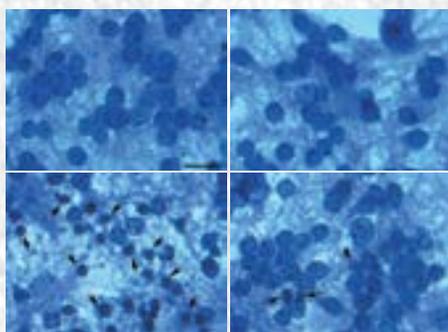


Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

Том 17 № 4



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

- Течение хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии
- Аффективные нарушения после COVID-19
- Ультразвук в лечении цервикальной дистонии
- Лечение нейропатии нижних луночковых нервов

Экспериментальная неврология

- Убаин-индуцированные моторные нарушения у мышей
- Влияние ионов меди на нейроны мозжечка
- Активность митохондриальных генов при болезни Паркинсона

Научный обзор

- Астеническое расстройство после инсульта
- Нейроповеденческое тестирование в оценке когнитивных функций

Технологии

- БИКС-ИМК в реабилитации после инсульта

Клинический разбор

- Аутоиммунная GFAP-астроцитопатия
- Кортикоспинальный тракт при постгипоксическом поражении

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-83204
от 12.05.2022 г.

ISSN 2075-5473 (PRINT)
ISSN 2409-2533 (ONLINE)
DOI prefix: 10.54101

Журнал открытого доступа, не берущий плату
за публикацию.

Контент доступен по лицензии Commons Attribution
International 4.0 CC-BY.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год,
тираж не ограничен.

Журнал включен в следующие международные
базы данных и информационно-справочные
системы: Scopus, CrossRef, DOAJ (Directory of Open
Access Journals), Science Index, RSCI (Russian Science
Citation Index), Google Scholar.

Решением президиума ВАК при Министерстве
науки и высшего образования Российской
Федерации журнал включён в перечень
периодических изданий, рекомендованных
для публикации работ соискателей учёных
степеней.

Полные версии статей журнала доступны на сайтах:

<https://annaly-nevrologii.com/>;
<https://elibrary.ru/>; <https://cyberleninka.ru>

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН),
Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

ИЗДАТЕЛЬСТВО:

ЗАО «РКИ Соверо пресс».
Россия, 125315, Москва, ул. Усиевича, д. 1.
www.soveropress.ru

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.

РЕДАКЦИЯ:

Редакция расположена по адресу учредителя.
Руководитель редакционно-издательской группы:
О.Г. Иванова
Редактор: О.В. Устинкова
Тел.: +7(499) 740-80-79
e-mail: annaly-nevrologii@neurology.ru

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

К публикации принимаются только статьи,
подготовленные в соответствии с правилами
для авторов, размещенными на сайте
www.annaly-nevrologii.com.

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

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

Подписано в печать: 19.12.2023

На 1-й стр. обложки: фрагмент рис. 2 к статье
Е.В. Стельмашук и соавт. (с. 52)

© ФГБНУ «Научный центр неврологии», 2023



Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 17 № 4 2023

www.annaly-nevrologii.com

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пирадов М.А. — д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Иллариошкин С.Н. — д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, Россия)

Танашян М.М. — д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Габибов А.Г. — д.х.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)

Гнедовская Е.В. — д.м.н. (Москва, Россия)

Гулевская Т.С. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Зельман В.Л. — проф., иностр. член РАН,
(Лос-Анджелес, США)

Калашникова Л.А. — д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Лукьянов С.А. — д.б.н., проф., акад. РАН (Москва,
Россия)

Мухина И.В. — д.б.н., проф. (Нижний Новгород,
Россия)

Одинак М.М. — д.м.н., проф., член-корр. РАН
(Санкт-Петербург, Россия)

Пронин И.Н. — д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)

Рейлман Р. — проф. (Мюнстер, Германия)

Ружичка Э. — проф. (Прага, Чехия)

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

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

Серова Н.С. — д.м.н., проф., член-корр. РАН
(Москва, Россия)

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

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

Терновой С.К. — д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)

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

Яхно Н.Н. — д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Боголепова И.Н. — д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)

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

Гусев Е.И. — д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)

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

Заялова З.А. — д.м.н., проф. (Казань, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

Скоромец А.А. — д.м.н., проф., акад. РАН
(Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

Чехонин В.П. — д.м.н., проф., акад. РАН
(Москва, Россия)

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

Certificate of registration of the journal
FS77-83204

ISSN 2075-5473 (PRINT)
ISSN 2409-2533 (ONLINE)
DOI prefix: 10.54101

Publications is free of charge for all authors.

All accepted articles publish with the Creative Commons
Attribution International license (CC BY).

The peer-review journal publishes issues quarterly
(4 times a year)

INDEXATION:

- Scopus,
- CrossRef,
- DOAJ (Directory of Open Access Journals),
- RSCI (Russian Science Citation Index),
- Google Scholar

FOUNDER:

Research Center of Neurology
Russia, 125367 Moscow, Volokolamskoe schosse, 80

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.
Russia, 125315, Moscow, Usievich str., 1. www.soveropress.ru

EDITORIAL OFFICE:

Head of the editorial and publishing group: O.G. Ivanova,
editor: O.V. Ustinkova
Russia, 125367 Moscow, Volokolamskoe schosse, 80.
Phone: +7(499) 740-80-79,
e-mail: annaly-nevrologii@neurology.ru

The editors are not responsible for the content
of advertising materials.

