885233.
38. Liu J., Clough S.J., Dubocovich M.L. Role of the MT<sub>1</sub> and MT<sub>2</sub> melatonin receptors in mediating depressive- and anxiety-like behaviors in C3H/HeN mice. *Genes Brain Behav.* 2017;16(5):546–553. DOI: 10.1111/gbb.12369. PMID: 28160436.
39. Bezuidenhout A.F., Kasper E.M., Baledent O. et al. Relationship between pineal cyst size and aqueductal CSF flow measured by phase contrast MRI. *J Neurosurg Sci.* 2021;65(1):63–68. DOI: 10.23736/S0390-5616.18.04258-3. PMID: 29480683.
40. Trofimova T.N., Totolyan N.A., Anan'eva N.I. [Radiation diagnosis of multiple sclerosis]. St. Peterburg; 2010. 125 p. (In Russ.)
41. Pitskhelauri D.I., Kononov A.N., Abramov I.T. et al. Pineal cyst-related aqueductal stenosis as cause of intractable headaches in nonhydrocephalic patients. *World Neurosurg.* 2019;123:e147–e155. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.11.096. PMID: 30468924.
42. Choque-Velasquez J., Colasanti R., Baluszek S. et al. Systematic review of pineal cysts surgery in pediatric patients. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(12):2927–2938. DOI: 10.1007/s00381-020-04792-3. PMID: 32691194.
43. Eide P.K., Ringstad G. Increased pulsatile intracranial pressure in patients with symptomatic pineal cysts and magnetic resonance imaging biomarkers indicative of central venous hypertension. *J Neurol Sci.* 2016;367:247–255. DOI: 10.1016/j.jns.2016.06.028. PMID: 27423599.
44. Eide P.K., Pripp A.H., Ringstad G.A. Magnetic resonance imaging biomarkers indicate a central venous hypertension syndrome in patients with symptomatic pineal cysts. *J Neurol Sci.* 2016;363:207–216. DOI: 10.1016/j.jns.2016.02.038. PMID: 27000252.

## Информация об авторах

Шилова Анастасия Витальевна — врач-рентгенолог ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия, orcid.org/0000-0001-5413-9460

Ананьева Наталья Исаевна — д.м.н., профессор, зав. отд. клинической и лабораторной диагностики, нейрофизиологии и нейровизуальных исследований, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия; профессор научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия, orcid.org/0000-0002-7087-0437

Сафонова Наталья Юрьевна — к.м.н., с.н.с. отд. нейровизуализационных исследований ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия, orcid.org/0000-0001-5847-4936

Лукина Лариса Викторовна — к.м.н., с.н.с., руководитель отд. нейровизуализационных исследований ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия, orcid.org/0000-0001-8500-7268

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

Anastasia V. Shilova — radiologist, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, orcid.org/0000-0001-5413-9460

Natalia I. Ananyeva — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of clinical and laboratory diagnostics, neurophysiology and neuroimaging research, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia; Professor, Scientific, clinical and educational center "Radiological Diagnostics and Nuclear Medicine", Institute of High Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, orcid.org/0000-0002-7087-0437

Natalia Yu. Safonova — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Department of neuroimaging studies, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, orcid.org/0000-0001-5847-4936

Larisa V. Lukina — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Head, Department of neuroimaging studies, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, orcid.org/0000-0001-8500-7268

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.



# Двусторонняя стимуляция субталамического ядра в условиях общей и местной анестезии

С.В. Асриянц<sup>1</sup>, А.А. Томский<sup>1</sup>, А.А. Гамалея<sup>1</sup>, А.А. Поддубская<sup>1</sup>, А.С. Седов<sup>2</sup>, И.Н. Пронин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н. Семенова», Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Двусторонняя стимуляция субталамического ядра (СТЯ) успешно применяется для лечения развёрнутых стадий болезни Паркинсона. Стандартная техника выполнения операции включает проведение микроэлектродной регистрации и интраоперационной стимуляции. Внедрение в клиническую практику 3 Т МРТ и появление новых импульсных последовательностей ставят вопрос о возможности проведения операции в условиях общей анестезии.

**Цель исследования:** сравнить эффективность и безопасность двусторонней стимуляции СТЯ при болезни Паркинсона с применением 3 Т МРТ у пациентов, оперированных в условиях местной и общей анестезии.

**Материалы и методы.** В проспективное рандомизированное контролируемое исследование были включены 40 пациентов, которым проводили имплантацию электродов с применением 3 Т МРТ. Пациентам основной группы (n = 20) электроды имплантировали в условиях общей анестезии, пациентам контрольной группы (n = 20) — в условиях местной анестезии, интраоперационной стимуляции и микроэлектродной регистрации. Через 6 мес оценивали двигательный статус пациентов, качество жизни, когнитивные функции, необходимую дозу леводопы.

**Результаты.** Результаты 6-месячной стимуляции были собраны у 30 пациентов (15 из основной и 15 из контрольной группы). Уменьшение тяжести двигательных проявлений наблюдалось в обеих группах и по шкале UPDRS III в off-медикаментозном состоянии составило 68,7% в основной группе и 74,7% — в контрольной. Улучшение качества жизни, снижение тяжести двигательных осложнений медикаментозной терапии и уменьшение дозы леводопы также были сопоставимы в обеих группах. За время исследования не было зафиксировано ни одного интраоперационного геморрагического осложнения.

**Выводы.** Предварительный анализ данных показывает, что в условиях качественной визуализации СТЯ имплантация электродов в наркозе не уступает в эффективности операции в сознании.

**Ключевые слова:** стимуляция глубоких структур мозга; болезнь Паркинсона; субталамическое ядро

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16. ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: sasriyanc@nsi.ru. Асриянц С.В.

**Для цитирования:** Асриянц С.В., Томский А.А., Гамалея А.А., Поддубская А.А., Седов А.С., Пронин И.Н. Двусторонняя стимуляция субталамического ядра в условиях общей и местной анестезии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022; 16(1): 46–52.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.6>

Поступила 23.06.2021 / Принята в печать 20.08.2021 / Опубликовано 21.03.2022

## Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus under local and general anaesthesia

Svetlana V. Asriyants<sup>1</sup>, Alexey A. Tomskiy<sup>1</sup>, Anna A. Gamaley<sup>1</sup>, Anna A. Poddubskaya<sup>1</sup>, Alexey S. Sedov<sup>2</sup>, Igor N. Pronin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Semenov Institute of Chemical Physics, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus (STN) is successfully used to treat advanced stages of Parkinson's disease. The standard surgical technique includes microelectrode recording and intraoperative stimulation. The introduction of 3T MRI into clinical practice and new impulse sequences have led to the question of whether the surgery can be performed under general anaesthesia.

**Aim of the study:** to compare the efficacy and safety of bilateral stimulation of STN in patients with Parkinson's disease, using 3T MRI under local and general anaesthesia.

**Materials and methods.** This prospective, randomized controlled study included 40 patients, who underwent electrode implantation using 3T MRI. The patients in the main group (n = 20) had electrodes implanted under general anaesthesia, while the control group (n = 20) had local anaesthesia, intraoperative stimulation and microelectrode recording. The patients' motor status, quality of life, cognitive function and required levodopa dose were evaluated after 6 months.

**Results.** The results of 6 months of stimulation were obtained from 30 patients (15 from the main group and 15 from the control group). Reduced motor impairment was observed in both groups as measured on the UPDRS III scale during the 'off' time, with a reduction of 68.7% in the main group and 74.7% in the control group. Improved quality of life, reduced drug-induced motor complications and a reduction in the levodopa dose were also comparable in both groups. No intraoperative haemorrhagic complications were recorded during the study.

**Conclusions.** Preliminary analysis of the data showed that with high-quality visualization of the STN, electrode implantation under anaesthesia is equally effective to awake surgery.

**Keywords:** deep brain stimulation; Parkinson's disease; subthalamic nucleus.

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

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

**For correspondence:** 125047, Moscow, 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya str., 16. Burdenko Neurosurgical Center. E-mail: sasriyanc@nsi.ru. Asriyants S.V.

**For citation:** Asriyants S.V., Tomskiy A.A., Gamaleya A.A., Poddubskaya A.A., Sedov A.S., Pronin I.N. [Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus under local and general anaesthesia]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2022; 16(1): 46–52.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.6>

Received 23.06.2021 / Accepted 20.08.2021 / Published 21.03.2022

## Введение

Двусторонняя хроническая стимуляция субталамического ядра (ЭС СТЯ) более 30 лет успешно применяется для лечения развернутых стадий болезни Паркинсона (БП). Эффективность ЭС СТЯ в отношении двигательных симптомов БП, по данным разных исследований, составляет 30–80%, большинство авторов сообщают об уменьшении степени выраженности двигательных проявлений на фоне ЭС СТЯ на 40–60% [1, 2].

Учитывая небольшие размеры СТЯ, сложность его отграничения от соседних структур при магнитно-резонансной томографии (МРТ), функциональные различия отдельных его частей, важным вопросом остается идентификация точки-цели внутри СТЯ во время операции. Координаты СТЯ для вмешательства изначально определяли с помощью атлас-ориентированного метода — использования усреднённых координат в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, проходящих через середину линии, соединяющей переднюю и заднюю комиссуры [3]. Исторически сложившаяся методика проведения имплантации электродов включает дополнительную интраоперационную верификацию мишени с помощью микроэлектродной регистрации (МЭР) и интраоперационной стимуляции (ИОС). МЭР позволяет идентифицировать СТЯ, опираясь на характерный паттерн нейрональной активности, а также даёт представление о расположении верхней и нижней границ ядра. Во время ИОС оценивается эффект, который стимуляция оказывает на двигательные симптомы заболевания: тремор, ригидность, гипокинезию, и определяются пороги возникновения побочных эффектов. Таким образом, по совокупности приведённых методик осуществляется выбор цели, стимуляция которой предположительно будет обладать наиболее широким терапевтическим окном.

С развитием технологии МРТ головного мозга появилась возможность определять СТЯ с помощью непрямого метода: по его отношению к соседним структурам, таким как красное ядро, внутренняя капсула и др. Позднее введение в клиническую практику высокопольных (3 Т и более) и сверхвысокопольных (7 Т и более) томографов, а также появление дополнительных последовательностей МРТ позволило осуществлять прямую визуализацию СТЯ. 3 Т МРТ неоднократно демонстрировала свое преимущество над

1,5 Т МРТ в определении структур-мишеней для имплантации электродов. Более четкая визуализация границ ядра позволяла сократить число траекторий во время микроэлектродной регистрации за счёт более частого попадания в цель по центральной траектории [4, 5]. Кроме использования высокопольных томографов добиться хорошего отграничения СТЯ от вентрально прилежащей к нему чёрной субстанции позволяет особый режим МРТ — изображения, взвешенные по восприимчивости (SWI, susceptibility weighted imaging или SWAN, susceptibility weighted angiography). Эта последовательность МРТ обладает высокой чувствительностью к депозитам железа, накопление которого увеличивается в СТЯ у пациентов с БП [6]. Таким образом, современные возможности визуализации мишени ставят вопрос о целесообразности использования дополнительных методов интраоперационной верификации, увеличивающих время операции и потенциально обладающих повышенным риском геморрагических осложнений.

В последние годы всё большее количество центров проводят имплантацию электродов для нейростимуляции в условиях общей анестезии. Однако число исследований, посвящённых сравнению исходов операций, проведённых в условиях местной анестезии с использованием стандартных методик верификации СТЯ — МЭР и ИОС, с исходами операций, проведённых в условиях общей анестезии только по данным нейровизуализации, чрезвычайно небольшое. В основном это ретроспективные исследования с неравномерным числом пациентов в группах наркоза и сознания, с большой вариабельностью в методике операции (с использованием или без использования МЭР/ИОС). Самый крупный на данный момент метаанализ, посвящённый сравнению эффективности описанных выше методик, не выявил разницы в величине улучшения двигательной функции пациентов [7]. Ответ на вопрос, можно ли оперировать без МЭР и ИОС, требует проведения рандомизированных клинических исследований, соответствующих стандартам доказательной медицины.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Работа представляет собой проспективное рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее

эффективность и безопасность двусторонней электростимуляции СТЯ при БП у пациентов, оперированных в условиях общей анестезии, в сравнении с пациентами, оперированными в условиях местной анестезии. Все включенные в исследование пациенты были прооперированы в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко в 2019–2021 гг.

Из регистра пациентов, которым была показана имплантация электродов в СТЯ, были отобраны пациенты, соответствующие критериям включения и исключения из исследования (табл. 1). Отобранные пациенты были рандомизированы в две группы: основную — 20 пациентов, которым в дальнейшем была проведена операция в условиях общей анестезии с интраоперационным контролем посредством компьютерной томографии (КТ); контрольную — 20 пациентов, которым в дальнейшем была проведена операция в условиях местной анестезии с применением МЭР и ИОС.

Критерии включения в исследование:

- верифицированный диагноз БП;
- наличие моторных флуктуаций и/или лекарственных дискинезий;
- возраст пациентов от 45 до 65 лет включительно;
- стадия заболевания 2,5–4,0 по Хен–Яру;
- длительность заболевания 5 лет и более;
- высокая чувствительность к препаратам леводопы — разница не менее 50% между результатами III части шкалы UPDRS в off- и on-медикаментозном состояниях.

Критерии исключения из исследования:

- выраженные когнитивные нарушения (< 25 баллов по MMSE);
- выраженные психические нарушения;
- выраженные постуральные нарушения в on-периоде;
- выраженные речевые нарушения, затрудняющие подбор программы стимуляции;
- выраженная церебральная микроангиопатия (3 стадия по шкале Fazekas);
- невозможность выполнить 3 Т МРТ головного мозга до операции.

Обе группы пациентов были сопоставимы по возрасту, степени тяжести и продолжительности заболевания (табл. 1). В обеих группах пациентов операция производилась с использованием одной и той же стереотаксической системы («Radionics CRW») и программы для операционного планирования («StealthStation S7», «Medtronic»). Всем пациентам была имплантирована идентичная система для нейростимуляции с восьмиконтактными сегментированными электродами. Все операции проводились одним хирургом, что исключало возможность вариаций хирургической техники.

#### Предоперационный осмотр

В течение 48 ч до оперативного лечения каждому включённому в исследование пациенту проводилась оценка состояния, согласно единому протоколу:

Таблица 1. Характеристика пациентов, включённых в исследование

Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Показатель Parameter	Основная группа Main group (n = 15)	Контрольная группа Control group (n = 15)	Обе группы Both groups (n = 30)
Возраст, лет Age, years	57,9 ± 5,7	58,0 ± 5,5	58,0 ± 5,5
Распределение по полу, % Distribution according to gender, %			
женщины women	53,3 (n = 8)	66,7 (n = 10)	60 (n = 18)
мужчины men	46,7 (n = 7)	33,3 (n = 5)	40 (n = 12)
Стадия по Хен–Яру Stage according to the Hoehn and Yahr scale	3 (95% ДИ / CI 0,3–0,5)	3 (95% ДИ / CI 0,2–0,5)	3 (95% ДИ / CI 0,3–0,4)
Распределение по форме заболевания, % Distribution according to the disease type, %			
акинетико-ригидная akinetetic-rigid	26,7 (n = 4)	20 (n = 3)	23,3 (n = 7)
смешанная mixed	73,3 (n = 11)	80 (n = 12)	76,7 (n = 23)
Продолжительность заболевания, лет Disease duration, years	13,3 ± 2,9	12,7 ± 4	13 ± 3,5
Дебют заболевания, лет Disease onset, years	44,6 ± 6,4	45,3 ± 2,7	45 ± 6

**Примечание.** Признаки с нормальным распределением представлены средним значением и стандартным отклонением. Признаки с распределением, отличным от нормального, представлены медианой и 95% доверительным интервалом (ДИ).

**Note.** Signs with a normal distribution are given as a mean value and standard deviation. Signs with a non-normal distribution are given as a median and a 95% confidence interval (CI).

- Оценка двигательного статуса пациентов:
  - III часть Унифицированной рейтинговой шкалы БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) в on- и off-медикаментозном состоянии.
- Оценка выраженности моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий — IV часть шкалы UPDRS.
- Оценка качества жизни пациентов:
  - Шкала повседневной активности Шваба и Ингланда (Schwab–England Scale) в on- и off-медикаментозном состоянии;
  - Опросник качества жизни при БП (The Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39);
  - Короткая форма Анкеты оценки качества жизни (The Short Form-36, SF-36).
- Оценка когнитивного статуса:
  - Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE);
  - Монреальская шкала когнитивной оценки (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA);
  - Батарея лобной дисфункции;
- Расчёт суточной эквивалентной дозы леводопы.

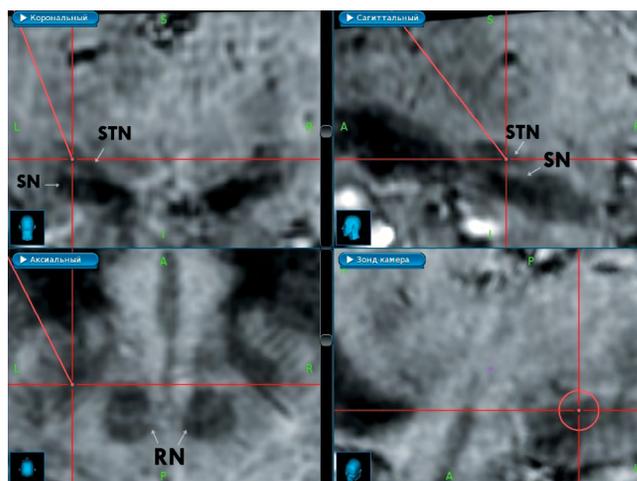
### Определение расчётной точки цели

Всем пациентам была проведена предоперационная 3 Т МРТ в режимах T1 FSPGR BRAVO, T2 HIGH-RES, FLAIR и SWAN. Изображения совмещались на станции планирования «StealthStation S7» («Medtronic»). Расчётную точку цели (РТЦ) определяли по совокупности атлас-ориентированного, непрямого и прямого методов. На первом этапе расчёты проводили на основании стандартных координат (12 мм латерально, 2 мм кпереди и 4 мм книзу от середины межкомиссуральной линии). На втором этапе корректировали передне-заднюю координату относительно передней границы красного ядра. На третьем этапе координаты были скорректированы по результатам прямой визуализации СТЯ. Определялись верхняя и нижняя границы ядра, что позволило принять за РТЦ середину СТЯ (рисунок).

### Методика оперативного вмешательства

После фиксации головы пациента в стереотаксической раме пациентам обеих групп проводилась интраоперационная стереотаксическая КТ с шагом 1 мм, которую позднее совмещали с предоперационным планом МРТ на станции планирования. Пациентам основной группы операцию проводили в условиях общей анестезии с эндотрахеальной интубацией. После выполнения трепанации и вскрытия твёрдой мозговой оболочки имплантировали восьмиконтактный направленный электрод центром нижних сегментированных контактов в середину ядра, рассчитанную по МРТ. Имплантация электрода сопровождалась выполнением контрольной КТ. При отклонении от расчётной траектории более 1,5 мм проводилась коррекция положения электродов.