Only articles prepared in accordance with the guidelines
are accepted for publication. The guidelines can be found
on the website www.annaly-nevrologii.com.

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

Published: 19.12.2023

On the front cover: part of the Figure 2 from the article
of E.V. Stelmashook et al. (p. 52).

© RESEARCH CENTER OF NEUROLOGY, 2023



Анналы клинической и экспериментальной НЕВРОЛОГИИ

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

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Volume 17 No. 4 2023

www.annaly-nevrologii.com

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Ilarioshkin S.N. — Prof., D. Sci. (Med.), Full member of RAS (Moscow, Russia)
Tanashyan M.M. — Prof., D. Sci. (Med.), Corr. member of RAS (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Sergeev D.V. — Cand. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Aleksandrov A.V. — Prof. (Memphis, USA)
Bogdanov E.I. — Prof., D. Sci. (Med.) (Kazan, Russia)
Feigin V.L. — Prof., D. Sci. (Med.), For. Full member
of RAS (Auckland, New Zealand)
Gabibov A.G. — Prof., D. Sci. (Chem.), Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Gnedovskaya E.V. — D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
Gulevskaya T.S. — Prof., D. Sci. (Med.),
(Moscow, Russia)
Kalashnikova L.A. — Prof., D. Sci. (Med.)
(Moscow, Russia)
Luk'yanov S.A. — Prof., Full member of RAS
(Moscow, Russia)
Mukhina I.V. — Prof., D. Sci. (Biol.)
(Nizhniy Novgorod, Russia)
Odinak M.M. — Prof., D. Sci. (Med.), Corr. member
of RAS (Saint Petersburg, Russia)
Pronin I.N. — Prof., D. Sci. (Med.), Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Reilmann R. — Prof., MD (Muenster, Germany)
Růžička E. — Prof., MD, DSc. (Prague, Czech Republic)
Salmina A.B. — Prof., D. Sci. (Med.) (Moscow, Russia)
Selikhova M.V. — D. Sci. (Med.) (Bristol, UK)
Serova N.S. — D. Sci. (Med.), Prof., Corr. member
of RAS (Moscow, Russia)
Skrebitskiy V.G. — Prof., D. Sci. (Biol.), Corr. member
of RAS (Moscow, Russia)
Suponeva N.A. — D. Sci. (Med.), Prof., Corr. member
of RAS (Moscow, Russia)
Ternovoy S.K. — D. Sci. (Med.), Prof., Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Yakhno N.N. — Prof., D. Sci. (Med.), Full member
of RAS (Moscow, Russia)
Zelman V.L. — Prof., D. Sci. (Med.), For. member
of RAS (Los Angeles, USA)

EDITORIAL COUNCIL

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

В номере:

Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Ретроспективный анализ многолетнего течения хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии 5

Мельник Е.А., Арестова А.С., Бердалина И.А., Гнедовская Е.В., Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аффективные нарушения у пациентов, перенёсших COVID-19 17

Михеева А.Г., Топузова М.П., Малько В.А., Жилина Е.С., Михайлова А.А., Лагутина Д.И., Каронова Т.Л., Алексеева Т.М.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Фокусированный ультразвук под контролем МРТ в лечении цервикальной дистонии 28

Талимова Р.М., Иллариошкин С.Н., Бузаев И.В., Сидорова Ю.А., Крехотин Д.К., Сафин Ш.М., Набиуллина Д.И., Ахмадеева Г.Н., Терезулова Д.Р.
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия; ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии» Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия; ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Отдалённые результаты лечения нейропатии нижних луночковых нервов после ортогнатической коррекции 35

аномалий и деформаций нижней челюсти

Танамян М.М., Максимова М.Ю., Федин П.А., Носкова Т.Ю.

ФГБНУ «Научный центр неврологии» Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологического университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Экспериментальная неврология

Хроническое внутрижелудочковое введение убаина вызывает моторные нарушения у мышей линии C57Bl/6 40

Тимошина Ю.А., Казанская Р.Б., Завьялов В.А., Вольнова А.Б., Латанов А.В., Федорова Т.Н., Гайнетдинов Р.Р., Лопачев А.В.