Пациентам контрольной группы имплантацию электродов проводили в условиях местной анестезии. После выполнения трепанации и вскрытия твёрдой мозговой оболочки выполнялись МЭР и ИОС. Окончательное место имплантации электрода определяли по совокупности данных МЭР и ИОС. Имплантацию восьмиконтактного направленного электрода осуществляли аналогично в центр ядра, выявленный при МЭР. После имплантации обоих электродов проводили контрольную КТ. Коррекция положения электродов



### Прямая визуализация СТЯ в режиме SWAN 3 Т.

Белыми стрелками обозначены: STN — субталамическое ядро, SN — черная субстанция, RN — красное ядро. Косая красная линия обозначает расчётную траекторию электрода и заканчивается в РТЦ. Горизонтальная красная линия проходит через передний край красных ядер на уровне середины STN.

### Direct visualization of the STN in 3T SWAN mode.

White arrows represent: STN — subthalamic nucleus, SN — substantia nigra, RN — red nucleus. The diagonal red line represents the calculated trajectory of the electrode and finishes in the estimated target point. The horizontal red line passes through the anterior edge of the red nuclei at the level of the middle of the STN.

также осуществлялась по данным МЭР и ИОС. Второй этап хирургического вмешательства — имплантация подкожного генератора импульсов — выполнялся в тот же день в условиях общей анестезии в обеих группах пациентов.

### Подбор программы нейростимуляции

Сроки первичного программирования зависели от клинического состояния пациента после операции (выраженности эффекта микроповреждения, сопровождающегося временным улучшением состояния пациента). Подбор программы нейростимуляции осуществляли в интервале от 5 дней до 1 мес после операции.

### Катамнестические данные

Через 6 мес после операции всем пациентам проводился контрольный осмотр, включающий те же показатели, которые оценивались в предоперационном периоде.

Достижение первичных конечных точек было определено как:

- различия в величине изменения оценки моторного статуса после операции по шкале UPDRS III в сравнении с дооперационным уровнем между группами не превышают 10% (гипотеза «не меньшей эффективности»);
- величина различий в частоте послеоперационных хирургических осложнений (геморрагических, инфекционных) достоверно не отличается между группами.

Ко вторичным конечным точкам относилась динамика показателей качества жизни и когнитивного статуса. Анализ данных проводили в программе «Statistica 10» («StatSoft»). Для оценки гипотезы о принадлежности выборки пациентов в группах нормальному распределению использовали

критерий Колмогорова–Смирнова. Признаки, характеризующиеся нормальным распределением, описывали с помощью средних значений и стандартного отклонения, в то время как признаки с распределением, отличным от нормального, — с помощью медиан и 95% доверительного интервала. Для проверки гипотезы о статистической значимости различий признака до и после операции применяли непараметрический критерий Вилкоксона. Непараметрический критерий Манна–Уитни использовали для проверки статистической значимости различий между группами. Был выбран уровень значимости 5%, таким образом статистически значимыми различиями считались те, при которых  $p < 0,05$ .

### Соблюдение этических стандартов

Протокол исследования утверждён локальным этическим комитетом. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие.

### Результаты

Результаты 6-месячного периода наблюдения были получены у 30 пациентов (15 — в основной группе, 15 — в контрольной). Ни у одного пациента не было отмечено геморрагических осложнений. Средняя длительность операции в контрольной группе была на 55 мин больше, чем в основной группе.

Частота интраоперационных коррекций положения электродов составила:

- 10% (3/30) в основной группе (по результатам контрольной КТ при отклонении более 1,5 мм);
- 10% (3/30) в контрольной группе (т.е. частота имплантаций не по центральной траектории МЭР).

Статистически значимое снижение тяжести двигательных симптомов через 6 мес после операции наблюдалось в обеих группах пациентов (табл. 2). В off-медикаментозном состоянии при оценке по UPDRS III оно составило 69,6% в основной группе и 74,2% в контрольной группе по сравнению с дооперационным уровнем. В on-медикаментозном состоянии также наблюдалось улучшение: 38% в основной группе и 45% — в контрольной. Тяжесть осложнений медикаментозного лечения по UPDRS IV снизилась на 58,5% в основной группе и на 62,2% — в контрольной. Суточная эквивалентная доза леводопы была уменьшена в среднем на 56,7% в основной группе и на 54,7% — в контрольной. Ни по одному из указанных показателей не наблюдалось различий между группами ( $p > 0,05$ , критерий Манна–Уитни).

В обеих группах отмечалось улучшение качества жизни. При анализе изменений по опроснику PDQ-39 выявлено улучшение состояния пациентов на 17,7% в основной группе и на 21,9% — в контрольной. Повседневная активность пациентов в off-медикаментозном периоде возросла на 20% в основной группе и на 40% — в контрольной, причём раз-

Таблица 2. Динамика состояния пациентов через 6 мес после операции

Table 2. Changes in the patients' condition, 6 months after surgery

Шкала оценки Assessment scale	Основная группа Main group (n = 15)			Контрольная группа Control group (n = 15)		
	до операции before surgery	6 мес после операции 6 months after surgery	абсолютная разница absolute difference	до операции before surgery	6 мес после операции 6 months after surgery	абсолютная разница absolute difference
UPDRS III off	53,3 ± 12,8	16,8 ± 9,1	<b>-36,5 ± 9,1</b>	50,5 ± 11,9	12,6 ± 8,1	<b>-37,9 ± 13,8</b>
UPDRS III on	15,8 ± 5,5	9,7 ± 4,5	<b>-6,1 ± 4,0</b>	15,2 ± 4	8,9 ± 7,2	<b>-6,3 ± 5,3</b>
UPDRS IV	10,4 ± 2,7	3,9 ± 2,8	<b>-6,5 ± 4,3</b>	10,4 ± 3,4	3,7 ± 2,8	<b>-6,7 ± 4,4</b>
LEDD	2048,6 ± 743,5	835,5 ± 404,5	<b>-1213,1 ± 719,8</b>	1727,7 ± 445,7	764,0 ± 326,8	<b>-963,7 ± 482,6</b>
Schwab–England Scale off	50 (95% ДИ / CI 12,3–26,5)	70 (95% ДИ / CI 15,7–33,8)	<b>+20 (95% ДИ / CI 18,4–34,7)</b>	40 (95% ДИ / CI 10,7–23,2)	80 (95% ДИ / CI 8,5–18,3)	<b>+40 (95% ДИ / CI 13,3–28,7)</b>
Schwab–England Scale on	80 (95% ДИ / CI 7,6–12,3)	90 (95% ДИ / CI 6–12,9)	+10 (95% ДИ / CI 6,7–14,3)	80 (95% ДИ / CI 8,3–18)	90 (95% ДИ / CI 6,5–13,9)	+10 (95% ДИ / CI 11,6–25,1)
PDQ-39	111,8 ± 21,1	90,4 ± 19,3	<b>-21,4 ± 19</b>	103,3 ± 12,5	78,9 ± 17,3	<b>-24,4 ± 21,4</b>
SF-36 PH	33,4 ± 6,4	40,3 ± 8,1	<b>+7,1 ± 9,8</b>	36,1 ± 6,3	44,1 ± 7,8	<b>+8 ± 8,7</b>
SF-36 MH	34,3 ± 10,2	41,5 ± 10,6	+8,1 ± 12,1	39,2 ± 10,3	46,7 ± 8,5	<b>+7,4 ± 9,0</b>
MMSE	28 (95% ДИ / CI 1,1–2,4)	28 (95% ДИ / CI 1,1–2,7)	0 (95% ДИ / CI 0,9–2,3)	28 (95% ДИ / CI 1,3–2,9)	29 (95% ДИ / CI 1,6–4,1)	+1 (95% ДИ / CI 1,3–3,3)
MoCA	24,7 ± 3,1	25,7 ± 2,9	+1,4 ± 2,6	24 ± 3,5	24,8 ± 8,3	+0,8 ± 2,7
FAB	15 (95% ДИ / CI 2,0–4,4)	15 (95% ДИ / CI 1,5–3,7)	0 (95% ДИ / CI 1,8–4,5)	15 (95% ДИ / CI 1,4–3,1)	16 (95% ДИ / CI 2–5)	+1 (95% ДИ / CI 1,6–4,1)

**Примечание.** Признаки с нормальным распределением представлены средним значением и стандартным отклонением. Признаки с распределением, отличным от нормального, представлены медианой и 95% доверительным интервалом. Жирным шрифтом обозначены изменения признака, которые были статистически значимы ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона).  
**Note.** Signs with a normal distribution are given as a mean value and standard deviation. Signs with a non-normal distribution are given as a median and a 95% confidence interval. Bold font indicates statistically significant changes in the symptom ( $p < 0,05$ , Wilcoxon test).

ница в динамике обладала статистической достоверностью ( $p < 0,05$ , критерий Манна–Уитни). В он-медикаментозном периоде увеличение повседневной активности составило 10% в обеих группах, но динамика не достигала статистической значимости ( $p > 0,05$ , критерий Вилкоксона). При оценке физиологического компонента качества жизни по опроснику SF-36 было отмечено улучшение на 25,4% в основной группе и на 28,6% — в контрольной. При оценке психологического компонента качества жизни достоверные отличия наблюдались только в контрольной группе ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона).

Что касается состояния когнитивных функций, то ни в основной, ни в контрольной группе не было обнаружено статистически значимых изменений через 6 мес после операции.

### Обсуждение

Наша работа является первым в России рандомизированным клиническим исследованием, посвящённым сравнению эффективности двусторонней стимуляции субталамического ядра у пациентов с БП, прооперированных в условиях местной анестезии с применением МЭР, ИОС и в условиях общей анестезии без интраоперационных нейрофизиологических методик верификации. Приведённые результаты являются предварительными, т.к. не у всех прооперированных пациентов на данный момент прошло 6 мес после операции. Нам удалось достичь первичных конечных точек: разница в улучшении двигательного статуса между группами не превышала 10%, а частота интраоперационных геморрагических осложнений равнялась нулю в обеих группах. Улучшение качества жизни также было сопоставимо в обеих группах, за исключением повседневной активности в off-медикаментозном периоде, которая

значительно больше возрастала в контрольной группе при оценке по шкале Шваба–Ингланда. Длительность операции была предсказуемо меньше в основной группе. В целом, полученные нами результаты сопоставимы с данными литературы. Авторы опубликованных на данный момент проспективных контролируемых исследований также продемонстрировали отсутствие значимых различий в группах, получавших общую и местную анестезию. Улучшение двигательных функций при оценке по шкале UPDRS III в off-медикаментозном состоянии составило 40–50% в обеих группах пациентов через 6 мес [8, 9] и через 3 года [10]. Не было выявлено различий в двигательных исходах и по результатам метаанализов [7, 11–13]. Отличающийся от данных литературы высокий показатель улучшения двигательных функций в нашем исследовании можно объяснить молодым возрастом пациентов (до 65 лет включительно), подавляющее большинство которых характеризовались третьей стадией заболевания по Хен–Яру. Кроме того, высокий процент улучшения двигательного статуса может быть связан с небольшим периодом наблюдения (6 мес), что, впрочем, соответствует катамнестическому периоду опубликованных исследований, оценивающих эффективность нейростимуляции субталамического ядра у пациентов, оперированных под наркозом.

### Выводы

Предварительные результаты нашего исследования показывают, что операция под общим наркозом не уступает в эффективности и безопасности операции, проводимой в сознании с применением МЭР и ИОС. Однако вмешательство без интраоперационных методик верификации РТЦ возможно только в условиях хорошей визуализации СТЯ с использованием высокопольных томографов и интраоперационной КТ.

### Список источников / References

- Weaver F., Follett K., Hur K. et al. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg.* 2005;103(6):956–967. DOI: 10.3171/jns.2005.103.6.0956. PMID: 16381181.
- Mansouri A., Taslimi S., Badhiwala J.H. et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up. *J Neurosurg.* 2018;128(4):1199–1213. DOI: 10.3171/2016.11.JNS16715. PMID: 28665252.
- Kerl H.U., Gerigk L., Pechlivanis I. et al. The subthalamic nucleus at 3.0 Tesla: choice of optimal sequence and orientation for deep brain stimulation using a standard installation protocol: clinical article. *J Neurosurg.* 2012;117(6):1155–1165. DOI: 10.3171/2012.8.JNS111930. PMID: 23039154.
- Cheng C.H., Huang H.M., Lin H.L., Chiou S.M. 1.5T versus 3T MRI for targeting subthalamic nucleus for deep brain stimulation. *Br J Neurosurg.* 2014;28(4):467–470. DOI: 10.3109/02688697.2013.854312. PMID: 24191703.
- Longhi M., Ricciardi G., Tommasi G. et al. The role of 3T magnetic resonance imaging for targeting the human subthalamic nucleus in deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2015;76(3):181–189. DOI: 10.1055/s-0033-1354749. PMID: 25764475.
- Chandran A.S., Bynevelt M., Lind C.R. Magnetic resonance imaging of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation. *J Neurosurg.* 2016;124(1):96–105. DOI: 10.3171/2015.1.JNS142066. PMID: 26295914.
- Ho A.L., Ali R., Connolly I.D. et al. Awake versus asleep deep brain stimulation for Parkinson's disease: a critical comparison and meta-analysis.

- J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(7):687–691. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314500. PMID: 28250028.
- Chen T., Mirzadeh Z., Chapple K.M. et al. Clinical outcomes following awake and asleep deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2018;130(1):109–120. DOI: 10.3171/2017.8.JNS17883. PMID: 29547091.
- Engelhardt J., Caire F., Damon-Perrière N. et al. A phase 2 randomized trial of asleep versus awake subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2021;99(3):230–240. DOI: 10.1159/000511424. PMID: 33254172.
- Tsai S.T., Chen T.Y., Lin S.H., Chen S.Y. Five-year clinical outcomes of local versus general anesthesia deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2019;2019:5676345. DOI: 10.1155/2019/5676345. PMID: 30800263. [Erratum in *Parkinsons Dis.* 2019;2019:2654204. PMID: 31827761].
- Sheshadri V., Rowland N.C., Mehta J. et al. Comparison of general and local anesthesia for deep brain stimulator insertion: a systematic review. *Can J Neurol Sci.* 2017;44(6):697–704. DOI: 10.1017/cjn.2017.224. PMID: 28920562.
- Yin Z., Luo Y., Jin Y. et al. Is awake physiological confirmation necessary for DBS treatment of Parkinson's disease today? A comparison of intraoperative imaging, physiology, and physiology imaging-guided DBS in the past decade. *Brain Stimul.* 2019;12(4):893–900. DOI: 10.1016/j.brs.2019.03.006. PMID: 30876883.
- Liu Z., He S., Li L. General anesthesia versus local anesthesia for deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2019;97(5–6):381–390. DOI: 10.1159/000505079. PMID: 31962310.

**Информация об авторах**

*Асриянц Светлана Валерьевна* — врач-нейрохирург ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-1821-6323](https://orcid.org/0000-0002-1821-6323)

*Томский Алексей Алексеевич* — к.м.н., рук. группы функциональной нейрохирургии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-2120-0146](https://orcid.org/0000-0002-2120-0146)

*Гамалея Анна Александровна* — невролог ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-6412-8148](https://orcid.org/0000-0002-6412-8148)

*Поддубская Анна Андреевна* — невролог ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-5776-3442](https://orcid.org/0000-0002-5776-3442)

*Седов Алексей Сергеевич* — к.б.н., зав. лаб. клеточной нейрофизиологии человека ФГБН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0003-3885-2578](https://orcid.org/0000-0003-3885-2578)

*Пронин Игорь Николаевич* — д.м.н., проф., академик РАН, зав. отд. рентгеновских и радиоизотопных методов, зам. директора по научной работе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-4480-0275](https://orcid.org/0000-0002-4480-0275)

**Вклад авторов.** *Асриянц С.В.* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; *Томский А.А.* — концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи; *Гамалея А.А.*, *Поддубская А.А.*, *Седов А.С.* — сбор и обработка материала; *Пронин И.Н.* — редактирование рукописи.

**Information about the authors**

*Svetlana V. Asriyants* — neurosurgeon, Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-1821-6323](https://orcid.org/0000-0002-1821-6323)

*Alexey A. Tomskiy* — Cand. Sci. (Med.), Head, Group of the functional neurosurgery, Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-2120-0146](https://orcid.org/0000-0002-2120-0146)

*Anna A. Gamaleya* — neurologist, Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-6412-8148](https://orcid.org/0000-0002-6412-8148)

*Anna A. Poddubskaya* — neurologist, Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-5776-3442](https://orcid.org/0000-0002-5776-3442)

*Alexey S. Sedov* — Cand. Sci. (Biol.), Head, Human cell neurophysiology laboratory, Semenov Federal Research Center of Chemical Physics, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0003-3885-2578](https://orcid.org/0000-0003-3885-2578)

*Igor N. Pronin* — D. Sci. (Med.), Professor. Full member of RAS, Head, Radiology department, Deputy director for scientific work, Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-4480-0275](https://orcid.org/0000-0002-4480-0275)

**Author contribution.** *Asriyants S.V.* — concept and design of research, collection and processing of material, statistical processing, text writing; *Tomskiy A.A.* — research concept and design, editing; *Gamaleya A.A.*, *Poddubskaya A.A.*, *Sedov A.S.* — collection and processing of material; *Pronin I.N.* — editing.



# Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's cognitive examination III — ACE-III): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии

Н.А. Варако<sup>1-3</sup>, Д.В. Архипова<sup>1</sup>, М.С. Ковязина<sup>1-3</sup>, Д.Г. Юсупова<sup>2</sup>, А.Б. Зайцев<sup>4</sup>, А.А. Зимин<sup>2</sup>, А.В. Соломина<sup>5</sup>,  
П. Бундхун<sup>6</sup>, Н.М. Рамчандани<sup>7</sup>, Н.А. Супонева<sup>2</sup>, М.А. Пирадов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Психологический институт» РАО, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия;

<sup>5</sup>Ассоциация контекстуально-поведенческой науки, Дженисон, США;

<sup>6</sup>Больница Виктория, Кандос, Маврикий;

<sup>7</sup>Национальная больница Кеньятта, Найроби, Кения

## Аннотация

**Введение.** Для своевременного выявления снижения когнитивных функций необходимо применение стандартизированных скрининговых инструментов оценки состояния когнитивной сферы. Арсенал скрининговых шкал подобного рода, имеющийся у клиницистов в России, невелик и нуждается в расширении. Согласно многочисленным международным исследованиям, Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's cognitive examination III — ACE-III) обладает необходимыми чувствительностью и специфичностью, что говорит в пользу разработки и валидации её русскоязычной версии.

**Цель** исследования — лингвокультурная адаптация ACE-III.

**Материалы и методы.** Были проведены прямой и обратный переводы трёх версий шкалы и руководства по начислению и подсчёту баллов, разработана предварительная версия ACE-III, проведено пилотное тестирование предварительной версии, разработана финальная русскоязычная версия при участии филолога-лингвиста, экспертов в области нейропсихологии и неврологов, специализирующихся на работе с пациентами с когнитивными нарушениями. В пилотном тестировании по апробации предварительной версии ACE-III приняли участие 16 пациентов неврологического профиля ФГБНУ «Научный центр неврологии» и ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России в возрасте 37–74 (60,25 ± 10,8) лет, 56% составили женщины. Клиническое состояние пациентов соответствовало диагностическим критериям острого нарушения мозгового кровообращения (n = 12), болезни Паркинсона (n = 3), спиноцеребеллярной атаксии (n = 1).

**Результаты.** В ходе тестирования ни у участников, ни у лиц, его проводивших, не возникло трудностей в понимании инструкций и содержания заданий. По итогам пилотного тестирования были произведены доработки и приняты три финальные версии шкалы (A, B и C), а также руководство по начислению и подсчёту баллов, ссылка на которые приводится в статье.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют утверждать, что разработанная версия ACE-III доступна пониманию русскоязычного населения и пригодна к применению в клинической практике. На момент публикации статьи проводится работа по оценке психометрических свойств финальной русскоязычной версии.

**Ключевые слова:** нейропсихологическая диагностика; Адденбрукская шкала; когнитивные нарушения; скрининг; валидация; лингвокультурная адаптация

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность профессору Джону Р. Ходжесу (John R. Hodges) и профессору Оливье Пиге (Olivier Piguet) за помощь в разработке русскоязычной версии ACE-III.

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1. ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова».  
E-mail: dashutka.arkhipova@yandex.ru. Архипова Д.В.

**Для цитирования:** Варако Н.А., Архипова Д.В., Ковязина М.С., Юсупова Д.Г., Зайцев А.Б., Зимин А.А., Соломина А.В., Бундхун П., Рамчандани Н.М., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's cognitive examination III — ACE-III): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022; 16(1): 53–58.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.7>

Поступила 05.10.2021 / Принята в печать 01.12.2021 / Опубликовано 21.03.2022

# The Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III): linguistic and cultural adaptation into Russian

Nataliya A. Varako<sup>1-3</sup>, Daria V. Arkhipova<sup>1</sup>, Maria S. Kovyazina<sup>1-3</sup>, Djamilya G. Yusupova<sup>2</sup>, Alexandr B. Zaytsev<sup>4</sup>, Aleksey A. Zimin<sup>2</sup>, Anastasiia V. Solomina<sup>5</sup>, Bundhun Pratish<sup>6</sup>, Nisha M. Ramchandani<sup>7</sup>, Nataliya A. Suponeva<sup>2</sup>, Mikhail A. Piradov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Psychological Institute of Russian Academy of Education, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Association for Contextual Behavioral Science, Jenison, Michigan, USA;

<sup>6</sup>Victoria Hospital, Candos, Mauritius;

<sup>7</sup>Kenyatta National Hospital, Nairobi, Kenya

## Abstract

**Introduction.** Timely identification of cognitive impairment is very important, with standardized screening instruments required to assess the cognitive status. However, the arsenal of such screening scales available to clinicians in Russia is limited and requires expansion. According to numerous international studies, the Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III) has the necessary sensitivity and specificity, which speaks well for developing and validating a Russian language version.

The aim of the study was the linguistic and cultural adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III).

**Materials and methods.** A forward and back translation was performed of three versions of the scale and the scoring guidelines. A preliminary version of the ACE-III was developed, pilot testing of the preliminary version was conducted, and a final Russian language version was then developed with the help of a philologist/linguist, and experts in neuropsychology and neurology, who work specifically with patients with cognitive impairments. Pilot testing of the preliminary version of the ACE-III involved 16 neurological patients at the Research Center of Neurology and the Pirogov National Medical and Surgical Centre, who were aged 37–74 ( $60.25 \pm 10.8$ ) years and 56% of whom were women. The patients' clinical condition corresponded to the diagnostic criteria for cerebrovascular disease ( $n = 12$ ), Parkinson's disease ( $n = 3$ ) and spinocerebellar ataxia ( $n = 1$ ).

**Results.** Neither the subjects nor the examiners had any difficulty in understanding the instructions or the content during testing. Further work was done based on the results of the pilot testing, and three final versions of the scale (A, B and C) were accepted, as well as the scoring guidelines, a link to which is provided in the article.

**Conclusion.** The obtained results indicate that the developed version of the ACE-III can be understood by the Russian-speaking population and can be used in clinical practice. At the time of article publication, research is being conducted to assess the psychometric properties of the final Russian language version.

**Keywords:** neuropsychological assessment; Addenbrooke's Cognitive Examination; cognitive impairments; screening; validation; linguistic and cultural adaptation.

**Acknowledgements.** The authors would like to thank Professor John R. Hodges and Professor Olivier Piguet for their help in developing the Russian language version of the ACE-III.

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

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

**For correspondence:** 119991, Russia, Moscow, Leninskiye gory, 1. Lomonosov Moscow State University.  
E-mail: dashutka.arkhipova@yandex.ru. Arkhipova D.V.

**For citation:** Varako N.A., Arkhipova D.V., Kovyazina M.S., Yusupova D.G., Zaytsev A.B., Zimin A.A., Solomina A.V., Bundhun P., Ramchandani N.M., Suponeva N.A., Piradov M.A. [The Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III): linguistic and cultural adaptation into Russian]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2022; 16(1): 53–58.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.7>

Received 05.10.2021 / Accepted 01.12.2021 / Published 21.03.2022

## Введение

Одним из основных методов оценки когнитивного статуса является нейропсихологическая диагностика. Однако классическое комплексное обследование, в частности по системе А.Р. Лурия, требует достаточно много времени и ресурсов. Целесообразно предпринять проведение скрининговых оценки состояния когнитивной сферы для выявления пациентов группы риска по критерию наличия/отсутствия интеллектуально-мнестического дефицита,

а также для определения необходимости в комплексном либо специализированном нейропсихологическом обследовании. Подобной цели служат скрининговые нейропсихологические шкалы. На данный момент в российской клинической практике широко используются краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) [1] и Монреальская шкала когнитивных функций (MoCA-тест) [2].

Исследуемая нами Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III (ACE-III) обеспечивает более полный

охват когнитивных сфер, нежели указанные выше шкалы, и отличается большей универсальностью в применении. Наличие 3 версий ACE-III делает возможным повторное применение данной шкалы на одном пациенте в диагностических и исследовательских целях. Многочисленные валидационные исследования продемонстрировали чувствительность ACE-III к широкому спектру когнитивных нарушений: от умеренных когнитивных расстройств до тяжелой степени деменции [2–17], а также хорошую конвергентную валидность с другими стандартизированными нейропсихологическими методиками [3, 4].

Первоначальная версия ACE была разработана в Клинике памяти Адденбрукского госпиталя в Кембридже (Великобритания) для решения проблемы недостаточного охвата когнитивных доменов и ограниченной диагностической точности MMSE [5]. Вторая версия — модифицированная Адденбрукская когнитивная шкала (ACE-R), разработанная для упрощения кросс-культурного использования и повышения психометрических показателей, ещё сохранила в себе компоненты из MMSE, и только в третьей версии шкалы ACE-III, рекомендованной к использованию вместо ACE-R, задания из MMSE полностью заменены, и таким образом решена проблема нарушения авторских прав [6].

## Материалы и методы

### Лингвокультурная адаптация

ACE-III представляет собой набор из 19 кратких стандартизированных методик, исследующих 5 когнитивных сфер: внимание (18 баллов), память (26 баллов), речь (26 баллов), скорость вербальных ассоциаций (14 баллов) и зрительно-пространственные функции (16 баллов), баллы за которые суммируются, в сумме максимально составляя 100 баллов. Наибольшее количество баллов свидетельствует о лучшем когнитивном статусе испытуемого. При этом возможна оценка доменов по отдельности.

Внимание исследуется на основании способности испытуемого ориентироваться во времени и месте, запомнить и сразу повторить вслед за специалистом 3 простых слова и последовательно вычесть 5 раз подряд 7 из 100.

Исследование памяти включает в себя оценку способности обследуемого воспроизвести три простых слова после интерференции в виде серийного счета, запомнить в ходе 3 повторений и к концу тестирования воспроизвести почтовый адрес, имя и фамилию, а также вспомнить известные исторические факты. Задания на память рассредоточены по всей шкале.

Домен «Речь» исследует способность испытуемого к пониманию инструкций, описаний, а также способность к повторной речи, чтению и письму.

Определение скорости вербальных ассоциаций включает в себя два похожих задания, оценивающих продуктивность названия слов в рамках предложенной инструкции в течение 1 мин.

Зрительно-пространственные функции оцениваются по результатам точности копирования фигур, воспроизведения по памяти циферблата часов со всеми цифрами и ука-

зания необходимого времени, подсчёта глазами неравномерно рассеянных внутри квадрата точек и определения 4 нечётко прорисованных букв.

Применение шкалы занимает в среднем 15 мин, подсчёт баллов — примерно 5 мин. Рекомендованные разработчиками пороговые уровни для подозрения на наличие деменции: 88 и 82, которым соответствуют показатели чувствительности 1 и 0,93; специфичности — 0,96 и 1 [3].

Лингвокультурная адаптация проводилась на основе общепринятых требований и с согласованием каждого этапа с разработчиком. Согласие на валидацию и лингвокультурную адаптацию было получено от профессора John R. Hodges и профессора Olivier Piguet (Новый Южный Уэльс, Австралия), разработчиков оригинальной версии шкалы и ведущих специалистов исследовательской группы FRONTIER (Университет Сиднея, Центр мозга и разума, The University of Sydney, Brain and Mind Center), являющейся правообладателем ACE-III.

Работа по лингвокультурной адаптации включала следующие этапы:

1. Перевод шкалы с английского языка на русский двумя независимыми переводчиками с психологическим образованием.
2. Сведение двух переводов в одну версию.
3. Обратный перевод комбинированной версии носителем языка.
4. Оценка разработанной версии экспертной комиссией.
5. Разработка предварительной версии шкалы.
6. Пилотное тестирование.
7. Оценка результатов пилотного тестирования экспертной комиссией.
8. Создание финальной русскоязычной версии.

Для того чтобы подобрать соответствующие русскоязычным реалиям эквиваленты содержания заданий, мы проводили сравнительный анализ лингвокультурных адаптаций разных стран, а также выносили спорные вопросы на обсуждение с разработчиком и заседание экспертной комиссии российских специалистов.

### Пилотное тестирование

Исследование получило одобрение Локального этического комитета ФГБНУ «Научный центр неврологии». Все испытуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании. Набор первичных данных для пилотного исследования проводился на базе ФГБНУ НЦН и НМХЦ им. Н.И. Пирогова сотрудниками факультета психологии ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова.

Критерии включения:

- русскоговорящие лица (для которых русский язык является родным) с нормальными или скорректированными зрением и слухом, способные к вербальной коммуникации, умеющие читать и писать на русском языке, а также способные физически выполнить задания теста;
- соответствие клинически возможным, вероятным и точным диагнозам: поведенческий вариант лобно-височной деменции, острое нарушение мозгового кровообращения, болезнь Паркинсона и спиноцеребеллярная атаксия.

## Критерии исключения:

- наличие на момент обследования психических заболеваний;
- выраженные тяжёлые соматические расстройства, не позволяющие осуществить продуктивный контакт с пациентом;
- нарушения сознания;
- лекарственная или наркотическая зависимость;
- грубая форма деменции.

В пилотном тестировании по апробации предварительной версии шкалы приняли участие 16 испытуемых, из них 9 женщин и 7 мужчин. Все пациенты были носителями русского языка без нарушения или со скорректированными зрением и слухом, сохранившие способность к письму и без грубых форм афазии. Клиническое состояние пациентов соответствовало диагностическим критериям острого нарушения мозгового кровообращения ( $n = 12$ ), болезни Паркинсона ( $n = 3$ ), спиноцереbellарной атаксии ( $n = 1$ ); медиана возраста пациентов составила 63 года; квартили — 52,75 и 68 лет. Во включённой в исследование группе преобладали лица со средним образованием ( $n = 12$ ). Пилотное тестирование проводилось однократно, занимало в среднем 20 мин, подсчёт баллов — 7 мин.

## Результаты и обсуждение

В результате пилотного тестирования были сделаны выводы о пригодности разработанного материала русскоязычной версии ACE-III для использования в клинической практике. Текст шкалы оказался доступен для понимания испытуемыми и лицами, проводившими тестирование. Были произведены незначительные доработки и разработаны 3 финальные русскоязычные версии шкалы (версии А, В и С) и руководство по начислению и подсчёту баллов.

Финальная русскоязычная версия ACE-III содержит в себе следующие изменения и доработки:

- 1) пункт «*age at leaving full-time education*» в начале шкалы был переведён как «образование»;
- 2) в задании на внимание («Ориентировка») характерное для административно-территориального деления Австралии слово «*suburb*» было переведено как «область/республика/округ/край/город федерального значения»;
- 3) для задания на внимание («Запоминание трех слов») и память («Воспроизведение трех слов») были приняты дословно переведённые с английского языка 3 слова для каждой версии:
  - Версия А: «*lemon*», «*key*», «*ball*» — «лимон», «ключ», «мяч»;
  - Версия В: «*apple*», «*coin*», «*chair*» — «яблоко», «монета», «стул»;
  - Версия С: «*shoe*», «*flag*», «*tree*» — «ботинок», «флаг», «дерево»;
- 4) колонки в задании на скорость вербальных ассоциаций («Буквы» и «Животные»), предназначенные для записи названных испытуемым слов в течение 1 мин, мы обозначили интервалами по 15 с по аналогии с испанской и польской версиями, чтобы иметь возможность дополнительно проследить динамику умственной деятельности обследуемого;
- 5) для задания на память («Антероградная память — Имя и адрес») мы разработали 3 версии имён, фамилий и адресов, распространённых в России, приблизительно той же длины, что в оригинальной версии (табл. 1);

Таблица 1. Оригинальное содержание и русскоязычные эквиваленты задания «Антероградная память — имя и адрес»

Table 1. Original content and the Russian language equivalent of the 'Anterograde memory — name and address' task

Версия Version	Оригинальное содержание задания Original task content	Русскоязычные эквиваленты содержания задания Russian language equivalents of the task content
A	Harry Barnes 73 Market Street Rockhampton Queensland	Московская область, Домодедово, ул. Южная, 73, Владимир Быков Moscow Oblast, Domodedovo, ul. Yuzhnaya 73, Vladimir Bykov
B	Linda Clark 59 Meadow Street Milton New South Wales	Ленинградская область, Выборг, ул. Приморская, 21, Александр Чернов Leningrad Oblast, Vyborg, ul. Primorskaya 21, Alexander Chernov
C	John Marshall 24 Market Street Ballarat Victoria	Краснодарский край, Лабинск, ул. Победы, 57, Виталий Красин Krasnodar Krai, Labinsk, ul. Pobedy 57, Vitaly Krasin

- 6) в задании на речь («Повторение отдельных слов») английским словам «*caterpillar*», «*eccentricity*», «*unintelligible*», «*statistician*» были подобраны русские эквиваленты: «сороконожка», «эксцентричность», «невразумительный» и «статистический», которые так же, как и английские аналоги, непросты в произнесении;
- 7) в задании на речь («Повторение пословиц») английские пословицы «*All that glitters is not gold*» и «*A stitch in time saves nine*» были заменены на распространённые в русском языке пословицы той же длины: «*Не все то золото, что блестит*» и «*Куй железо, пока горячо*»;
- 8) в задании на речь («Чтение») слова, чтение которых не подчиняется английским правилам чтения («*sew*», «*pint*», «*soot*», «*dough*», «*height*»), были заменены на частотные нерегулярные слова русского языка, выделенные Т.В. Ахутиной и соавт. [7]: «ателье», «расчёска», «здравствуй», «кафе», «длиться»;
- 9) было решено сохранить изображения, присутствующие в оригинальной версии задания на речь («Называние предметов»). Пилотное исследование подтвердило, что оригинальные изображения знакомы и понятны русскоязычному населению;
- 10) для адаптации текста задания на ретроградную память («Известные люди») мы сравнили переводы других стран и выявили, что почти всеми странами, кроме Индии [8], сохранены 2 оригинальных вопроса про действующего президента США и про президента США, убитого в 1960-е гг. (табл. 2), однако после обсуждения с разработчиком нами был выбран другой вопрос, имеющий отношение к мировой истории, но более известный русскоязычному населению. Таким образом, вместо вопросов, которые смогут понять представители англоязычных стран (Великобритании, США, Австралии), были подобраны вопросы, имеющие отношение к истории России (табл. 2);
- 11) перед заданием «Определение букв» внесена сноска для лица, проводящего тестирование, о необходимости

Таблица 2. Оригинальное содержание и русский эквивалент задания «Ретроградная память — известные люди»

Table 2. Original content and the Russian language equivalent of the 'Retrograde memory — famous people' task

Перевод оригинального содержания задания Translation of the original task content	Русский эквивалент задания Russian task equivalent
1. Как зовут действующего премьер-министра?	1. Как зовут действующего президента РФ?
2. Как зовут действующего премьера Нового Южного Уэльса?	2. Как зовут действующего премьер-министра РФ?
3. Как зовут президента США?	3. Как зовут действующего президента США?
4. Как звали президента США, убитого в 1960-х гг.?	4. Как звали первого человека, совершившего полет в космос?
1. What is the name of the current Prime Minister?	1. What is the name of the current President of the RF?
2. What is the name of the current Premier of New South Wales?	2. What is the name of the current Prime Minister of the RF?
3. What is the name of the President of the USA?	3. What is the name of the current President of the USA?
4. What is the name of the President of the USA killed in 1960?	4. What is the name of the first person in space?

скрыть от испытуемого ответы к следующему заданию на «Воспроизведение имени и адреса», расположенные на той же странице.

## Заключение

Таким образом, нами проведён первый этап валидации Адденбрукской шкалы оценки когнитивных функций III — лингвокультурная адаптация. Шкала является надёжным и простым в использовании скрининговым инструментом оценки когнитивного статуса. Полный русскоязычный текст

шкалы и руководства по начислению и подсчёту баллов доступны по ссылке официального разработчика и правообладателя: <https://www.sydney.edu.au/brain-mind/resources-for-clinicians/dementia-test.html>

На момент публикации данной статьи продолжается работа по исследованию психометрических свойств русскоязычной версии шкалы. Также остаётся открытым вопрос о возможности применения данной шкалы к пациентам с афазией и проблема выбора пороговых значений для русскоязычной популяции.