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Ионы меди снижают токсическое действие азидата натрия и липополисахарида на культивированные зернистые нейроны мозжечка 52

Степашин Е.В., Александрова О.П., Генрихс Е.Е., Верма Е., Салмина А.Б., Исаев Н.К.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; Университет Чаудхари Чаран Сингх, Мирут, Индия; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Оценка активности митохондриальных генов в культурах дофаминергических нейронов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от пациентов с болезнью Паркинсона 58

Ветчинова А.С., Капкаева М.Р., Муджири Н.М., Иллариошкин С.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Научный обзор

Астеническое расстройство после инсульта 64

Кутлубаев М.А., Ахметова А.И.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия; ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Кузатова», Уфа, Россия

Нейроповеденческое тестирование как инструмент оценки когнитивных функций при экспериментальной нейродегенерации у мышей 72

Панина Ю.А., Лопатина О.Л., Мосязина А.И., Комлева Ю.К., Моргунов А.В., Горина Я.В., Хилажева Е.Д.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

Технологии

Интерфейс мозг—компьютер, основанный на спектроскопии в ближней инфракрасной области, в двигательной реабилитации после инсульта: описание серии случаев 82

Люкманов Р.Х., Исаев М.Р., Мокиенко О.А., Бобров П.Д., Иконникова Е.С., Черкасова А.Н., Супонева Н.А.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ФГБНУ «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия

Клинический разбор

Клинический случай рецидивирующей аутоиммунной GFAP-астроцитопатии 89

Чеканова Е.О., Шабалина А.А., Симаев Т.О., Коновалов Р.Н., Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Губанова М.В., Захарова М.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Клинический случай реорганизации кортикоспинального тракта дополнительной моторной зоны при постгипоксическом поражении центральной нервной системы у ребёнка 97

Д.С. Каныгина, И.А. Мельников, М.В. Ублинский, С.С. Никитин, С.А. Валлулина, Т.А. Ахадов, М.А. Сурма

ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии», Москва, Россия; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Table of Contents:

Original articles

Clinical neurology

The long-term course of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a retrospective study 5
Melnik E.A., Arestova A.S., Berdalina I.A., Gnedovskaya E.V., Grishina D.A., Suponeva N.A., Piradov M.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Mood disorders after COVID-19 17
Mikheeva A.G., Topuzova M.P., Malko V.A., Zhilina E.S., Mikhailova A.A., Lagutina D.I., Karonova T.L., Alekseeva T.M.
Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

MRI-guided focused ultrasound in cervical dystonia 28
Galimova R.M., Illarionov S.N., Buzayev I.V., Sidorova Yu.A., Krekotin D.K., Safin S.M., Nabiullina D.I., Akhmadeeva G.N., Teregulova D.R.
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzayev Memorial, Ufa, Russia; Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Long-term outcomes of management of inferior alveolar neuropathy following orthognathic surgeries in patients with mandibular anomalies and deformities 35
Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Fedin P.A., Noskova T.Yu.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Experimental neurology

Long-term intracerebroventricular administration of ouabain causes motor impairments in C57Bl/6 mice 40
Timoshina Yu.A., Kazanskaya R.B., Zavalov V.A., Volnova A.B., Latanov A.V., Fedorova T.N., Gainetdinov R.R., Lopachev A.V.
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Copper ions reduced toxicity of sodium azide and lipopolysaccharide on cultivated cerebellar granule neurons 52
Stelmashook E.V., Alexandrova O.P., Genrikhs E.E., Verma Ye., Salmina A.B., Isaev N.K.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Chaudhary Charan Singh University, Meerut, India; Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Assessment of mitochondrial gene activity in dopaminergic neuron cultures derived from induced pluripotent stem cells obtained from Parkinson's disease patients 58
Vetchinova A.S., Kapkaeva M.R., Mudzhiri N.M., Illarionov S.N.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Reviews

Poststroke asthenic disorder 64
Katubaev M.A., Akhmetova A.I.
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatorov, Ufa, Russia

Neurobehavioral testing as cognitive function evaluation tool in experimentally induced neurodegeneration in mice 72
Pamina Yu.A., Lopatina O.L., Mosyagina A.I., Komleva Yu.K., Morgun A.V., Gorina Ya.V., Khilazheva E.D.
Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Technologies

Brain–computer interface using functional near-infrared spectroscopy for post-stroke motor rehabilitation: case series 82
Lyukmanov R.Kh., Isaev M.R., Mokienko O.A., Bobrov P.D., Ikonnikova E.S., Cherkasova A.N., Suponeva N.A.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Institute of Neurorehabilitation Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Clinical analysis

Relapsing autoimmune GFAP astrocytopathy: case report 89
Chekanova E.O., Shabalina A.A., Simaniv T.O., Konovalov R.N., Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A., Gubanova M.V., Zakharova M.N.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

A clinical case of corticospinal tract reorganization of supplementary motor area in a child after acute hypoxic brain injury 97
Kanshina D.S., Melnikov I.A., Ublinsky M.V., Nikitin S.S., Valliulina S.A., Akhadov T.A., Surma M.A.
Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia; Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov, Moscow, Russia; National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia



Ретроспективный анализ многолетнего течения хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии

Е.А. Мельник, А.С. Арестова, И.А. Бердалина, Е.В. Гнедовская, Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) характеризуется многолетним прогрессирующим или рецидивирующим течением, развитием неврологического дефицита и инвалидизации разной степени выраженности. В настоящее время недостаточно изучен характер течения ХВДП в отдалённом катамнезе после проведения первичного курса патогенетической терапии и при необходимости поддерживающего лечения в течение длительного времени.

Цель исследования — оценить клинико-anamnestические характеристики течения ХВДП на отдалённых сроках болезни (больше 5 лет), сравнить особенности многолетнего течения ХВДП при разных клинических вариантах и типах дебюта, определить клинические факторы прогноза неблагоприятного течения ХВДП.