## Список источников

- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204.
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
- Hsieh S., Schubert S., Hoon C. et al. Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013;36(3–4):242–250. DOI: 10.1159/000351671. PMID: 23949210.
- Matias-Guiu J.A., Cortes-Martinez A., Valles-Salgado M. et al. Addenbrooke's cognitive examination III: diagnostic utility for mild cognitive impairment and dementia and correlation with standardized neuropsychological tests. *Int Psychogeriatr.* 2017;29(1):105–113. DOI: 10.1177/S1041610216001496. PMID: 27682860.
- Mathuranath P.S., Nestor P.J., Berrios G.E. et al. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology.* 2000;55(11):1613–1620. DOI: 10.1212/01.wnl.0000434309.85312.19. PMID: 11113213.
- Noone P. Addenbrooke's Cognitive Examination-III. *Occup Med (Lond).* 2015;65(5):418–420. DOI: 10.1093/occmed/kqv041. PMID: 26187808.
- Ахутина Т.В. Нейропсихологическое обследование. В кн.: Нейропсихологическая диагностика, обследование письма и чтения младших школьников / Под ред. Т.В. Ахутиной, О.Б. Иншаковой. 2-е изд. М., 2012:4–64.
- Bajpai S., Upadhyay A., Sati H. et al. Hindi version of Addenbrooke's cognitive examination III: Distinguishing cognitive impairment among older Indians at the lower cut-offs. *Clin Interv Aging.* 2020;15:329–339. DOI: 10.2147/ CIA. S244707. PMID: 32184582.
- Hodges J.R., Larner A.J. Addenbrooke's Cognitive Examinations: ACE, ACE-R, ACE-III, ACEapp, and M-ACE. In: Larner A.J. (ed.) Cognitive Screening Instruments. Practical Approach. Second Edition. Cham: Springer, 2017:109–137. DOI: 10.1007/978-3-319-44775-9\_6.
- Mekala S., Paplikar A., Mioshi E. et al. Dementia diagnosis in seven languages: Addenbrooke's Cognitive Examination-III in India. *Arch Clin Neuropsychol.* 2020; 35(5):528–538. DOI: 10.1093/arclin/aca013/5809061. PMID: 32188967.
- Mioshi E., Dawson K., Mitchell J. et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21(11):1078–1085. DOI: 10.1002/gps.1610. PMID: 16977673.

## References

- Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204.
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
- Hsieh S., Schubert S., Hoon C. et al. Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013;36(3–4):242–250. DOI: 10.1159/000351671. PMID: 23949210.
- Matias-Guiu J.A., Cortes-Martinez A., Valles-Salgado M. et al. Addenbrooke's cognitive examination III: diagnostic utility for mild cognitive impairment and dementia and correlation with standardized neuropsychological tests. *Int Psychogeriatr.* 2017;29(1):105–113. DOI: 10.1177/S1041610216001496. PMID: 27682860.
- Mathuranath P.S., Nestor P.J., Berrios G.E. et al. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology.* 2000;55(11):1613–1620. DOI: 10.1212/01.wnl.0000434309.85312.19. PMID: 11113213.
- Noone P. Addenbrooke's Cognitive Examination-III. *Occup Med (Lond).* 2015;65(5):418–420. DOI: 10.1093/occmed/kqv041. PMID: 26187808.
- Akhutina T.V. Neuropsychological examination. In: Akhutina T.V., Inshakova O.B. (eds.) [Neuropsychological diagnosis, examination of writing and reading of younger schoolboys]. 2nd ed. Moscow, 2012:4–64. (In Russ.)
- Bajpai S., Upadhyay A., Sati H. et al. Hindi version of Addenbrooke's cognitive examination III: Distinguishing cognitive impairment among older Indians at the lower cut-offs. *Clin Interv Aging.* 2020;15:329–339. DOI: 10.2147/ CIA. S244707. PMID: 32184582.
- Hodges J.R., Larner A.J. Addenbrooke's Cognitive Examinations: ACE, ACE-R, ACE-III, ACEapp, and M-ACE. In: Larner A.J. (ed.) Cognitive Screening Instruments. Practical Approach. Second Edition. Cham: Springer, 2017:109–137. DOI: 10.1007/978-3-319-44775-9\_6.
- Mekala S., Paplikar A., Mioshi E. et al. Dementia diagnosis in seven languages: Addenbrooke's Cognitive Examination-III in India. *Arch Clin Neuropsychol.* 2020; 35(5):528–538. DOI: 10.1093/arclin/aca013/5809061. PMID: 32188967.
- Mioshi E., Dawson K., Mitchell J. et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21(11):1078–1085. DOI: 10.1002/gps.1610. PMID: 16977673.

12. Elamin M., Holloway G., Bak T.H. et al. The utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination Version Three in early-onset dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015;41(1–2):9–15. DOI: 10.1159/000439248. PMID: 26473749.
13. Kan K.C., Subramaniam P., Shahrzaila N. et al. Validation of the Malay Version of Addenbrooke's Cognitive Examination III in detecting mild cognitive impairment and dementia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2019;9(1):66–76. DOI: 10.1159/000495107. PMID: 31043965.
14. Stott J., Scior K., Mandy W. et al. Dementia screening accuracy is robust to premorbid IQ variation: evidence from the Addenbrooke's Cognitive Examination-III and the Test of Premorbid Function. *Journal Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1293–1302. DOI: 10.3233/JAD-161218. PMID: 28372334.
15. Senda M., Terada S., Takenoshita S. et al. Diagnostic utility of the Addenbrooke's cognitive examination – III (ACE-III), Mini-ACE, Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment and Hasegawa Dementia Scale-Revised for detecting mild cognitive impairment and dementia. *Psychogeriatrics.* 2019;20(2):156–162. DOI: 10.1111/psyg.12480. PMID: 31448862.
16. Takenoshita S., Terada S., Yoshida H. et al. Validation of Addenbrooke's cognitive examination III for detecting mild cognitive impairment and dementia in Japan. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):123. DOI: 10.1186/s12877-019-1120-4. PMID: 31035933.
17. Li X., Yang L., Yin J. et al. Validation study of the Chinese version of Addenbrooke's Cognitive Examination III for diagnosing mild cognitive impairment and mild dementia. *J Clin Neurol.* 2019;15(3): 313–320. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.3.313. PMID: 31286702.

## Информация об авторах

*Варако Наталья Александровна* — к.психол.н., с.н.с. каф. методологии психологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; с.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, с.н.с. лаб. консультативной психологии и психотерапии ФГБНУ «Психологический институт» РАО, Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-8310-8169](https://orcid.org/0000-0002-8310-8169)

*Архипова Дарья Владимировна* — магистрант МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, [orcid.org/0000-0003-0637-6044](https://orcid.org/0000-0003-0637-6044)

*Ковязина Мария Станиславовна* — д.психол.н., доц., чл.-корр. РАО, проф. каф. нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; с.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, и.о. зав. лаб. консультативной психологии и психотерапии ФГБНУ «Психологический институт» РАО, Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-1795-6645](https://orcid.org/0000-0002-1795-6645)

*Юсупова Джамиля Гереевна* — врач-невролог, н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-5826-9112](https://orcid.org/0000-0002-5826-9112)

*Зайцев Александр Борисович* — к.филол.н., доц. Института лингвистики и межкультурной коммуникации ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, [orcid.org/0000-0003-3774-3070](https://orcid.org/0000-0003-3774-3070)

*Зимин Алексей Алексеевич* — к.п.н., с.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-9226-2870](https://orcid.org/0000-0002-9226-2870)

*Соломина Анастасия Велемировна* — психолог, переводчик, член Ассоциации контекстуально-поведенческой науки (Дженисон, США), Санкт-Петербург, Российская Федерация, [orcid.org/0000-0002-0069-1791](https://orcid.org/0000-0002-0069-1791)

*Бундхун Пратиш* — м.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии Больницы Виктория, Кандос, Маврикий, [orcid.org/0000-0003-4680-9297](https://orcid.org/0000-0003-4680-9297)

*Рамчандани Ниша Мохан* — м.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии Национальная больница Кеньятта, Найроби, Кения, [orcid.org/0000-0001-9129-7118](https://orcid.org/0000-0001-9129-7118)

*Супонева Наталья Александровна* — д.м.н., член-корреспондент РАН, рук. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, [orcid.org/0000-0003-3956-6362](https://orcid.org/0000-0003-3956-6362)

*Пирадов Михаил Александрович* — д.м.н., проф., академик РАН, директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-6338-0392](https://orcid.org/0000-0002-6338-0392)

**Вклад авторов.** *Варако Н.А.* — набор пациентов, написание и редакция текста рукописи, участие в экспертной комиссии; *Архипова Д.В.* — перевод текста шкалы, набор пациентов, написание и редакция текста рукописи, участие в экспертной комиссии; *Ковязина М.С.* — редакция текста рукописи, участие в экспертной комиссии; *Юсупова Д.Т., Супонева Н.А.* — координация исследования, редакция текста рукописи, участие в экспертной комиссии; *Зайцев А.Б.* — выполнение экспертизы текста шкалы, редакция текста рукописи, участие в экспертной комиссии; *Зимин А.А.* — статистическая обработка и анализ данных, написание и редакция текста рукописи, участие в экспертной комиссии; *Соломина А.В.* — перевод текста шкалы, участие в экспертной комиссии; *Бундхун П., Рамчандани Н.М.* — перевод текста шкалы; *Пирадов М.А.* — координация исследования

12. Elamin M., Holloway G., Bak T.H. et al. The utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination Version Three in early-onset dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015;41(1–2):9–15. DOI: 10.1159/000439248. PMID: 26473749.

13. Kan K.C., Subramaniam P., Shahrzaila N. et al. Validation of the Malay Version of Addenbrooke's Cognitive Examination III in detecting mild cognitive impairment and dementia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2019;9(1):66–76. DOI: 10.1159/000495107. PMID: 31043965.

14. Stott J., Scior K., Mandy W. et al. Dementia screening accuracy is robust to premorbid IQ variation: evidence from the Addenbrooke's Cognitive Examination-III and the Test of Premorbid Function. *Journal Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1293–1302. DOI: 10.3233/JAD-161218. PMID: 28372334.

15. Senda M., Terada S., Takenoshita S. et al. Diagnostic utility of the Addenbrooke's cognitive examination – III (ACE-III), Mini-ACE, Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment and Hasegawa Dementia Scale-Revised for detecting mild cognitive impairment and dementia. *Psychogeriatrics.* 2019;20(2):156–162. DOI: 10.1111/psyg.12480. PMID: 31448862.

16. Takenoshita S., Terada S., Yoshida H. et al. Validation of Addenbrooke's cognitive examination III for detecting mild cognitive impairment and dementia in Japan. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):123. DOI: 10.1186/s12877-019-1120-4. PMID: 31035933.

17. Li X., Yang L., Yin J. et al. Validation study of the Chinese version of Addenbrooke's Cognitive Examination III for diagnosing mild cognitive impairment and mild dementia. *J Clin Neurol.* 2019;15(3): 313–320. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.3.313. PMID: 31286702.

## Information about the authors

*Natalia A. Varako* — Cand. Sci. (Psychol.), senior researcher, Methodology of psychology chair, Faculty of psychology, Lomonosov Moscow State University; senior researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, senior researcher, Laboratory of counseling psychology and psychotherapy, Psychological Institute of Russian Academy of Education, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-8310-8169](https://orcid.org/0000-0002-8310-8169)

*Daria V. Arkhipova* — master student, Faculty of psychology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0003-0637-6044](https://orcid.org/0000-0003-0637-6044)

*Maria S. Kovyazina* — D. Sci. (Psychol.), Assoc. Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Education, Professor, Neuro and pathopsychology chair, Faculty of psychology, Lomonosov Moscow State University; senior researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, acting Head, Laboratory of counseling psychology and psychotherapy, Psychological Institute of Russian Academy of Education, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-1795-6645](https://orcid.org/0000-0002-1795-6645)

*Djamiya G. Yusupova* — neurologist, junior researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Centre of Neurology, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-5826-9112](https://orcid.org/0000-0002-5826-9112)

*Aleksander B. Zaytsev* — Cand. Sci. (Philology), Assoc. Prof., Institute of Linguistics and Intercultural Communication, Sechenov Moscow First State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0003-3774-3070](https://orcid.org/0000-0003-3774-3070)

*Aleksey A. Zimin* — Cand. Sci. (Pedagogy), senior researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Centre of Neurology, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-9226-2870](https://orcid.org/0000-0002-9226-2870)

*Anastasiia V. Solomina* — psychologist, translator, member of Association for Contextual Behavioral Science (ACBS, Jenison, Michigan, USA), Saint Petersburg, Russia, [orcid.org/0000-0002-0069-1791](https://orcid.org/0000-0002-0069-1791)

*Pratishh Bundhun* — junior researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Victoria Hospital, Candos, Mauritius, [orcid.org/0000-0003-4680-9297](https://orcid.org/0000-0003-4680-9297)

*Nicha M. Ramchandani* — junior researcher, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Kenyatta National Hospital, Nairobi, Kenya, [orcid.org/0000-0001-9129-7118](https://orcid.org/0000-0001-9129-7118)

*Nataliya A. Suponeva* — D. Sci. (Med.), Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Centre of Neurology, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0003-3956-6362](https://orcid.org/0000-0003-3956-6362)

*Mikhail A. Piradov* — D. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Centre of Neurology, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-6338-0392](https://orcid.org/0000-0002-6338-0392)

**Author contribution.** *Varako N.A.* — recruitment of patients, writing and editing of the manuscript, participation in the expert commission; *Arkhipova D.V.* — translation, recruitment of patients, writing and editing of the manuscript, participation in the expert commission; *Kovyazina M.S.* — editing of the manuscript, participation in the expert commission; *Yusupova D.G., Suponeva N.A.* — coordination of the research, revision and editing of the manuscript; *Zaytsev A.B.* — expert examination of the text of the scale, revision of the manuscript, participation in the expert commission; *Zimin A.A.* — statistical data processing and analysis, writing and editing of the manuscript, participation in the expert commission; *Solomina A.V.* — translation, participation in the expert commission; *Bundhun P., Ramchandani N.M.* — translation; *Mikhail A. Piradov* — coordination of the research.



# Клинические наблюдения синдрома Лебера с неврологической симптоматикой и без неё

С.В. Котов, О.П. Сидорова, Е.В. Бородатая, И.А. Василенко, А.В. Бородин

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

## Аннотация

Представлены три клинических случая взрослых пациентов с синдромом Лебера с неврологической симптоматикой и без неё. Отмечено повышение уровня лактата в крови, изменение активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови. У пациентов обнаружены мутации в митохондриальной ДНК (у одного — G3460A, у двух — G11778A). У пациента с мутацией G3460A наряду со снижением остроты зрения диагностирована мозжечковая неврологическая симптоматика, обусловленная гипоплазией червя мозжечка. Выявленные изменения являются показанием к назначению энерготропных препаратов (идебенона, карнитина), возможно также карнозина. Приведённые наблюдения показывают необходимость обследования пациентов с атрофией зрительных нервов для диагностики синдрома Лебера. Следует проводить дифференциальный диагноз рассеянного склероза, который часто проявляется поражением зрительного нерва.

**Ключевые слова:** синдром Лебера, сукцинатдегидрогеназа, глицерофосфатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, лактат

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: sidorovaop2019@mail.ru. Сидорова О.П.

**Для цитирования:** Котов С.В., Сидорова О.П., Бородатая Е.В., Василенко И.А., Бородин А.В. Клинические наблюдения синдрома Лебера с неврологической симптоматикой и без неё. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022; 16(1): 59–63.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.8>

Поступила 05.03.2021 / Принята в печать 29.09.2021 / Опубликовано 21.03.2022

## Clinical observations of Leber hereditary optic neuropathy with and without neurological symptoms

Sergey V. Kotov, Olga P. Sidorova, Elena V. Borodataya, Irina A. Vasilenko, Alexander V. Borodin

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

## Abstract

Three case studies of adults with Leber hereditary optic neuropathy with and without neurological symptoms are presented. An elevated blood lactate level and changes in the activity of the mitochondrial enzymes in peripheral blood lymphocytes were noted. Mutations in the mitochondrial DNA (G3460A in one patient and G11778A in two patients) were found. The patient with a G3460A mutation, in addition to reduced visual acuity, was diagnosed with a cerebellar disorder due to cerebellar vermis hypoplasia. These changes are indications for prescribing energotropic drugs (idebenone, carnitine); carnosine can also be prescribed. These case studies show that patients with optic nerve atrophy should be assessed for Leber hereditary optic neuropathy. Differential diagnosis with multiple sclerosis should be performed, since this condition often presents as optic neuropathy.

**Keywords:** Leber hereditary optic neuropathy, succinate dehydrogenase, glycerol-3-phosphate dehydrogenase, glutamate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, lactate.

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

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

**For correspondence:** 129110, Russia, Moscow, Shchepkina str., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. E-mail: sidorovaop2019@mail.ru. Sidorova O.P.

**For citation:** Kotov S.V., Sidorova O.P., Borodataya E.V., Vasilenko I.A., Borodin A.V. [Clinical observations of Leber hereditary optic neuropathy with and without neurological symptoms]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2022; 16(1): 59–63.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.8>

Received 05.03.2021 / Accepted 29.09.2021 / Published 21.03.2022

## Введение

Поражение зрительных нервов в неврологической практике встречается довольно часто. В большинстве случаев оно является проявлением рассеянного склероза, но может встречаться и при другой патологии. Наиболее известным заболеванием, приводящим к атрофии зрительных нервов, является синдром Лебера.

Синдром Лебера (атрофия зрительного нерва Лебера, наследственная оптическая нейропатия Лебера, LHON) — наследственная митохондриальная дегенерация ганглионарных клеток сетчатки и их аксонов, приводящая к острой или почти острой потере зрения. Заболевание наследуется по митохондриальному (материнскому) типу. Выявляются мутации в генах *MT-ND1*, *MT-ND4*, *MT-ND4L*, *MT-ND6* [1]. Эти гены кодируют мембранную часть белка НАДН-дегидрогеназы (I комплекс дыхательной цепи митохондрий — ДЦМ). В большинстве случаев выявляется мутация с заменой гуанина аденином в положении 11778 в митохондриальной ДНК (мтДНК) [2]. Это приводит к тому, что гистидин вставляется вместо нормального аргинина в участок 340-й аминокислоты в субъединице 4 НАДН респираторного фермента, и, следовательно, его функция нарушается. Но могут быть и другие мутации мтДНК [3–5].

Частота синдрома Лебера в северо-восточной Англии составляет 3,3 на 100 тыс. населения. Распространённость заболевания в Финляндии — около 2 на 100 тыс. [6, 7]. В Австралии среди зарегистрированных слепых больных с атрофией зрительных нервов удельный вес больных с синдромом Лебера составляет 0,4–2,0% [8].

Начинается заболевание, как правило, в молодом возрасте, но может также начинаться от 7 до 75 лет. У женщин заболевание начинается в возрасте 19–55 лет, у мужчин чаще всего болезнь дебютирует в 15–53 года. Соотношение заболевших мужчин и женщин 3 : 1. У больных отмечается двусторонняя потеря центрального зрения. Обычно наступает потеря зрения на один глаз, затем — на другой [9]. Развивается тяжёлая атрофия зрительного нерва со снижением остроты зрения. В острой стадии, которая длится несколько недель, отмечается отёк слоя нервных волокон. Снижается или теряется цветовое зрение, выявляется центральная скотома. Обычно заболевание не ограничивается поражением зрительных нервов. Выделяют «LHON плюс» в тех случаях, когда наряду с потерей зрения наблюдаются тремор, аритмия сердца, двигательные расстройства. Синдром Лебера — это мультисистемное заболевание с поражением центральной нервной системы, органа слуха, эндокринной системы, сердца (некоторые случаи опасны для жизни из-за риска фибрилляции желудочков и внезапной смерти), костного мозга, артерий, почек, периферической нервной системы [6]. Вовлечение различных систем организма может начаться до или после появления нарушений зрения. Клиническая картина может быть сходной с рассеянным склерозом [10].

Поражение центральной нервной системы может проявляться несколькими эпизодами неврологического нарушения, различающимися во времени, напоминающих демиелинизирующее заболевание. На МРТ выявляются участки демиелинизации в перивентрикулярном белом веществе головного мозга и в спинном мозге. Известно, что возможно сосуществование рассеянного склероза и

наследственной атрофии зрительных нервов Лебера (синдром Хардинга), который встречается чаще, чем можно было бы ожидать [7]. Поэтому важен скрининг на мутацию в гене синдрома Лебера у пациентов с атрофией зрительных нервов при диагностике рассеянного склероза [8].

Поражение других органов, кроме глаз, может быть субклиническим в зависимости от возраста, этнической принадлежности и, возможно, уровня гетероплазмии мутантного гена. Редко мутации в гене заболевания могут проявляться без поражения зрительного нерва, а только поражением артерий или синдромом Ли. В этом случае заболевание может дебютировать в более раннем возрасте. Часто на фоне лечения отмечается положительная динамика поражения различных систем организма. При поражении зрительного нерва результаты лечения менее значительные [11].

Для лечения заболевания применяют препарат идебенон [12]. При всех наследственных заболеваниях зрительного нерва следует избегать курения, употребления продуктов, содержащих цианид. Чрезмерное употребление алкоголя оказывает неблагоприятное воздействие при синдроме Лебера, как и при других наследственных оптических невропатиях.

Представляем три клинических случая пациентов с синдромом Лебера с неврологической симптоматикой и без неё.

### Клинический случай 1

Пациент П., 24 года, обратился с жалобами на резкое снижение зрения на левый глаз, которое прогрессировало. Офтальмолог диагностировал частичную атрофию зрительных нервов с двух сторон. Острота зрения справа — 0,03, слева — мог определить только движения руки у лица. В неврологическом статусе со стороны черепно-мозговых нервов патологии не выявлено. Коленные и ахилловы рефлексы были повышены без патологических стопных рефлексов. В позе Ромберга слегка пошатывался. Отмечался тремор пальцев рук. Пальцесосовую пробу выполнял с тремором. Была проведена ДНК-диагностика синдрома Лебера. Методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция-полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) в области ND1 митохондриальной ДНК обнаружена в гомоплазмическом состоянии мутация *G3460A*, характерная для атрофии зрительных нервов Лебера. Пациенту диагностировали синдром Лебера. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлена гипоплазия червя мозжечка.

Было проведено исследование функции митохондрий. Для оценки тканевого дыхания (ДЦМ) и других видов обмена в митохондриях проводили цитохимический анализ лимфоцитов в периферической крови по методу A.G.E. Pearse в модификации Р.П. Нарцисова [13]. Оценивали активность 4 ферментов митохондрий, участвующих в углеводном обмене (лактатдегидрогеназа, ЛДГ), обмене аминокислот (глутаматдегидрогеназа, ГДГ), обмене жирных кислот ( $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназа,  $\alpha$ -ГФДГ) и II комплекс ДЦМ (сукцинатдегидрогеназа, СДГ). Ферментативная активность митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови при использовании этого метода выражается в гр./лимфоцит, что соответствует среднему числу гранул продукта цитохимической реакции. У пациента выявлено снижение активности фермента СДГ (II комплекс ДЦМ) до 18,2 гр./лимфоцит (референсные значения

18,5–19,0 гр./лимфоцит). Активность  $\alpha$ -ГФДГ была снижена до 8 гр./лимфоцит (референсные значения значений 9–12 гр./лимфоцит). Активность ГДГ составила 8,2 гр./лимфоцит (референсные значения 9–12 гр./лимфоцит). Показатель активности ЛДГ — в пределах нормальных значений (15 гр./лимфоцит при референсных значениях 10–17 гр./лимфоцит). Уровень лактата в крови был повышен до еды (2,9 ммоль/л) и после нагрузки углеводами (2,7 ммоль/л при нормальном значении до 2,2 ммоль/л).

### Клинический случай 2

Пациент Х., 37 лет, обратился с жалобами на снижение зрения на оба глаза. На фоне длительного стресса отмечал постепенное ухудшение зрения. Был осмотрен офтальмологом. Диагностирована частичная двусторонняя атрофия зрительных нервов. Острота зрения справа — 0,02, слева — 0,04. В неврологическом статусе — черепно-мозговые нервы без патологии, сухожильные рефлексы равномерные, средней живости. Чувствительность не нарушена. В позе Ромберга устойчив. Пальцевосовую и пяточно-коленную пробы выполнял точно. Исследована электрическая чувствительность и лабильность зрительных нервов. Выявлено резко выраженное снижение проводимости зрительных нервов обоих глаз. Проведена ДНК-диагностика синдрома Лебера. Методом ПЦР-ПДРФ в области ND1 митохондриальной ДНК обнаружена в гомоплазмическом состоянии мутация *G11778A*, характерная для атрофии зрительных нервов Лебера. Диагностирован синдром Лебера. При исследовании цитохимической активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови по методу A.G.E. Pearse активность фермента СДГ (II комплекс ДЦМ) была компенсаторно повышена (20 гр./лимфоцит при референсных значениях 18,5–19,0 гр./лимфоцит). Активность  $\alpha$ -ГФДГ была снижена до 8 гр./лимфоцит (референсные значения 9,0–12,0 гр./лимфоцит). Активность ГДГ составила 7,3 гр./лимфоцит (референсные значения 9–12 гр./лимфоцит). Показатель активности ЛДГ — в пределах нормальных значений (16,2 гр./лимфоцит при референсных значениях 10–17 гр./лимфоцит). Уровень лактата в крови был повышен до еды (2,5 ммоль/л) и после нагрузки углеводами (2,3 ммоль/л при нормальном значении до 2,2 ммоль/л).

### Клинический случай 3

Пациент А., 20 лет, жаловался на снижение зрения, которое развивалось постепенно. В неврологическом статусе очаговой симптоматики не выявлено. Проведена оптическая когерентная томография. Выявлено уменьшение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки в височном и нижнем квадрантах, отмечалось уменьшение толщины внутренних слоёв сетчатки. Проведена ДНК-диагностика синдрома Лебера. Методом ПЦР-ПДРФ в области ND1 митохондриальной ДНК обнаружена в гомоплазмическом состоянии мутация *G11778A*, характерная для атрофии зрительных нервов Лебера. Диагностирован синдром Лебера. При исследовании цитохимической активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови по методу A.G.E. Pearse активность фермента СДГ (II комплекс ДЦМ) была компенсаторно повышена (19,2 гр./лимфоцит при референсных значениях 18,5–19,0 гр./лимфоцит). Активность  $\alpha$ -ГФДГ была снижена до 8,4 гр./лимфоцит (референсные значения 9–12 гр./лимфоцит). Активность ГДГ составила

10,2 гр./лимфоцит (референсные значения 9–12 гр./лимфоцит). Показатель активности ЛДГ — в пределах нормальных значений (16,2 гр./лимфоцит при референсных значениях 10–17 гр./лимфоцит).

Пациентам были назначены энерготропные препараты. Данных о динамике заболевания на фоне лечения в настоящее время нет.

### Обсуждение

Таким образом, наряду со снижением остроты зрения, у одного обследованного пациента с синдромом Лебера была выявлена мозжечковая неврологическая симптоматика, обусловленная гипоплазией червя мозжечка. У пациентов выявлены мутации в митохондриальной ДНК (у одного — *G3460A*, у других — *G11778A*). Гипоплазия червя мозжечка была у больного с мутацией *G3460A*. У больных был повышен уровень лактата в крови. После нагрузки углеводами показатель лактата был ниже, чем при определении его натощак. У всех пациентов было выявлено изменение активности митохондриальных ферментов. Активность  $\alpha$ -ГФДГ была снижена во всех случаях, активность ГДГ — у 2 из 3 пациентов. У 2 пациентов было повышение активности СДГ, которое является компенсаторным для нормализации работы комплекса ДЦМ при его нарушениях. У 1 пациента было снижение активности СДГ. Выявленные изменения являются показанием к назначению энерготропных препаратов (идебенона, карнитина). Возможно также назначение карнозина. Идебенон является синтетическим аналогом природного вещества коэнзима  $Q_{10}$ , который является III комплексом ДЦМ. Этот препарат проникает через гематоэнцефалический барьер в отличие от природного  $Q_{10}$ , который имеет более длинную боковую цепь. У пациентов выявлены изменения в ДЦМ (изменение активности II комплекса ДЦМ), которое влечёт за собой снижение функции остальных комплексов ДЦМ. Для длительного назначения применяют препараты коэнзима  $Q_{10}$ , а не препараты II комплекса ДЦМ (сукцинаты), которые могут активировать пролиферативный процесс.

Проведённое исследование имеет как научную, так и практическую значимость. Применён количественный метод оценки функции митохондриальных ферментов, который показал изменения их активности. Обосновано применение энерготропных препаратов, влияющих на различные виды обмена в митохондриях, для лечения этих больных. Показано, что пациентам с синдромом Лебера следует назначать препараты, вызывающие нормализацию ДЦМ, — препараты идебенона. Возможно краткосрочное назначение препаратов янтарной кислоты. Также показано назначение препарата цитохрома C (IV комплекс ДЦМ), однако он производится только для парентерального введения и длительно назначаться не может. Не следует одновременно назначать препараты различных комплексов ДЦМ, т.к. активность этих препаратов снижается из-за конкуренции за электроны и требуется назначение больших доз препаратов.

Больным также можно назначать препараты карнитина, которые влияют на жировой обмен митохондрий. Эти препараты можно одновременно назначать с препаратами, которые соответствуют природным веществам комплексов ДЦМ.

Карнозин является природным дипептидом, который в большом количестве находится в мышцах и головном мозге.

Это вещество повышает активность работы органов независимо от повышения уровня лактата, который отмечается у больных синдромом Лебера. Карнозин можно одновременно назначать с препаратами карнитина и веществами, участвующими в ЦДМ.

## Список источников

1. Brown M.D., Voljavec A.S., Lott M.T. et al. Mitochondrial DNA complex I and III mutations associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Genetics*. 1992;130(1):163–173. DOI: 10.1093/genetics/130.1.163. PMID: 1732158.
2. Wallace D.C., Singh G., Lott M.T. et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science*. 1988;242(4884):1427–1430. DOI: 10.1126/science.3201231. PMID: 3201231.
3. Chalmers R.M., Schapira A.H. Clinical, biochemical and molecular genetic features of Leber's hereditary optic neuropathy. *Biochim. Biophys. Acta*. 1999;1410(2):147–158. DOI: 10.1016/s0005-2728(98)00163-7. PMID: 10076023.
4. Howell N. LHON and other optic nerve atrophies: the mitochondrial connection. *Ophthalmology*. 2003;37:94–108. DOI: 10.1159/000072041. PMID: 12876832.
5. Mackey D.A., Howell N. A variant of Leber hereditary optic neuropathy characterized by recovery of vision and by an unusual mitochondrial genetic etiology. *Am. J. Hum. Genet.* 1992;51(6):1218–1228. PMID: 1463007.
6. Orssaud C. Cardiac disorders in patients with Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2018;38(4):466–469. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000623. PMID: 29384800.
7. Uittenbogaard M., Brantner C.A., Fang Z. et al. The m.11778 A > G variant associated with the coexistence of Leber's hereditary optic neuropathy and multiple sclerosis-like illness dysregulates the metabolic interplay between mitochondrial oxidative phosphorylation and glycolysis. *Mitochondrion*. 2019;46:187–194. DOI: 10.1016/j.mito.2018.06.001. PMID: 29890302.
8. Parry-Jones A.R., Mitchell J.D., Gunarwardena W.J. et al. Leber's hereditary optic neuropathy associated with multiple sclerosis: Harding's syndrome. *Pract Neurol.* 2008;8(2):118–121. DOI: 10.1136/jnnp.2007.139360. PMID: 18344382.
9. Маслова Н.Н., Андреева Е.А., Ерохина Е.В. Синдром Лебера. Клиническое наблюдение. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(5):126–132. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-5-126-132.
10. Галиуллин Т.Р., Рахматуллин А.Р., Галиуллина И.В., Бахтиярова К.З. Сложности дифференциальной диагностики болезни Лебера и рассеянного склероза (клиническое наблюдение). *Практическая медицина*. 2018;16(9):155–160. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-9-155-160.
11. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Leber's hereditary optic neuropathy is multi-organ not mono-organ. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:2187–2190. DOI: 10.2147/OPHTH.S120197. PMID: 27843288.
12. Rütger K. Hereditary optic neuropathies. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2018;235(6):747–763. DOI: 10.1055/a-0583-6290. PMID: 29490390.
13. Курбатова О.В., Измаилова Т.Д., Сурков А.Н. и др. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014;(7–8):78–84. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1112.

Приведённые наблюдения показывают необходимость обследования больных с атрофией зрительных нервов для дифференциального диагноза с этим заболеванием рассеянного склероза, который часто проявляется поражением зрительного нерва.

## References

1. Brown M.D., Voljavec A.S., Lott M.T. et al. Mitochondrial DNA complex I and III mutations associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Genetics*. 1992;130(1):163–173. DOI: 10.1093/genetics/130.1.163. PMID: 1732158.
2. Wallace D.C., Singh G., Lott M.T. et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science*. 1988;242(4884):1427–1430. DOI: 10.1126/science.3201231. PMID: 3201231.
3. Chalmers R.M., Schapira A.H. Clinical, biochemical and molecular genetic features of Leber's hereditary optic neuropathy. *Biochim. Biophys. Acta*. 1999;1410(2):147–158. DOI: 10.1016/s0005-2728(98)00163-7. PMID: 10076023.
4. Howell N. LHON and other optic nerve atrophies: the mitochondrial connection. *Ophthalmology*. 2003;37:94–108. DOI: 10.1159/000072041. PMID: 12876832.
5. Mackey D.A., Howell N. A variant of Leber hereditary optic neuropathy characterized by recovery of vision and by an unusual mitochondrial genetic etiology. *Am. J. Hum. Genet.* 1992;51(6):1218–1228. PMID: 1463007.
6. Orssaud C. Cardiac disorders in patients with Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2018;38(4):466–469. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000623. PMID: 29384800.
7. Uittenbogaard M., Brantner C.A., Fang Z. et al. The m.11778 A > G variant associated with the coexistence of Leber's hereditary optic neuropathy and multiple sclerosis-like illness dysregulates the metabolic interplay between mitochondrial oxidative phosphorylation and glycolysis. *Mitochondrion*. 2019;46:187–194. DOI: 10.1016/j.mito.2018.06.001. PMID: 29890302.
8. Parry-Jones A.R., Mitchell J.D., Gunarwardena W.J. et al. Leber's hereditary optic neuropathy associated with multiple sclerosis: Harding's syndrome. *Pract Neurol.* 2008;8(2):118–121. DOI: 10.1136/jnnp.2007.139360. PMID: 18344382.
9. Maslova N.N., Andreeva E.A., Erokhina E.V. Leber syndrome. Clinical observation. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2013;12(5):126–132. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-5-126-132. (In Russ.)
10. Galiullin T.R., Rakhmatullin A.R., Galiullina I.V., Bakhtiyarova K.Z. Difficulties in the differential diagnosis of Leber's disease and multiple sclerosis (clinical observation). *Prakticheskaya meditsina*. 2018;16(9):155–160. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-9-155-160. (In Russ.)
11. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Leber's hereditary optic neuropathy is multi-organ not mono-organ. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:2187–2190. DOI: 10.2147/OPHTH.S120197. PMID: 27843288.
12. Rütger K. Hereditary optic neuropathies. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2018;235(6):747–763. DOI: 10.1055/a-0583-6290. PMID: 29490390.
13. Kurbatova O.V., Izmailova T.D., Surkov A.N. Mitochondrial dysfunction in children with hepatic forms of glycogen disease. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2014;(7–8):78–84. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1112. (In Russ.)

## Информация об авторах

*Котов Сергей Викторович* — д.м.н., зав. каф. неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-8706-7317](https://orcid.org/0000-0002-8706-7317)

*Сидорова Ольга Петровна* — д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-4113-5799](https://orcid.org/0000-0002-4113-5799)

*Бородатая Елена Васильевна* — к.б.н., методист отдела по работе с ординаторами и аспирантами факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-0096-9140](https://orcid.org/0000-0002-0096-9140)

*Василенко Ирина Анатольевна* — д.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-6374-9786](https://orcid.org/0000-0002-6374-9786)

*Бородин Александр Валерьевич* — врач-невролог отделения неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-8439-7783](https://orcid.org/0000-0002-8439-7783)

**Вклад авторов.** *Котов С.В.* — описание и анализ клинических наблюдений, предоставление иллюстративного материала; *Сидорова О.П.* — литературный обзор, описание клинических наблюдений и их анализ; *Бородатая Е.В.* — проведение исследования и анализ результатов исследования цитохимической активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови по Pearse; *Василенко И.А.* — анализ результатов исследования цитохимической активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови по Pearse; *Бородин А.В.* — описание клинических наблюдений.

## Information about the authors

*Sergey V. Kotov* — D. Sci. (Med.), Head, Department of neurology, Faculty of advanced training for doctors, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-8706-7317](https://orcid.org/0000-0002-8706-7317)

*Olga P. Sidorova* — D. Sci. (Med.), Professor, Department of neurology, Faculty of advanced training for doctors, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-4113-5799](https://orcid.org/0000-0002-4113-5799)

*Elena V. Borodataya* — Cand. Sci. (Biol.), methodologist, Department for work with residents and graduate students, Faculty of advanced training for doctors, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-0096-9140](https://orcid.org/0000-0002-0096-9140)

*Irina A. Vasilenko* — D. Sci. (Med.), Head, Research laboratory, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-6374-9786](https://orcid.org/0000-0002-6374-9786)

*Alexander V. Borodin* — neurologist, Department of neurology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0002-8439-7783](https://orcid.org/0000-0002-8439-7783)

**Author contribution.** *Kotov S.V.* — description and analysis of clinical observations, provision of illustrative material; *Sidorova O.P.* — literature review, description of clinical observations and their analysis; *Bearded E.V.* — conducting a study and analysis of the results of a study of the cytochemical activity of mitochondrial enzymes of peripheral blood lymphocytes according to Pearse; *Vasilenko I.A.* — analysis of the results of the study of the cytochemical activity of mitochondrial enzymes of peripheral blood lymphocytes according to Pearse; *Borodin A.V.* — description of clinical observations.