Материалы и методы. В исследование были включены 45 пациентов с длительностью ХВДП (EAN/PNS 2021) 5 лет и более. Проведён ретроспективный анализ медицинских документов, сбор клинико-anamnestических данных. С помощью общепринятых международных шкал оценивали неврологический дефицит (NIS, MRCss) и степень инвалидизации (INCAT), а также статус активности болезни (CDAS). Для анализа факторов, влияющих на ХВДП, были разработаны критерии «неблагоприятного» течения.

Результаты. Каждый третий (34%) пациент со сроком болезни ХВДП более 5 лет не имел неврологического дефицита и находился в стойкой клинической ремиссии (CDAS 1). Подавляющее большинство больных (90%) отвечали на патогенетическую терапию первой линии в первые годы болезни, через 5 и более лет от момента начала заболевания медикаментозное поддержание ремиссии требовалось лишь половине (53%). Согласно разработанным нами критериям неблагоприятное течение (недостаточный ответ на терапию глюкокортикостероидами, необходимость поддерживающих курсов терапии, CDAS 3–5) выявлено у 24 (53,3%) участников. Его вероятность повышалась при более позднем возрасте дебюта (47 [30; 50] лет), хроническом характере дебюта, задержке в начале патогенетической терапии. Наиболее значимыми факторами оказались низкий общий балл NIS в дебюте болезни (< 60 баллов), а также мультифокальный вариант ХВДП.

Заключение. Типичная форма ХВДП характеризуется относительно благоприятным течением при условиях своевременной диагностики и начала патогенетической терапии. Наилучший статус в отдалённом катамнезе имеют пациенты с остро-подострым дебютом ХВДП. Факторами прогноза неблагоприятного течения являются невыраженный неврологический дефицит в дебюте (общий балл по NIS < 60) и мультифокальный вариант ХВДП.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; факторы прогноза неблагоприятного течения; типичная ХВДП; мультифокальная ХВДП; статус активности болезни; статус активности болезни

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол ЛЭК № 8-4/20 от 07.10.2020).

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Научный центр неврологии».

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».
E-mail: evmel88@gmail.com. Мельник Е.А.

Для цитирования: Мельник Е.А., Арестова А.С., Бердалина И.А., Гнедовская Е.В., Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Ретроспективный анализ многолетнего течения хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(4):5–16.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.1>

Поступила 26.06.2023 / Принята в печать 19.09.2023 / Опубликовано 25.12.2023

The Long-Term Course of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: a Retrospective Study

Evgeniya A. Melnik, Alina S. Arestova, Irina A. Berdalina, Elena V. Gnedovskaya, Darya A. Grishina, Natalia A. Suponeva, Mikhail A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIPD) is characterized by long-term progressive or relapsing course, neurological deficit, and disability of varied severity. The course of CIPD after specific therapy and, if necessary, long-term maintenance treatment are to be studied.

Objective: To evaluate CIPD clinical and history characteristics over the long-term follow-up (> 5 years), to compare long-term CIPD course in a number of clinical variants and onset types, and to determine clinical predictors of unfavorable CIPD course.

Materials and methods. The study included 45 patients diagnosed with CIPD based on EAN/PNS 2021 criteria lasting for 5 or more years. Retrospective collection and analysis of medical records and clinical history were performed. Internationally accepted scales were used to assess neurological deficit (NIS, MRCs), disability (INCAT), and disease activity status (CDAS). The criteria of unfavorable course were developed to evaluate factors affecting CIPD course.

Results. Among the patients with CIPD history of >5 years, each third (34%) had no neurological deficit and remained in long-term clinical remission (CDAS 1). The vast majority (90%) responded to first-line therapy in early disease, while only 53% of patients required maintenance treatment in 5 or more years of the onset. With the developed criteria (poor response to glucocorticosteroids (GCS), need for maintenance therapy, and CDAS 3–5), unfavourable CIPD course was detected in 24 (53.3%) participants. Its probability increased in later onset (47 [30; 50] years), the chronic type of onset, and delayed specific therapy. The most significant predictors included low total NIS score at onset (<60 points) and multifocal CIPD.

Conclusions. The course of typical CIPD is relatively favorable if timely diagnosed, and pathogenetic treatment initiated. Patients with acute and subacute onset demonstrate the best long-term status. The predictors of unfavourable disease course include mild neurological deficit at onset (NIS total score <60 points) and multifocal CIPD.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; predictors of unfavorable course; typical CIPD; multifocal CIPD; disease activity status; CDAS

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (Protocol No. 8-4/20, 7 October 2020).

Source of funding. The study was conducted by the Research Center of Neurology on state assignment.

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: evmel88@gmail.com. Melnik E.A.