# Кортикобазальный синдром как фенотипическое проявление различных нейродегенеративных заболеваний: описание серии случаев

Ю.А. Шпилюкова, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

## Аннотация

Кортикобазальный синдром (КБС) представляет собой вариант атипичного паркинсонизма. В его основе могут лежать как кортикобазальная дегенерация, так и другие протеинопатии, верификация которых возможна только при исследовании специфических биомаркеров. Установление нозологической принадлежности заболевания при КБС необходимо для определения прогноза заболевания и может влиять на выбор патогенетического лечения в силу различий молекулярного патогенеза протеинопатий, вызывающих нейродегенеративные процессы. Представлены 4 клинических случая КБС — у пациентов с 4R-таупатией, болезнью Альцгеймера, лобно-височной деменцией и болезнью Крейтцфельда–Якоба. Приведены примеры использования доступных инструментальных, генетических и биохимических биомаркеров для проведения дифференциальной диагностики КБС.

**Ключевые слова:** кортикобазальный синдром, кортикобазальная дегенерация, болезнь Крейтцфельда–Якоба, болезнь Альцгеймера, 4R-таупатия

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-015-00533).

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

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».  
E-mail: jshpilyukova@gmail.com. Шпилюкова Ю.А.

**Для цитирования:** Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Кортикобазальный синдром как фенотипическое проявление различных нейродегенеративных заболеваний: описание серии случаев. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022; 16(1): 64–70.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.9>

Поступила 11.11.2021 / Принята в печать 20.12.2021 / Опубликовано 21.03.2022

## Corticobasal syndrome as a phenotype of various neurodegenerative disorders: a case series

Yuliya A. Shpilyukova, Ekaterina Yu. Fedotova, Sergey N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

## Abstract

Corticobasal syndrome (CBS) is a variant of atypical parkinsonism. The underlying cause may be corticobasal degeneration or other proteinopathies, which can be verified only after studying specific biomarkers. The disease aetiology in CBS needs to be established to determine the disease prognosis. It can also affect the choice of pathogenetic treatment due to the differences in the molecular pathogenesis of proteinopathies that cause neurodegenerative processes. Four clinical cases of CBS are presented: in patients with four-repeat tauopathy, Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and Creutzfeldt–Jakob disease. Examples are provided of the clinical, genetic and biochemical biomarkers available for differential diagnosis of CBS.

**Keywords:** corticobasal syndrome, corticobasal degeneration, Creutzfeldt–Jakob disease, Alzheimer's disease, four-repeat tauopathy

**Source of funding.** This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant no. 19-015-00533).

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

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: jshpilyukova@gmail.com. Shpilyukova Yu. A.

**For citation:** Shpilyukova Yu.A., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N. [Corticobasal syndrome as a phenotype of various neurodegenerative disorders: a case series]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2022; 16(1): 64–70.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.9>

Received 11.11.2021 / Accepted 20.12.2021 / Published 21.03.2022

## Введение

Кортикобазальный синдром (КБС) является одним из вариантов атипичного паркинсонизма и представляет собой комбинацию, как минимум, одного коркового симптома (апраксия, кортикальный сенсорный дефицит, феномен чужой конечности) и, минимум, одного экстрапирамидного симптома (акинезия, мышечная ригидность, дистония, миоклонус) [1]. Данный синдром был впервые описан как классическое клиническое проявление «кортикодентонигральной дегенерации с нейрональной ахромазией», названной впоследствии кортикобазальной дегенерацией (КБД) [2]. С морфологической точки зрения КБД характеризуется образованием депозитов фосфорилированного 4R-тау белка в нейронах и клетках глии, а позже и в астроцитах специфичных регионов ЦНС [3].

Долгое время считалось, что КБС является патогномичным проявлением КБД, однако в дальнейшем во многих исследованиях был показан более широкий спектр патологических процессов, лежащих в основе синдрома [4]. Клиническая картина КБС может регистрироваться при атипичных вариантах болезни Альцгеймера (БА) [5], различных фенотипах лобно-височной деменции (ЛВД), прогрессирующем надъядерном параличе (ПНП), прионных заболеваниях, синуклеинопатиях [4]. В основе этих заболеваний лежат различные патологии, которые при наличии нозомодифицирующей терапии будут требовать совершенно разных подходов к лечению. Так, например, в основе КБД и ПНП лежит 4R-таупатия, в основе лобно-височной деменции — 3R-таупатия, TDP-43-таупатия или FET-протеинопатия, а в основе БА — сочетанная патология бета-амилоида и тау-белка.

Дополнительные сложности клинической диагностики КБД связаны с большим фенотипическим разнообразием неврологических проявлений заболевания. В клинических критериях диагностики данного заболевания выделены 4 доминирующих фенотипа КБД:

- 1) КБС;
- 2) лобный поведенческо-пространственный синдром (напоминающий поведенческий вариант лобно-височной деменции);
- 3) первичная прогрессирующая афазия с нарушением беглости речи;
- 4) синдром ПНП (напоминающий синдром Ричардсона) (табл. 1) [1].

Данные критерии разработаны в 2013 г. на основании анализа серий морфологически подтвержденных клинических наблюдений КБД и обладают сравнительно невысокими чувствительностью и специфичностью [6]. Следует учитывать, что, согласно указанным критериям, установка диагноза КБД возможна только при отсутствии данных, указывающих на другие возможные заболевания, список которых приведен в табл. 2.

Отдельной проблемой является широкое перекрытие клинических фенотипов КБД и ПНП: в критериях КБД синдром ПНП описан в качестве одного из возможных клинических фенотипов заболевания, как и в критериях ПНП описан КБС в качестве одного из возможных фенотипов [7]. Несмотря на ряд молекулярных и патогенетических различий [8], оба заболевания представляют собой 4R-таупатии с большим количеством сходных характери-

стик, включая их клинические варианты [9]. В связи со значительными трудностями клинической дифференциальной диагностики предложен подход, предполагающий объединение КБД и ПНП в группу 4R-таупатий, для которых обсуждается разработка специальных диагностических критериев с целью исследования возможностей создаваемых таргетных препаратов [10].

Анализ русскоязычной литературы показал наличие небольшого количества статей на тему КБС — в основном, описание единичных клинических случаев [11] или обзоры литературы [12, 13]. Небольшая частота встречаемости КБС в клинической практике и недостаточная информированность врачей о различных аспектах заболевания создают значительные трудности диагностики данного клинического синдрома.

**Целью** настоящей работы является описание гетерогенности КБС и представление серии клинических случаев КБС, в основе которых лежат различные нозологические формы, а также анализ современных подходов к их дифференциальной диагностике.

## Материалы и методы

Работа выполнена на базе 5-го неврологического отделения (отделение нейродегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы) ФГБНУ «Научный центр неврологии». Проанализирована выборка 33 пациентов с клинически возможным и вероятным диагнозом КБС, установленным на основании действующих диагностических критериев [1]. В работе представлены описания 4 клинических случаев пациентов с клиническим диагнозом КБС, у которых с помощью анализа доступных биомаркеров и дополнительных деталей клинической картины были диагностированы возможная 4R-таупатия (КБД или ПНП), БА, ЛВД и болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ).

## Результаты

**КБС-4R-таупатия.** Мужчина, 70 лет. Дебют заболевания в 69 лет, когда появились неловкость в правой ноге и ощущение неустойчивости при ходьбе, пропульсии. Позже присоединилась неловкость в правой руке, нарушился почерк. Прием препаратов леводопы до 750 мг/сут в течение нескольких месяцев — без существенного эффекта. В неврологическом статусе при осмотре через год после дебюта заболевания выявлены глазодвигательные нарушения (нарушения инициации вертикальных саккад, ограничение саккад вверх и снижение их скорости вниз), гипомимия, дизартрофония, выраженное повышение мышечного тонуса в правой руке, брадикинезия при выполнении динамических проб ( $D > S$ ), поструральные нарушения, застывания при ходьбе, идеомоторная апраксия ( $D > S$ ). При тестировании по шкалам выявлены умеренные когнитивные нарушения: Адденбрукская шкала — 83/100 баллов, МОСА — 24/30 баллов. При МРТ головного мозга выявлена асимметричная гипотрофия теменной области (рис. 1, А). При люмбальной пункции выявлены нормальные уровни бета-амилоида 1–42 и тау в цереброспинальной жидкости. Нормальные уровни данных маркеров исключают патологию альцгеймеровского типа, а наличие у пациента специфичных глазодвигательных нарушений указывает на нарушение функции роstralного интерстициального ядра медиального продольного пучка, что является типичным симптомом ПНП

Таблица 1. Клинические фенотипы (синдромы), ассоциированные с патологией по типу КБД [1]  
Table 1. Clinical phenotypes (syndromes) associated with corticobasal degeneration [1]

Синдром Syndrome	Признаки Signs
Вероятный КБС Probable CBS	<p><b>Асимметричное</b> проявление <b>двух</b> из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ригидность или акинезия конечности;</li> <li>• дистония конечности;</li> <li>• миоклонус конечности</li> </ul> <p><b>Плюс два</b> из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• оробукальная апраксия или апраксия конечности;</li> <li>• кортикальный сенсорный дефицит;</li> <li>• феномен чужой конечности (более, чем простая левитация)</li> </ul> <p><b>Asymmetrical</b> appearance of <b>two</b> or more of the following signs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• limb rigidity or akinesia;</li> <li>• limb dystonia;</li> <li>• limb myoclonus</li> </ul> <p><b>Plus two</b> of the following symptoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• orobuccal apraxia or limb apraxia;</li> <li>• cortical sensory deficit;</li> <li>• alien hand syndrome (more than simple levitation)</li> </ul>
Возможный КБС Possible CBS	<p>Может быть <b>симметричным: один</b> из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ригидность или акинезия конечности;</li> <li>• дистония конечности;</li> <li>• миоклонус конечности</li> </ul> <p><b>Плюс один</b> из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• оробукальная апраксия или апраксия конечности;</li> <li>• кортикальный сенсорный дефицит;</li> <li>• феномен чужой конечности (более, чем простая левитация)</li> </ul> <p>May be <b>symmetrical: one</b> of the following symptoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• limb rigidity or akinesia;</li> <li>• limb dystonia;</li> <li>• limb myoclonus</li> </ul> <p><b>Plus one</b> of the following symptoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• orobuccal apraxia or limb apraxia;</li> <li>• cortical sensory deficit;</li> <li>• alien hand syndrome (more than simple levitation)</li> </ul>
Лобный поведенческо-пространственный синдром Frontal behavioural-spatial syndrome	<p><b>Два</b> из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нарушение регуляторных функций;</li> <li>• зрительно-пространственные нарушения;</li> <li>• изменения поведения или личности</li> </ul> <p><b>Two</b> of the following symptoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• impaired regulatory functions;</li> <li>• visuospatial impairments;</li> <li>• changes in behaviour or personality</li> </ul>
Первичная прогрессирующая афазия с нарушением беглости речи Non-fluent variant of primary progressive aphasia	<p><b>Затруднённая, аграмматичная речь плюс как минимум один</b> из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нарушение понимания грамматики/предложений с относительно сохранным пониманием отдельных слов;</li> <li>• нарушенная речевая продукция (апраксия речи)</li> </ul> <p><b>Laboured speech, agrammatism, plus at least one</b> of the following symptoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• impaired comprehension of grammar/sentences with relatively intact understanding of single words;</li> <li>• impaired speech (speech apraxia)</li> </ul>
Синдром ПНП Progressive supranuclear palsy syndrome	<p><b>Три</b> из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• аксиальная или симметричная ригидность конечностей или акинезия;</li> <li>• постуральная неустойчивость или падения;</li> <li>• недержание мочи;</li> <li>• поведенческие изменения;</li> <li>• надъядерный вертикальный паралич взора или снижение скорости вертикальных саккад</li> </ul> <p><b>Three</b> of the following symptoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• axial or symmetrical limb rigidity or akinesia;</li> <li>• postural instability or falls;</li> <li>• urinary incontinence;</li> <li>• behavioural changes;</li> <li>• supranuclear vertical gaze palsy or reduced vertical saccade speed</li> </ul>

Таблица 2. Критерии исключения КБД при наличии возможного или вероятного диагноза КБС [1]

Table 2. Exclusion criteria for CBD in a probable or possible diagnosis of CBS [1]

Критерий Criterion	Признаки Signs
Признаки болезни диффузных телец Леви Signs of Lewy body disease	Классический тремор покоя с частотой 4 Гц, хороший и устойчивый эффект на препараты леводопы, галлюцинации Classical resting tremor at a frequency of 4 Hz, good and consistent response to levodopa, hallucinations
Признаки мультисистемной атрофии Signs of multiple system atrophy	Выраженные вегетативные нарушения, мозжечковый синдром Pronounced autonomic disturbances, cerebellar syndrome
Признаки бокового амиотрофического склероза Signs of amyotrophic lateral sclerosis	Поражение верхнего и нижнего мотонейрона Upper and lower motor neuron disease
Семантический или логопенический вариант первичной прогрессирующей афазии Semantic or logopenic form of primary progressive aphasia	
Структурное фокальное повреждение Structural focal damage	
Мутации в гене гранулина ( <i>GRN</i> ), сниженный уровень програнулина плазмы; мутации в генах <i>TDP-43</i> , <i>FUS</i> Mutations in the granulin ( <i>GRN</i> ) gene; reduced level of plasma progranulin; mutations in the <i>TDP-43</i> or <i>FUS</i> genes	
Признаки БА Signs of AD	Сниженное значение соотношения уровня Аβ42 к уровню тау-белка; подтверждение наличия амилоидной патологии по данным позитронно-эмиссионной томографии с питтсбургской субстанцией или другим бета-амилоидным лигандом; генетические мутации, ассоциированные с БА (в генах <i>PSEN1</i> , <i>PSEN2</i> , <i>APP</i> ) Reduce ratio of Aβ42 to tau protein levels; presence of amyloid plaques confirmed on positron emission tomography using Pittsburgh compound B or another beta-amyloid ligand; genetic mutations associated with AD (in the <i>PSEN1</i> , <i>PSEN2</i> or <i>APP</i> genes)

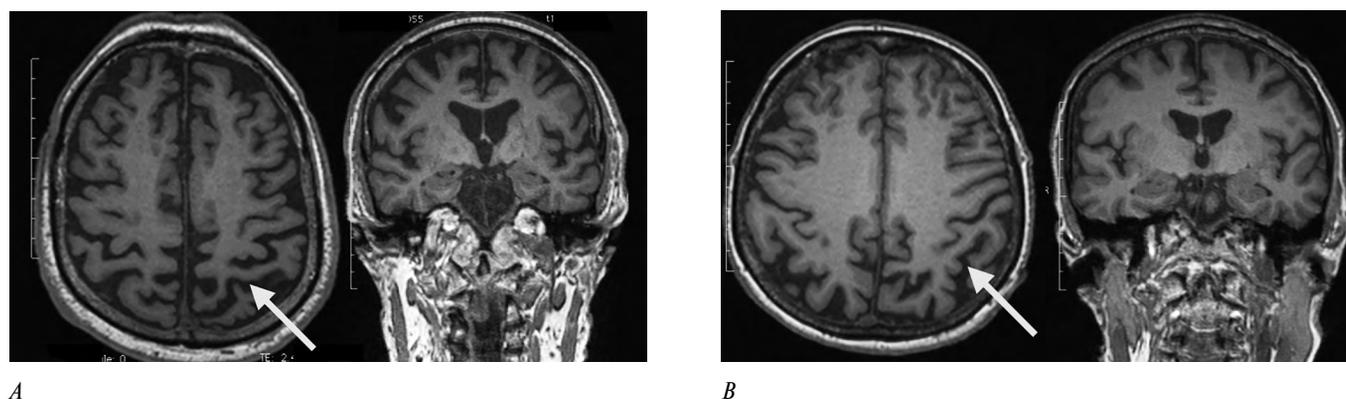


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентов с фенотипом КБС при нормальном соотношении биомаркеров (А) и изменённых биомаркерах (уровень бета-амилоида 1–42 и тау-белка в ЦСЖ — В). Стрелками указаны зоны гипотрофии в теменной области слева (контралатерально клиническим проявлениями) при сохраненной области гиппокампа в обоих случаях.

Fig. 1. Brain MRI of patients with the CBS phenotype, the normal ratio (A) and altered biomarkers ( $\beta$ -amyloid 1–42 and tau protein in the CSF — B). Arrows indicate areas of hypotrophy in the left temporal lobe (contralateral to the clinical symptoms), with preserved hippocampus in both cases.

[14]. Таким образом, фенотипы КБС и ПНП часто перекрываются, и в этом случае (как и во многих других аналогичных наблюдениях) клиническая картина не даёт возможности уверенно предположить лежащую в основе синдрома патологию — у данного пациента это может быть как КБД, так и ПНП. Поэтому молекулярный диагноз «4R-таупатии»

или «КБС-4R-таупатия» для таких случаев представляется наиболее удобным — особенно с учётом разрабатываемых сегодня таргетных «анти-тау»-препаратов [10].

**КБС-БА.** Женщина, 66 лет. Дебют заболевания в 64 года, когда изменилась чувствительность в правой стопе («как

будто приклеили бумагу к стопе»). Через полгода стала отмечать неловкость в правой стопе, появились общая замедленность, неустойчивость, дрожание правой руки и ноги. Через год после дебюта присоединились эпизодические падения. По месту жительства поставлен диагноз болезни Паркинсона. Терапия прамипексолом (3 мг/сут) и амантадином (300 мг/сут) в течение 1,5 лет — без существенного эффекта. При осмотре через 2 года после дебюта выявлена лёгкая мышечная ригидность ( $D > S$ ), умеренная брадикинезия без декремента амплитуды и скорости ( $D > S$ ), выраженная идеомоторная апраксия в правой стопе, синкинезии, постуральные нарушения. При оценке когнитивных функций с использованием Адденбрукской шкалы патологии не выявлено (98 баллов), однако при более детальном осмотре нейропсихологом установлены колебания внимания, эмоционально-личностные изменения, снижение слухоречевой памяти в условиях интерференции, изменения в пространственной сфере. Проводилась терапия препаратами леводопы (600 мг/сут) в течение месяца — без эффекта.

При МРТ головного мозга (через 2 года от дебюта) визуализируется гипотрофия левой теменной доли; при этом гипотрофия в области гиппокампов отсутствует (рис. 1, В). При люмбальной пункции выявлен сниженный уровень бета-амилоида 1-42 и повышенный уровень фосфорилированного тау-белка в цереброспинальной жидкости, что, согласно международным исследовательским критериям БА, подтверждает наличие патологии альцгеймеровского типа.

**КБС-ЛВД.** Женщина, 56 лет. Дебют заболевания в 54 года с постепенного нарастания когнитивных и речевых нарушений, аффективных расстройств, личностных изменений (апатия, инертность, снижение социального интереса). Через полгода появились дрожание в левой руке, изменения аппетита, апраксия в левой руке. Через год после дебюта присоединилась замедленность движений (асимметричная брадикинезия, ригидность,  $S > D$ ). При осмотре в 56 лет в неврологическом статусе, помимо асимметричного акинетико-ригидного синдрома и апраксии, выявлена дистоническая установка в левой руке. Семейный анамнез не отягощён. При МРТ головного мозга визуализируется асимметричная атрофия лобно-височно-теменных долей, больше справа (рис. 2). При ДНК-диагностике выявлена гетерозиготная мутация в гене *GRN*. На основании клинической картины и результатов ДНК-диагностики установлен диагноз поведенческого варианта ЛВД. Однако, учитывая наличие ассиметричной ригидности, дистонии и апраксии, её двигательные нарушения могли бы быть классифицированы и как проявления КБС, что хорошо иллюстрирует определённую условность клинических границ между этими фенотипами.

**КБС-БКЯ.** Женщина, 58 лет. В возрасте 57 лет появились легкие нарушения речи, аффективные расстройства, нарушения ночного сна. При осмотре через 10 мес после начала болезни в неврологическом статусе обращали на себя внимание лёгкий постуральный тремор рук ( $D > S$ ), апраксия в руках (трудности при копировании жестов,  $D > S$ ), когнитивные нарушения (MoCA — 18/30 баллов, Адденбрукская шкала ACE-R — 75/100 баллов). При осмотре через 11 мес после дебюта отмечено значительное нарастание когнитивных нарушений с выраженным нарушением понимания инструкций и появлением заторможенности мышления, нарастание выраженности апраксии в руках

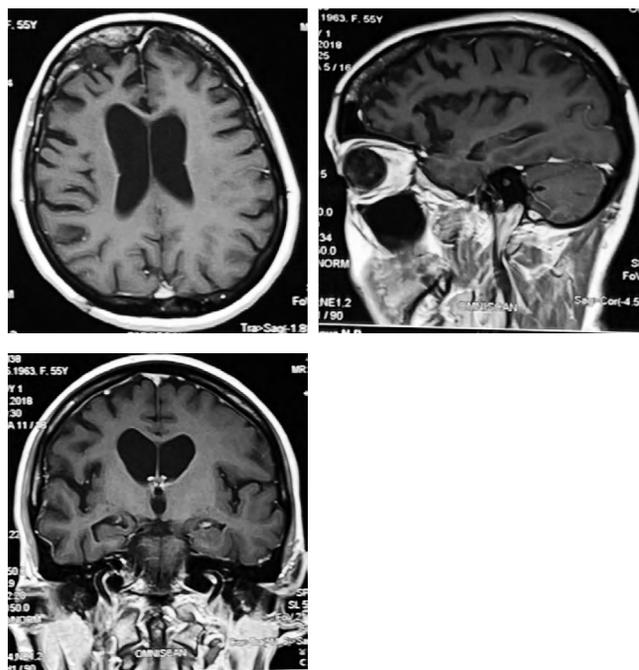


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки с фенотипом КБС в рамках поведенческого варианта ЛВД с выявленной мутацией в гене *GRN*

Fig. 2. Brain MRI of patient with CBS phenotype as part of behavioral variant of frontotemporal dementia with a mutation in the *GRN* gene

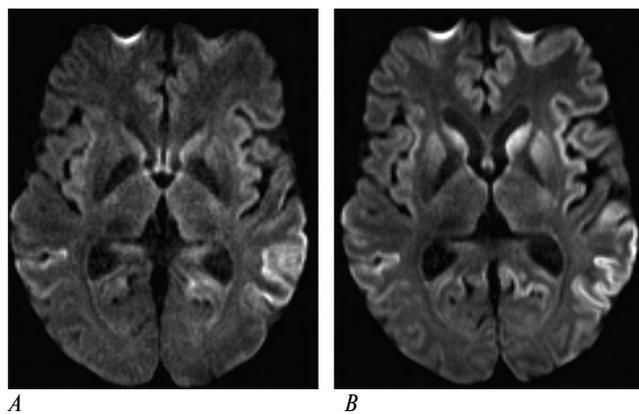


Рис. 3. МРТ головного мозга (режим ДВИ) пациентки с БКЯ при наличии КБС через 10 (А) и 12 мес (В) после дебюта заболевания.

Fig. 3. Brain MRI (DWI mode) of patient with CJD, presenting with CBS, 10 (A) and 12 (B) months after disease onset.

( $D > S$ ), появление мозжечковых нарушений (динамическая и статико-локомоторная атаксия). При осмотре через 12 мес после дебюта появились глазодвигательные нарушения (ограничение взора вниз), левитация правой руки, синдром чужой руки справа, дистония обеих рук и миоклонии ( $D > S$ ), галлюцинации; усилилась выраженность когнитивных и речевых нарушений (мутизм).

На МРТ головного мозга (рис. 3) визуализируется повышение интенсивности сигнала в режиме ДВИ в сером веществе коры головного мозга в проекции центральных извилин, височных долей, а также в головках хвостатых ядер. Учитывая комбинацию корковых (апраксия, феномен чу-

жой конечности) и подкорковых нарушений (дистония, миоклонии), согласно критериям M.J. Armstrong и соавт. [1], можно диагностировать у данной пациентки КБС. Однако, учитывая скорость прогрессирования заболевания, типичную клиническую картину (быстро прогрессирующая деменция, мозжечковый синдром, экстрапирамидные нарушения, акинетический мутизм, галлюцинации), а также типичные изменения на МРТ в режиме ДВИ и ЭЭГ (периодические трехфазные острые волны), пациентке был установлен диагноз вероятной спорадической БКЯ [15] (ДНК-диагностика на наличие мутации в гене *PRNP* дала отрицательный результат).

## Обсуждение

Долгое время нейродегенеративные заболевания рассматривались с позиций анализа типичных для них клинических фенотипов. Согласно этому подходу клинические случаи с амнестической деменцией считались синонимом БА, лобно-поведенческий синдром — синонимом ЛВД, а КБС — синонимом КБД. Однако за последние 20 лет, благодаря активному исследованию биомаркеров, клинико-патологическим и генетическим исследованиям, данная область неврологии претерпела значительные изменения, в результате чего стала более очевидна выраженная фенотипическая гетерогенность КБД и разнообразие патологий, сопутствующих клиническому диагнозу КБС (рис. 4). Нейродегенеративные заболевания — церебральные протеинопатии — рассматриваются сегодня в первую очередь с позиций патоморфологии.

В данной работе на примере синдрома КБС мы продемонстрировали его значительную гетерогенность. В последних двух представленных случаях верификации патологического процесса способствовало наличие в клинической картине специфических симптомов в виде поведенческих расстройств при ЛВД (и результат последующей ДНК-диагностики) или стремительное развитие когнитивных и психиатрических симптомов при БКЯ. Однако чаще всего КБС является клинической манифестацией КБД или БА, при этом их дифференцирование на основании только клинической картины, как правило, невозможно [5].

На основании анализа серии случаев предпринимались попытки выделить более характерные для КБС-БА клинические характеристики [5]. Так, например, описано, что в случаях КБС-БА чаще встречаются миоклонии, апраксия одевания, снижение памяти, более низкий балл по шкале MMSE, кортикальный сенсорный дефицит, зрительно-пространственные трудности, неглект-синдром, отсутствие выраженной ригидности в конечностях [5]. При этом наблюдается более длительное течение заболевания по сравнению с КБД [5]. Характерно, что при анализе структурной МРТ наших пациентов с диагнозами КБС-БА и КБС-4R-таупатия (рис. 1) не выявлено специфики — у обоих определяется лишь асимметричная атрофия теменной

## Список источников

1. Armstrong M.J., Litvan I., Lang A.E. et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013;80(5):496–503. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1. PMID: 23359374.
2. Gibb W.R.G., Luthert P.J., Marsden C.D. Corticobasal degeneration. *Brain*. 1989;112(5):1171–1192. DOI: 10.1093/brain/112.5.1171. PMID: 2478251.

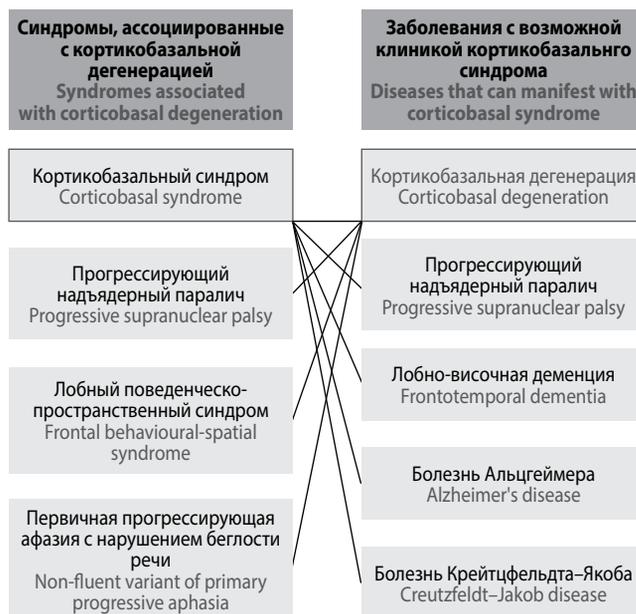


Рис. 4. Фенотипическая гетерогенность синдромов, ассоциированных с кортикобазальной дегенерацией, и заболеваний, которые могут манифестировать фенотипом КБС.

Fig. 4. Phenotypic heterogeneity of syndromes associated with corticobasal degeneration, and the diseases that can manifest with the CBS phenotype.

области (у пациента с КБС-4R-таупатией атрофический процесс более распространённый, с вовлечением лобной области), при этом гиппокамп в обоих случаях сохранен. Это соответствует данным литературы: в случаях КБС-БА обычно описывается латерализованная височно-теменная атрофия, а для КБД характерно вовлечение задних отделов лобных долей [5]. Однако достоверно развести два этих состояния можно только на основании анализов биомаркеров — уровня бета-амилоида 1–42 и фосфорилированного тау-белка в цереброспинальной жидкости, при этом данный анализ не способен выявлять сочетанные формы патологии [5].

## Заключение

КБС представляет собой гетерогенный клинический синдром, в основе которого может лежать большое количество патологических процессов. Определение вероятных морфологических изменений на основании изолированной клинической картины, как правило, невозможно ввиду широкого фенотипического перекрытия КБС с другими заболеваниями, такими как ПНП, БА, ЛВД, прионные заболевания и др. С целью уточнения патологического процесса требуется анализ биомаркеров заболевания, таких как данные нейровизуализации, ДНК-варианты генов риска, содержание бета-амилоида 1–42 и тау-белка в ликворе и др.).

## References

1. Armstrong M.J., Litvan I., Lang A.E. et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013;80(5):496–503. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1. PMID: 23359374.
2. Gibb W.R.G., Luthert P.J., Marsden C.D. Corticobasal degeneration. *Brain*. 1989;112(5):1171–1192. DOI: 10.1093/brain/112.5.1171. PMID: 2478251.

3. Dickson D.W., Bergeron C., Chin S.S. et al. Office of rare diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61(11):935–946. DOI: 10.1093/jnen/61.11.935. PMID: 12430710.
4. Ling H., O'Sullivan S.S., Holton J.L. et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain.* 2010;133(7):2045–2057. DOI: 10.1093/brain/awq123. PMID: 20584946.
5. Hassan A., Whitwell J.L., Josephs K.A. The corticobasal syndrome-Alzheimer's disease conundrum. *Exp Rev Neurother.* 2011;11(11): 1569–78. DOI: 10.1586/ern.11.153. PMID: 22014136.
6. Boyd C., Tierney M., Wassermann E. et al. Sensitivity and specificity of new criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2015;84(14 Supplement):P5.010. URL: [https://n.neurology.org/content/84/14\\_supplement/p5.010](https://n.neurology.org/content/84/14_supplement/p5.010)
7. Höglinger G.U., Respondek G., Stamelou M. et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017;32(6):853–864. DOI: 10.1002/mds.26987. PMID: 28467028.
8. Ling H., Macerollo A. Is it useful to classify PSP and CBD as different disorders? Yes. *Mov Disord Clin Pract.* 2018;5(2):145–148. DOI: 10.1002/mdc3.12581. PMID: 30363457.
9. Höglinger G.U. Is it useful to classify progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration as different Disorders? No. *Mov Disord Clin Pract.* 2018;5(2):141–144. DOI: 10.1002/mdc3.12582. PMID: 30363409.
10. Respondek G., Grimm M.J., Piot I. et al. Validation of the movement disorder society criteria for the diagnosis of 4-repeat tauopathies. *Mov Disord.* 2020;35(1):171–176. DOI: 10.1002/mds.27872. PMID: 31571273.
11. Федотова Е.Ю., Чечеткин А.О., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Случай прогрессирующего надъядерного паралича с кортикобазальным синдромом. *Нервные болезни.* 2009;(2):38–43.
12. Васенина ЕЕ, Левин ОС. Современные подходы к клинической диагностике и лечению мультисистемных дегенераций, связанных с накоплением тау-протеина. *Журнал неврологии и психиатрии имени СС Корсакова.* 2020;120(2):22–30. DOI: 10.17116/jnevro202012010222. PMID: 33205927.
13. Доронина О.Б., Афанас Л.И., Доронина К.С. Гетерогенность клинических проявлений и биомаркеры атипичного паркинсонизма. *Нервные болезни.* 2017;(2):35–39.
14. Белякова-Бодина А.И., Бриль Е.В., Зимнякова О.С. и др. Videonystagмография в диагностике глазодвигательных нарушений. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017;11(4):52–64.
15. Zerr I., Kallenberg K., Summers D.M. et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Brain.* 2009;132(10):2659–2668. DOI: 10.1093/brain/awp191. PMID: 19773352.
3. Dickson D.W., Bergeron C., Chin S.S. et al. Office of rare diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61(11):935–946. DOI: 10.1093/jnen/61.11.935. PMID: 12430710.
4. Ling H., O'Sullivan S.S., Holton J.L. et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain.* 2010;133(7):2045–2057. DOI: 10.1093/brain/awq123. PMID: 20584946.
5. Hassan A., Whitwell J.L., Josephs K.A. The corticobasal syndrome-Alzheimer's disease conundrum. *Exp Rev Neurother.* 2011;11(11): 1569–78. DOI: 10.1586/ern.11.153. PMID: 22014136.
6. Boyd C., Tierney M., Wassermann E. et al. Sensitivity and specificity of new criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2015;84(14 Supplement):P5.010. URL: [https://n.neurology.org/content/84/14\\_supplement/p5.010](https://n.neurology.org/content/84/14_supplement/p5.010)
7. Höglinger G.U., Respondek G., Stamelou M. et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017;32(6):853–864. DOI: 10.1002/mds.26987. PMID: 28467028.
8. Ling H., Macerollo A. Is it useful to classify PSP and CBD as different disorders? Yes. *Mov Disord Clin Pract.* 2018;5(2):145–148. DOI: 10.1002/mdc3.12581. PMID: 30363457.
9. Höglinger G.U. Is it useful to classify progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration as different Disorders? No. *Mov Disord Clin Pract.* 2018;5(2):141–144. DOI: 10.1002/mdc3.12582. PMID: 30363409.
10. Respondek G., Grimm M.J., Piot I. et al. Validation of the movement disorder society criteria for the diagnosis of 4-repeat tauopathies. *Mov Disord.* 2020;35(1):171–176. DOI: 10.1002/mds.27872. PMID: 31571273.
11. Fedotova E.Yu., Chechetkin A.O., Ivanova-Smolenskaia I.A., Illarioshkin S.N. [A case of progressive supranuclear palsy with corticobasal syndrome]. *Nervnyye bolezni.* 2009;(2):38–43. (In Russ.)
12. Vasenina E.E., Levin O.S. [Contemporary approaches to clinical diagnosis and treatment of tau-protein accumulation related multisystem degenerations]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2020;120(2):22–30. DOI: 10.17116/jnevro202012010222. PMID: 33205927 (In Russ.)
13. Doronina O.B., Aftanas L.I., Doronina K.S. [Heterogeneity of clinical signs and symptoms, and biomarkers of atypical parkinsonism]. *Nervnyye bolezni.* 2017;2:35–39. (In Russ.)
14. Belyakova-Bodina A.I., Bril' E.V., Zimnyakova O.S. et al. [Videonystagmography in the diagnosis of oculomotor disorders]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2017;11(4):52–64. DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.6. (In Russ.)
15. Zerr I., Kallenberg K., Summers D.M. et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Brain.* 2009;132(10):2659–2668. DOI: 10.1093/brain/awp191. PMID: 19773352.

## Информация об авторах

Шпилюкова Юлия Александровна — к.м.н., м.н.с., врач-невролог, 5-е неврологическое отделение ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, [orcid.org/0000-0001-7214-583X](https://orcid.org/0000-0001-7214-583X)

Федотова Екатерина Юрьевна — д.м.н., рук. 5-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, [orcid.org/0000-0001-8070-7644](https://orcid.org/0000-0001-8070-7644)

Иллариошкин Сергей Николаевич — д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, [orcid.org/0000-0002-2704-6282](https://orcid.org/0000-0002-2704-6282)

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

Yuliya A. Shpilyukova — Cand. Sci. (Med.), junior researcher, neurologist, 5<sup>th</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, [orcid.org/0000-0001-7214-583X](https://orcid.org/0000-0001-7214-583X)

Ekaterina Yu. Fedotova — D. Sci. (Med.), Head of the 5<sup>th</sup> Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Sergey N. Illarioshkin — D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director, Head, Department for brain research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.



# К 100-летию юбилею кафедры неврологии в Перми

Ю.В. Каракулова, Т.В. Байдина, Н.В. Селянина, В.В. Шестаков

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

## Аннотация

В октябре 2021 г. исполнилось 100 лет со дня основания кафедры неврологии и медицинской генетики Пермского государственного медицинского университета. В статье представлены историческая справка, основные клинические и научные достижения, а также перспективы развития кафедры.

**Ключевые слова:** кафедра неврологии и медицинской генетики, 100-летний юбилей, история, достижения

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

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

**Адрес для корреспонденции:** 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера». E-mail: julia.karakulova@mail.ru. Каракулова Ю.В.

**Для цитирования:** Каракулова Ю.В., Байдина Т.В., Селянина Н.В., Шестаков В.В. К 100-летию юбилею кафедры неврологии в Перми. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022; 16(1): 71–75.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.10>

Поступила 11.01.2022 / Принята в печать 29.01.2022 / Опубликовано 21.03.2022

## For the 100<sup>th</sup> anniversary of the Department of neurology in Perm

Yulia V. Karakulova, Tatyana V. Baidina, Natalia V. Selyanina, Vladimir V. Shestakov

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

## Abstract

October 2021 marks the 100<sup>th</sup> anniversary of the founding of the Department of neurology and medical genetics at the Perm State Medical University. The article presents a historical perspective, the main clinical and research achievements, and development prospects for the department.

**Keywords:** Department of Neurology and Medical Genetics, 100<sup>th</sup> anniversary, history, achievements

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

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

**For correspondence:** 614990, Russia, Perm, Petropavlovskaya str., 26. E.A. Vagner Perm State Medical University. E-mail: julia.karakulova@mail.ru. Karakulova Yu.V.