For citation: Melnik E.A., Arestova A.S., Berdalina I.A., Gnedovskaya E.V., Grishina D.A., Suponeva N.A., Piradov M.A. The long-term course of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a retrospective study. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(4):5–16. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.1>

Received 26.06.2023 / Accepted 19.09.2023 / Published 25.12.2023

Введение

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) — гетерогенная группа хронических курабельных иммуноопосредованных полинейропатий. Для ХВДП характерно многолетнее прогрессирующее и/или рецидивирующее течение с развитием мышечной слабости и сенсорных нарушений разной степени выраженности — от лёгких, не влияющих на самообслуживание и двигательные возможности пациента, до тяжёлых, приводящих к инвалидизации. Обычно пациентам с ХВДП требуется долгосрочная поддерживающая патогенетическая терапия первой или второй линии, при этом до сих пор чётко не определены дозы, кратность и продолжительность такого лечения, не существует лабораторных маркеров активности болезни [1–5].

С учётом характера течения ХВДП, наличия неврологического дефицита и необходимости патогенетического лечения К. Горсон и соавт. ввели понятие «статус активности болезни» (CIPD disease activity status, CDAS) и разработа-

ли простую для клинического применения классификацию [6]. Согласно предложенной классификации CDAS может быть оценён как «излечение/стойкая клиническая ремиссия» (CDAS 1A, B), если неврологический статус пациента остаётся стабильным 5 и более лет от момента проведения патогенетической терапии; при прогрессирующем или рецидивирующем течении болезни, несмотря на иммунотерапию любой продолжительности, пациент расценивается как имеющий нестабильное активное заболевание (CDAS 5 A, B, C). С её помощью авторы оценили 106 пациентов с ХВДП со средним сроком болезни 6,4 года и продемонстрировали, что у 11% пациентов с камнезом болезни более 5 лет был достигнут стабильный неврологический статус без поддерживающей ремиссии терапии, в то время как у 18% пациентов оставалось нестабильное активное заболевание и отсутствовал достаточный ответ на терапию [6].

Сложность патофизиологических механизмов ХВДП по-прежнему оставляет без ответа вопрос, насколько благоприятным можно считать течение ХВДП при достаточном

ответе на патогенетическое лечение и какие факторы с высокой вероятностью приводят к неблагоприятному течению. В неполной мере освещены особенности многолетнего течения ХВДП, оценены долгосрочная эффективность и переносимость различных терапевтических схем, степень сохраняющегося неврологического дефицита и инвалидизации у пациентов, получающих поддерживающее лечение в течение длительного времени. Исследования, направленные на выявление факторов прогноза неблагоприятного течения ХВДП, за последние 20 лет единичны. Отсутствие унифицированного подхода к отбору и анализу пациентов с ХВДП привели к неоднозначным выводам. S. Kuwabara и соавт. в результате пятилетнего наблюдения за 38 пациентами установили, что пациенты с полной ремиссией (26%) чаще имели подострое начало (4–8 нед), симметричность симптомов, хороший ответ на стартовое лечение глюкокортикоидами и преобладание нарушений проводимости в дистальных отделах нервов [7]. В целом исследователи оценивали долгосрочный прогноз ХВДП как благоприятный, хотя 39% пациентов продолжали нуждаться в патогенетической терапии, а 13% имели тяжёлую степень инвалидизации [7]. E. Spina и соавт. в своём длительном наблюдении за 60 пациентами с подтверждённой ХВДП пришли к выводу, что тяжёлый неврологический дефицит в начале болезни и дебют в более старшем возрасте являются неблагоприятными прогностическими факторами, приводящими к длительной нетрудоспособности независимо от продолжительности болезни [8]. В исследовании A. Al-Zuhairi и соавт., где длительность наблюдения за 51 пациентом с ХВДП составила более 10 лет, сделан акцент на своевременном введении патогенетического лечения, поскольку выявлена связь долгосрочного прогноза ХВДП со временем инициации терапии [9].

Таким образом, на сегодняшний день недостаточно изучены особенности длительного течения мультифокального варианта ХВДП (мХВДП), охарактеризована судьба пациентов с остро-подострым дебютом (ОПД). Не был систематизирован и опубликован российский опыт ведения пациентов дольше 5 лет. Изучение многолетнего течения ХВДП может показать, правомерно ли относить его к корабельным заболеваниям с благоприятным прогнозом, и в каких случаях стоит предполагать неблагоприятное течение.

Цель исследования — оценить клиничко-анамнестические характеристики и особенности течения ХВДП на отдалённых сроках болезни (более 5 лет), сравнить особенности многолетнего течения ХВДП при разных клинических вариантах и типах дебюта, определить клинические факторы прогноза «неблагоприятного» течения ХВДП.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты старше 18 лет с ХВДП, диагностированной в соответствии с критериями Европейской академии неврологии и Общества периферической нервной системы (EAN/PNS 2021), а также с длительностью болезни более 5 лет. Пятилетний порог продолжительности болезни был выбран с учётом клинических рекомендаций по определению CDAS [6]. При выявлении патологической секреции М-градиента (электрофорез белков сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией панелью антисывороток IgG/A/M/каппа/лямбда) и тяжёлой соматической патологии в стадии декомпенсации пациенты в исследование не включались.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол ЛЭК № 8-4/20 от 07.10.2020).

При включении в исследование проводилось однократное обследование участников со сбором жалоб, анамнеза, оценкой неврологического статуса и степени инвалидизации. Для оценки неврологического статуса использовались общепринятые международные шкалы Neuropathy Impairment Score (NIS), Medical Research Council sumscore (MRCss), для оценки степени инвалидизации — международная шкала, разработанная для пациентов с полинейропатией: «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) [10–15]. Дополнительно проводился ретроспективный анализ медицинской документации для определения характера течения болезни и ответа на патогенетическую терапию, а также для оценки неврологического статуса в дебюте заболевания (на основании результатов обследований на момент постановки диагноза ХВДП).

На основании ретроспективных данных и осмотра на момент включения в исследование определялись характеристики ХВДП:

- 1) клинический вариант: типичный (тХВДП) или мХВДП;
- 2) хронический дебют (ХД) (нарастание симптомов > 8 нед) или ОПД (< 8 нед);
- 3) наличие или отсутствие рецидивирующего течения (спонтанного или на фоне терапии) на протяжении всего времени болезни;
- 4) наличие или отсутствие прогрессирующего течения на протяжении всего времени болезни.

С учётом результатов неврологического осмотра на момент включения в исследование, а также сведений о длительности заболевания, продолжительности патогенетической терапии и ответе на неё у участников определяли статус активности ХВДП (CDAS) [6].

Для анализа факторов, влияющих на прогноз ХВДП, мы разработали **критерии неблагоприятного течения**. В них включена оценка статуса активности ХВДП, а также характер ответа на патогенетическую терапию. Принята во внимание необходимость поддерживающих курсов терапии первой и/или второй линии. Отдельно учитывали недостаточный ответ на терапию глюкокортикоидами (ГКС), поскольку данный вид лечения проводился подавляющему большинству пациентов. Критерии представлены в табл. 1. Течение ХВДП признавали благоприятным, если суммарный балл по предложенным критериям был не менее 4. Иными словами — если при статусе CDAS, соответствующем стабильному активному заболеванию (CDAS 3), присутствовал хотя бы 1 из 3 критериев неблагоприятного ответа на патогенетическую терапию или пациент имел активное заболевание без достигнутой стабильности (CDAS 4 или 5), независимо от наличия других критериев.

Статистический анализ проводили с применением программного пакета «SPSS Statistics v. 23.0» («IBM»). Во всех случаях использовались двусторонние варианты статистических критериев. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 1. Критерии неблагоприятного течения ХВДП

Table 1. The criteria of unfavorable CIDP

Критерии Criteria	Значение Value	Баллы Score
Недостаточный ответ на ГКС (отсутствие улучшения на фоне приёма ГКС) Poor response to GCS (no improvement on GCS)	Нет No	0
	Есть Yes	1
Есть необходимость поддерживающих курсов ВВИГ/ГКС/ плазмаферез/ГКС + ВВИГ Need for maintenance treatment (IVIg/GCS/plasmapheresis/GCS + IVIg)	Нет No	0
	Есть Yes	1
Есть необходимость патогенетической терапии 1-й и/или 2-й линии на момент включения Need for the 1 st and/or the 2 nd line specific therapy at baseline	Нет No	0
	Есть Yes	1
Статус активности ХВДП* CIDP disease activity status (CDAS)*	1A, 1B	1
	2A, 2B	2
	3A, 3B	3
	4A, 4B	4
	5A, 5B, 5C	5

Примечание. ВВИГ — внутривенная высокодозная терапия иммуноглобулином человеческим. *Неблагоприятный статус CDAS при сроке катамнеза ≥ 5 лет: 3A-B, 4A-B, 5A-C.
Note. IVIG, intravenous high-dose human immunoglobulin. *Unfavourable CDAS with follow-up of ≥ 5 years: 3A-B, 4A-B, 5A-C.

Для описания количественных и порядковых переменных использовались медиана и квартили, для категориальных — частота и доля (в процентах). Сравнение двух несвязанных групп по количественным и порядковым переменным проводили с помощью теста Манна–Уитни. Для сравнения несвязанных групп по категориальным переменным использовали тест χ^2 Пирсона, а при наличии ограничений к его применению — точный критерий Фишера. Сравнение двух связанных групп по количественным переменным проводили с помощью теста Вилкоксона.

Поиск предикторов неблагоприятного течения ХВДП осуществляли с помощью бинарной логистической регрессии с последовательным подбором предикторов по Вальду. В модель включались потенциальные предикторы, отобранные в ходе сравнения групп с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания вышеописанными методами. Пороговые значения выявленных количественных предикторов определяли по результатам ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) с помощью расчёта индекса Йодена.

Результаты

Анализ характера многолетнего течения ХВДП

В исследование были включены 45 пациентов с длительностью ХВДП не менее 5 лет, из них 24 (53,3%) женщины, 21 (46,7%) мужчина. Медиана [Q25%; Q75%] возраста на момент включения составляла 50 [37; 58] лет, медиана длительности заболевания (с момента появления первых симптомов) — 10 [7; 14] лет.

У 33 (73,3%) больных был диагностирован тХВДП, у 12 (26,7%) — мХВДП, других клинических вариантов ХВДП в данной выборке не было представлено. В 28 (62,2%) случаях заболевание имело ХД, в 17 (37,8%) — ОПД. Прогрессирование заболевания было характерно для 24 (53,3%) пациентов, рецидивы отмечались у 23 (51,1%) больных.