**For citation:** Karakulova Yu.V., Baidina T.V., Selyanina N.V., Shestakov V.V. [For the 100<sup>th</sup> anniversary of the Department of neurology in Perm]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2022; 16(1): 71–75.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.1.10>

Received 11.01.2022 / Accepted 29.01.2022 / Published 21.03.2022

Кафедра неврологии и медицинской генетики является старейшей кафедрой неврологии на Урале и одной из первых кафедр Пермского государственного университета. Она была организована в непростой политической обстановке в далёком 1921 г. Первоначально кафедра называлась кафедрой нервных болезней медицинского факультета и базировалась в одном из корпусов губернской больницы. За 100 лет кафедра прошла большой путь, насыщенный яркими событиями, приобрела заслуженный авторитет у практикующих неврологов Пермского края, а научные и клинические достиже-

ния её сотрудников хорошо известны далеко за пределами Уральского региона. Без сомнений, этим достижениям кафедры обязана всему профессорско-преподавательскому составу и, конечно, заведующим в разные годы её истории.

Основателем кафедры, клиники нервных болезней и её бессменным руководителем на протяжении 32 лет был выдающийся ученый-невропатолог, коренной пермяк, воспитанник Казанской неврологической школы, доктор медицинских наук, профессор Всеволод Прокопьевич Первухин (рис. 1).



Рис. 1. Всеволод Прокопьевич Первушин (1869–1954).

Fig. 1. Vsevolod Prokop'evich Pervushin (1869–1954).

Университетская клиника нервных болезней базировалась в двадцатикоечном неврологическом отделении в старом корпусе Александровской губернской больницы, основанной в 1833 г. (ныне Пермская краевая клиническая больница). С первых лет существования кафедры организуется амбулаторный приём пациентов сотрудниками (рис. 2), с целью постоянного обучения врачей проводятся регулярные городские конференции, при клинике формируются физиотерапевтические кабинеты и водолечебница, организована нейростологическая лаборатория, начинает функционировать студенческий кружок, проводятся научно-исследовательские работы. Благодаря настойчивости и энергии Всеволода Прокопьевича в 1937 г. было закончено строительство нервно-терапевтического корпуса (в его стенах по сегодняшний день находятся современная кафедра и лекционный зал), а коечный фонд клиники увеличился с 30 до 90 мест.

Всеволод Прокопьевич полагал, что для преподавателя-клинициста главное — это занятие врачебной практикой, а «научная работа должна идти от нужд клинической практики». Особое место в научной работе В.П. Первушина и его сотрудников занимал клещевой энцефалит. Детально была описана клиника острого периода клещевого энцефалита на Урале, прогрессивные формы клещевого энцефалита, впервые была представлена в литературе клещевая мигрирующая эритема, показана терапевтическая эффективность козьей противэнцефалитной сыворотки. Профессор В.П. Первушин создал в Перми первую на Урале научную неврологическую школу: кандидатами наук стали его сотрудники А.А. Печеркин, С.П. Швецов, А.Ф. Сарапулова, Т.Ф. Реннэ, А.П. Иерусалимский, Г.П. Серебряникова, а четыре ученика — В.Р. Овечкин, А.А. Печеркин, Д.Т. Куимов и Ю.В. Первушин — получили звание профессора и в дальнейшем возглавили кафедры нервных болезней в Чите, Перми (стоматологический институт), Новосибирске и Астрахани. В дань уважения В.П. Первушину Учёный совет Пермского медицинского университета в 2008 г. принял решение о присвоении кафедре неврологии лечебного факультета имени её основателя.

После В.П. Первушина недолгое время кафедрой заведовал Сухрай Гейдарович Ахундов, а затем профессор Эммануил Моисеевич Визен, деятельность которого была посвящена изучению нейроинфекций, в частности клещевого энцефалита, а также сирингомиелии, головным болям. С 1966 по 1973 г. руководство кафедры принял профессор



Рис. 2. Сотрудники кафедры неврологии и медицинской генетики в 1925 г.

Сидят на ковре слева направо: Нина Лебедева, медсестра (студентка 4-го курса медицинского факультета), Надя Самович, писмоводитель и кабинетная служительница (студентка 1-го курса медицинского факультета), Шура Конохова, медсестра. Второй ряд слева направо: врач Е.А. Балакшина, преподаватель В.Р. Овечкин (студент 5-го курса медицинского факультета, в дальнейшем профессор, невропатолог в Свердловске), ассистент клиники и заведующая отделением А.Ф. Балдина, профессор В.П. Первушин, врач-ординатор М.П. Алексева, ассистент клиники А.А. Печеркин (в дальнейшем профессор). Третий ряд: старшая медсестра клиники А.Ф. Парфенова, медсестра А.Титова (студентка 4-го курса медицинского факультета), массажистка А.И. (фамилия не известна), медсестра А.Ф. Горохова, ординатор клиники Д.Т. Куимов (в дальнейшем профессор в Новосибирске).

Fig. 2. Members of the Department of Neurology and Medical Genetics in 1925.

Sitting on the rug, from left to right: Nina Lebedeva, nurse (fourth year student at the Faculty of Medicine), Nadya Samovich, desk clerk and office maid (first year student at the Faculty of Medicine), Shura Konyukhova, nurse. Second row, from left to right: Dr. E.A. Balakshina, laboratory assistant V.R. Ovechkin (fifth year student at the Faculty of Medicine, later a professor and neuropathologist in Sverdlovsk), clinic assistant and Head of Department A.F. Baldina, Professor V.P. Pervushin, Dr. M.P. Alekseva (resident), clinical assistant A.A. Pecherkin (later a professor). Third row: senior clinic nurse A.F. Parfenova, nurse A. Titova (fourth year student at the Faculty of Medicine), massage therapist A.I. (surname unknown), nurse A.F. Gorokhova, Dr. D.T. Kuimov (resident, later a professor in Novosibirsk).

Алексей Никитович Шаповал, выпускник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Алексей Никитович, проходя службу на Дальнем Востоке, принимал активное участие в экспедициях по изучению клещевого энцефалита. Ему, наряду с А.Г. Пановым, принадлежит заслуга первого описания клинической картины, ареала болезни, предположения о вирусной природе заболевания. Им впервые на основании клинических наблюдений было опубликовано предположение о возможности передачи трансмиссивным путём других возбудителей. Позднее эта гипотеза была подтверждена открытием лайм-боррелиоза. Не удивительно, что в Перми он продолжил развивать основное научное направление кафедры, работая совместно с Пермским институтом вакцин и сывороток.

С 1973 г. на протяжении 40 лет кафедру неврологии возглавлял профессор Александр Алексеевич Шутов. Сотрудники кафедры во главе с Александром Алексеевичем свято чтят традиции, заложенные Всеволодом Прокопьевичем во все аспекты преподавательской деятельности. А.А. Шутов



**Рис. 3. Коллектив кафедры неврологии лечебного факультета, 2011 г.** Первый ряд слева направо: доцент А.В. Зотов, профессор Ю.В. Каракулова, профессор А.А. Шутов, доцент Л.В. Пустоханова, старший лаборант, к.м.н. К.Ф. Иzzати-заде. Второй ряд слева направо: аспирант Т.Л. Торган, аспирант Ю.В. Акинцева, аспирант Е.А. Батуева, доцент Н.В. Селянина, аспирант М.А. Данилова, ассистент, к.м.н. Н.Д. Демчук, старший лаборант, к.м.н. Т.Н. Трушниковая, профессор Т.В. Байдина, аспирант Е.М. Морозова.

**Fig. 3. Members of the Department of Neurology at the Faculty of general medicine, 2011**

First row, left to right: Associate Professor A.V. Zotov, Professor Yu.V. Karakulova, Professor A.A. Shutov, Associate Professor L.V. Pustokhanova, Senior Laboratory Assistant and Candidate of Sciences in Medicine K.F. Izzati-zade.

Second row, left to right: PhD student T.L. Torgan, PhD student Yu.V. Akintseva, PhD student E.A. Batueva, Associate Professor N.V. Selyanina, PhD student M.A. Danilova, Candidate of Sciences in Medicine and assistant N.D. Demchuk, Senior Laboratory Assistant and Candidate of Sciences in Medicine T.N. Trushnikova, Professor T.V. Baydina, PhD student E.M. Morozova.

поддерживал совместную работу с врачами неврологического отделения, объединяя коллектив понятием «клиника», традиционны были еженедельные обходы, клинические разборы, городские клинические конференции, пленарные заседания общества невропатологов и психиатров. Кафедра стала одной из преемниц А.М. Вейна по изучению проблемы вегетативных нарушений. В 1976 г. в Перми состоялась республиканская конференция «Патология вегетативной нервной системы», собравшая представительную аудиторию ведущих неврологов и интернистов страны. Александр Алексеевич положил основание для развития отдельного направления — изучения серотониновой системы при неврологических заболеваниях. За данный период значительно расширился круг научных интересов кафедры, охватив сосудистую, вегетативную патологию нервной системы, болевые синдромы, появились пилотные иммунологические исследования при некоторых неврологических заболеваниях, выполняемые не только неврологами, но и соискателями смежных специальностей.

При этом приоритет деятельности кафедры остаётся за учебным процессом. Помимо лекций, читаемых на высоком профессиональном уровне, методично проводимых семинарских занятий, очень важным пунктом в учебно-воспитательной деятельности является студенческий научный кружок — «кузница» начинающих неврологов и молодых учёных-аспирантов. Все сотрудники нашей кафедры (рис. 3) без исключения в студенческие годы были активными кружковцами-исследователями. Студенческий научный кружок — это наша гордость. Представляемые студентами исследовательские работы достойно занимали призовые



**Рис. 4. Юрий Иванович Кравцов. Обход пациентов.**

**Fig. 4. Yuri Ivanovich Kravtsov. Ward round.**

места на региональных и всероссийских конкурсах, производя впечатление на жюри глубиной изучения материала и владением современными методами исследования. Наши воспитанники не приезжали без призов (в том числе высшего качества), завоёванных на неврологических олимпиадах всероссийского уровня. Под руководством А.А. Шутова подготовлены доктора медицинских наук (В.В. Шестаков, Е.Ю. Кравцова, М.В. Нестерова, М.А. Шерман, Т.В. Байдина, Ю.В. Каракулова) и 75 кандидатов медицинских наук.

От образовавшейся в 1921 г. кафедры неврологии в дальнейшем образовались дочерние подразделения: кафедра неврологии педиатрического факультета (1980 г.), которую возглавил профессор Ю.И. Кравцов, и кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей (1990 г.) под руководством профессора В.В. Шестакова.

Профессор Юрий Иванович Кравцов (рис. 4) стал основоположником Пермской научной школы детских неврологов. Он сформировал в клинике творческий коллектив, решающий актуальные вопросы диагностики и лечения детей с различной неврологической патологией: эпилепсией, клещевым энцефалитом, перинатальным повреждением мозга, черепно-мозговой травмой, вегетативной дистонией, с проблемами школьной дезадаптации. При научном руководстве профессора Ю.И. Кравцова защищено 10 докторских диссертаций (О.А. Мудрова, В.Т. Миридонов, А.Х. Мамунц, А.Н. Богданов, В.А. Бронников, Т.П. Калашникова, А.Г. Малов, Л.В. Шарова, К.В. Шевченко, О.А. Кичерова) и 27 кандидатских диссертаций. В научно-исследовательскую деятельность вовлекаются практические врачи. В клинике работает коллектив опытных врачей под руководством заведующего неврологическим отделением детской больницы к.м.н. М.И. Вшивкова. За годы работы кафедры подготовлено более 100 детских неврологов. География работы выпускников кафедры широка, они и по сей день трудятся в лечебных учреждениях Пермского края, различных регионов России и за рубежом. Юрий Иванович Кравцов руководил объединённой кафедрой неврологии имени В.П. Первушина в 2013–2016 гг.

Владимир Васильевич Шестаков, заслуженный врач РФ, организовал систему дополнительного профессионального образования врачей-неврологов в Пермском крае. Со дня основания кафедры разрабатывались и успешно внед-

рялись программы циклов повышения квалификации по специальностям «Неврология», «Рефлексотерапия», «Реабилитология». Ежегодно обучение проходят 250–270 курсантов не только из Пермского края, но и из других областей России — от Камчатки до Карелии. Востребованными оказались и выездные циклы повышения квалификации, особенно в северных регионах страны.

Безусловно, трудным и ответственным моментом для кафедры стала весна 2020 г., потребовавшая экстренной перестройки традиционных форм преподавания. Оперативно были разработаны и внедрены дистанционные формы обучения, позволившие в полном объёме продолжить дополнительное профессиональное образование. Введение системы непрерывного медицинского образования поставило перед профессорско-преподавательским составом новые задачи, которые были успешно решены. В настоящее время непрерывное медицинское образование неврологов реализуется на очных и гибридных очно-дистанционных циклах различной тематики и продолжительности. Научные исследования сотрудников посвящены проблемам цереброваскулярных заболеваний, черепно-мозговой травмы, эпилепсии, когнитивным нарушениям, головным болям. Результаты этих исследований позволили сформировать научные концепции о роли сосудистых и дезадаптационных механизмов в формировании хронической ишемии мозга, о значении макро- и микроструктурных изменений головного мозга в развитии постинсультных когнитивных нарушений. Установлено решающее участие гормонального дисбаланса и нарушений взаимодействия ноцицептивных механизмов в патогенезе мигрени. Установлена роль рассогласованности церебральных интегративных систем в формировании травматической болезни головного мозга и неблагоприятном течении эпилепсии.

В 2019 г. произошло слияние кафедры неврологии имени В.П. Первушина и кафедры неврологии ФДПО с курсом нейрореабилитологии (рис. 5), и к юбилею кафедры пришли в объединённом составе, единым коллективом под руководством заведующей кафедрой профессора Юлии Владимировны Каракуловой. Ежедневное общение в процессе работы с врачами-неврологами, дающее возможность узнать и понять текущие проблемы практического здравоохранения, преподавательская деятельность, требующая быть в курсе последних научных достижений и организационных изменений в здравоохранении, сделали профессоров кафедры востребованными экспертами в области неврологии в Пермском крае.

Сотрудники кафедры ведут и значительную общественную работу, являясь членами правления и руководителями регионального отделения Всероссийского общества неврологов. Заведующие профильными отделениями клинических баз (доцент А.В. Желнин, профессор А.А. Кулеш) являются сотрудниками кафедры, что позволяет внедрять в работу клиники самые современные высокотехнологичные методы диагностики и лечения.

За вековой период из стен кафедры вышли 25 докторских и 150 кандидатских диссертаций. В течение последних лет научные исследования сотрудников посвящены углублению представлений о патогенезе многих неврологических заболеваний: от клинических особенностей до молекулярных, иммунологических и биохимических исследований. Наши сотрудники известны своими работа-



**Рис. 5. Коллектив кафедры неврологии в 2020 г.**

Первый ряд слева направо: профессор В.В. Шестаков, доцент М.А. Данилова, профессор Н.В. Селянина, заведующая кафедрой профессор Ю.В. Каракулова, доцент Л.В. Пустоханова, профессор Т.В. Байдина, д.м.н. А.Г. Малов.

Второй ряд слева направо: ассистент Т.Н. Трушников, профессор А.А. Кулеш, ассистент И.Ю. Данченко, ассистент Н.А. Савельева, профессор Т.П. Калашникова, профессор Н.Л. Старикова, ассистент Арбузова Е.Е., старший лаборант, к.м.н. К.Ф. Иззати-заде.

Третий ряд слева направо: профессор Ю.И. Кравцов, ассистент А.С. Куракина.

**Fig. 5. Members of the Department of Neurology in 2020**

First row, left to right: Professor V.V. Shestakov, Associate Professor M.A. Danilova, Professor N.V. Selyanina, Head of Department, Professor Yu.V. Karakulova, Associate Professor L.V. Pustokhanova, Professor T.V. Baydina, Doctor of Medical Sciences A.G. Malov.

Second row, left to right: assistant T.N. Trushnikova, Professor A.A. Kulesh, assistant I.Yu. Danchenko, assistant N.A. Savelyeva, Professor T.P. Kalashnikova, Professor N.L. Starikova, assistant E.E. Arbuzova, Senior Laboratory Assistant and Candidate of Sciences in Medicine K.F. Izzati-zade.

Third row, left to right: Professor Yu.I. Kravtsov, assistant A.S. Kurakina.

ми по изучению работы интегративных систем головного мозга, нейромедиаторов, нейротрофических факторов при различных заболеваниях нервной системы. Разрабатываются и внедряются в практику прогностические модели исходов, дифференциальные диагностические критерии, методы объективной диагностики различных патологических состояний. Совместно с ФГБУН «Институт экологии и генетики микроорганизмов» Уральского отделения РАН проводится углублённое изучение некоторых иммунологических звеньев такого актуального для нашего региона заболевания, как рассеянный склероз. В педиатрической неврологии развивается сомнологическое направление. Появились первые работы, связанные с изучением полиморфизма генов при паркинсонизме, рассеянном склерозе, эпилепсии.

К своему 100-летию кафедра подошла с одним из самых больших и высокопрофессиональных в университете кадровым составом, которым можно гордиться. Это 10 докторов медицинских наук, из которых 9 профессоров и 9 кандидатов медицинских наук. Проводится преподавание по 11 дисциплинам на 5 факультетах Университета, по программам дополнительного профессионального образования, ординатуры и аспирантуры на русском и английском языках.

100-летний юбилей — солидный рубеж. Мы гордимся уникальным багажом, достижениями наших предшественников и коллег, с которыми работаем плечом к плечу, и с оптимизмом заглядываем в будущее.

## Информация об авторах

*Каракулова Юлия Владимировна* — д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия, [orcid.org/0000-0002-7536-2060](https://orcid.org/0000-0002-7536-2060)

*Байдина Татьяна Витальевна* — д.м.н., проф. каф. неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия, [orcid.org/0000-0002-5114-0463](https://orcid.org/0000-0002-5114-0463)

*Селянина Наталья Васильевна* — д.м.н., проф. каф. неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия, [orcid.org/0000-0002-2317-7808](https://orcid.org/0000-0002-2317-7808)

*Шестаков Владимир Васильевич* — д.м.н., проф. каф. неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия, [orcid.org/0000-0002-6310-9316](https://orcid.org/0000-0002-6310-9316)

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Information about the authors

*Yulia V. Karakulova* — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of neurology and medical genetics, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia, [orcid.org/0000-0002-7536-2060](https://orcid.org/0000-0002-7536-2060)

*Tatyana V. Baidina* — D. Sci. (Med.), Professor, Department of neurology and medical genetics, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia, [orcid.org/0000-0002-5114-0463](https://orcid.org/0000-0002-5114-0463)

*Natalia V. Selyanina* — D. Sci. (Med.), Professor, Department of neurology and medical genetics, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia, [orcid.org/0000-0002-2317-7808](https://orcid.org/0000-0002-2317-7808)

*Vladimir V. Shestakov* — D. Sci. (Med.), Professor, Department of neurology and medical genetics, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia, [orcid.org/0000-0002-6310-9316](https://orcid.org/0000-0002-6310-9316)

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.