В дебюте болезни участники исследования имели выраженный неврологический дефицит (общий балл NIS 56

[35; 94], общий балл MRCss 54 [46; 58]) и степень инвалидизации (общий балл INCAT 3 [2; 5]). Через 5 и более лет от начала болезни отмечалось улучшение этих показателей. На момент включения в исследование общий балл NIS составлял 21 [13; 46], общий балл MRCss — 60 [54; 60], общий балл INCAT — 1 [0; 3] (уровни значимости для сравнения с аналогичной оценкой в дебюте: $p = 0,001$; $p = 0,008$ и $p = 0,006$ соответственно).

У 15 (33,4%) участников наблюдалась стойкая клиническая ремиссия от 5 лет и больше при отсутствии патогенетической терапии (CDAS 1 A, B). Ещё 6 (13,3%) пациентов находились в ремиссии менее 5 лет при отсутствии патогенетической терапии (CDAS 2 A, B). У 11 (24,4%) участников отмечался стабильный неврологический статус от 1 года и более на фоне патогенетической терапии (CDAS 3B), ещё у 5 (11,1%) — стабильный неврологический статус от 3 мес до 1 года на фоне патогенетической терапии (CDAS 4B). Нестабильное активное заболевание наблюдалось у 8 пациентов, при этом 2 (4,4%) участника не принимали патогенетическую терапию (CDAS 5B), а 6 (13,3%) — принимали (CDAS 5C).

Для оценки особенностей течения ХВДП были проведены сравнения пациентов с ОПД и ХД (табл. 2). Пациенты с ОПД на момент начала заболевания были моложе участников с ХД, хотя различия не достигли статистической значимости ($p = 0,077$). Медиана времени от первых проявлений заболевания до его диагностики при ОПД составляла 1 [1; 3] мес, а при ХД — 10 [4; 66] мес ($p < 0,001$), что можно объяснить медленным усугублением симптомов при ХД. Соответственно, медиана времени от появления первых симптомов заболевания до начала патогенетической терапии при ОПД составляла 1 [1; 2] мес, а при ХД — 10 [4; 70] мес ($p < 0,001$). Для участников с ХД было более характерно прогрессирующее течение болезни (75% против 17,6% пациентов с ОПД, $p < 0,001$).

На момент начала болезни пациенты с ОПД имели более тяжёлый неврологический дефицит по шкалам NIS ($p < 0,001$) и MRCss ($p < 0,001$), а также более выраженную инвалидизацию по шкале INCAT ($p < 0,001$). Однако на

Таблица 2. Клинико-anamнестические характеристики пациентов с учётом особенностей дебюта ХВДП

Table 2. Clinical and history characteristics of CIDP patients with various onset types

Характеристика Characteristics	ОПД (< 8 нед) ASAO (< 8 weeks)	ХД (> 8 нед) ChO (> 8 weeks)	<i>p</i>
Число участников, <i>n</i> Number of participants, <i>n</i>	17	28	
Пол, <i>n</i> (%): Sex, <i>n</i> (%):			
мужской male	9 (52,9%)	12 (42,9%)	0,552
женский female	8 (47,1%)	16 (57,1%)	
Возраст в дебюте заболевания, лет; Ме [Q25%; Q75%] Age at onset, years; Me [Q25%; Q75%]	26 [18; 43]	42 [29; 50]	0,077
Длительность заболевания, лет; Ме [Q25%; Q75%] Disease duration, years; Me [Q25%; Q75%]	10 [8; 13]	10 [7; 15]	0,823
Время от дебюта до начала патогенетической терапии, мес; Ме [Q25%; Q75%] Onset-to-therapy time, months; Me [Q25%; Q75%]	1 [1; 2]	10 [4; 70]	< 0,001
Вариант ХВДП, <i>n</i> (%): CIDP variant, <i>n</i> (%):			
тХВДП typical	15 (88,2%)	18 (64,3%)	0,096
мХВДП multifocal	2 (11,8%)	10 (35,7%)	
Прогрессирующее течение, <i>n</i> (%) Progressive course, <i>n</i> (%)	3 (17,6%)	21 (75,0%)	< 0,001
Непрогрессирующее течение, <i>n</i> (%) Non-progressive course, <i>n</i> (%)	14 (82,4%)	7 (25,0%)	
Рецидивирующее течение, <i>n</i> (%) Relapsing course, <i>n</i> (%)	9 (52,9%)	14 (50,0%)	1,000
Отсутствие рецидивов, <i>n</i> (%) Non-relapsing course, <i>n</i> (%)	8 (47,1%)	14 (50,0%)	
NIS, общий балл, Ме [Q25%; Q75%] NIS, total score, Me [Q25%; Q75%]			
в дебюте at onset	94 [76; 97]	41 [24; 55]	< 0,001
на момент включения at baseline	14 [6; 20]	30,5 [20; 66]	< 0,001
INCAT, общий балл, Ме [Q25%; Q75%] INCAT, total score, Me [Q25%; Q75%]			
в дебюте at onset	5 [3; 5]	2 [2; 3]	< 0,001
на момент включения at baseline	0 [0; 1]	2 [0; 4]	0,003

момент включения в исследование (через 5 лет и более от начала) участники с ОПД имели менее выраженный неврологический дефицит по шкалам NIS ($p < 0,001$) и MRCss ($p = 0,012$), а также минимальную инвалидизацию по шкале INCAT ($p = 0,003$).

Для оценки особенностей течения ХВДП с учётом клинического варианта были проведены сравнения пациентов с тХВДП и мХВДП (табл. 3). Пациенты с мХВДП на момент дебюта болезни были старше участников с тХВДП, хотя различия не достигли статистической значимости ($p = 0,083$). Медиана времени нарастания симптомов при тХВДП составляла 3 [1; 6] мес, тогда как при мХВДП симптомы нарастали в течение 66 [7; 132] мес ($p = 0,003$). Это влияло на скорость диагностики заболевания и начало патогенетической терапии: при тХВДП медиана времени от первых появлений симптомов до начала патогенетической терапии составляла 3 [2; 9] мес, а при мХВДП — 66 [8; 108] мес ($p = 0,011$).

Для тХВДП в дебюте заболевания были характерны симметричные симптомы, для мХВДП — асимметричные ($p = 0,002$). В начале болезни у пациентов с тХВДП значимо чаще отмечалось поражение нижних конечностей: как мышечная слабость (87,9% против 33,3% при мХВДП; $p = 0,001$), так и чувствительные нарушения (72,7% против 33,3%; $p = 0,034$). В дебюте заболевания результаты оценки по шкалам NIS, MRCss и INCAT у пациентов с тХВДП также свидетельствовали о более тяжёлых нарушениях, чем у пациентов с мХВДП ($p < 0,001$; $p = 0,002$; $p = 0,001$ соответственно).

На момент включения в исследование у 15 (45,5%) пациентов с тХВДП мышечная слабость отсутствовала. В то же время у 11 (91,7%) больных мХВДП сохранялись парезы. Пациенты с тХВДП по-прежнему чаще имели симметричные проявления заболевания, а больные мХВДП — асимметричные ($p < 0,001$). На момент включения в исследование у пациентов с мХВДП значимо чаще отмечалось поражение верхних

Таблица 3. Клинико-anamнестические характеристики пациентов с учётом варианта ХВДП

Table 3. Clinical and history characteristics of patients with CIDP variants

Характеристика Characteristics	тХВДП Typical CIDP	мХВДП Multifocal CIDP	<i>p</i>
Число участников, <i>n</i> Number of participants, <i>n</i>	33	12	
Пол, <i>n</i> (%): Sex, <i>n</i> (%):			
мужской male	14 (42,4%)	7 (58,3%)	0,501
женский female; <i>n</i> (%)	19 (57,6%)	5 (41,7%)	
Возраст в дебюте заболевания, лет; Ме [Q25%; Q75%] Age at onset, years; Me [Q25%; Q75%]	30 [18; 50]	43 [40; 49]	0,083
Длительность заболевания, лет; Ме [Q25%; Q75%] Disease duration, years; Me [Q25%; Q75%]	10 [7; 15]	8 [6; 11]	0,151
Длительность нарастания симптомов, мес; Ме [Q25%; Q75%] Duration of symptoms worsening, months; Me [Q25%; Q75%]	3 [1; 6]	66 [7; 132]	0,003
Время от дебюта до начала патогенетической терапии, мес; Ме [Q25%; Q75%] Onset-to-therapy time, months; Me [Q25%; Q75%]	3 [1; 6]	70 [12; 132]	0,011
Характер дебюта, <i>n</i> (%): Onset type, <i>n</i> (%):			
ОПД (< 8 нед) acute-subacute (< 8 weeks)	15 (45,5%)	2 (16,7%)	0,096
ХД (> 8 нед) chronic (> 8 weeks)	18 (54,5%)	10 (83,3%)	
Прогрессирующее течение, <i>n</i> (%) Progressive course, <i>n</i> (%)	15 (45,5%)	9 (75,0%)	0,101
Непрогрессирующее течение, <i>n</i> (%) Non-progressive course, <i>n</i> (%)	18 (54,5%)	3 (25,0%)	
Рецидивирующее течение, <i>n</i> (%) Relapsing course, <i>n</i> (%)	18 (54,5%)	5 (41,7%)	0,514
Отсутствие рецидивов, <i>n</i> (%) Non-relapsing course, <i>n</i> (%)	15 (45,5%)	7 (58,3%)	
NIS, общий балл; Ме [Q25%; Q75%] NIS, total score; Me [Q25%; Q75%]			
в дебюте at onset	76 [43; 96]	22 [12; 53]	< 0,001
в катамнезе at follow-up	20 [10; 28]	63 [20; 81]	0,008
INCAT, общий балл; Ме [Q25%; Q75%] INCAT, total score; Me [Q25%; Q75%]			
в дебюте at onset	3 [2; 5]	2 [1; 2]	0,001
в катамнезе at follow-up	0 [0; 2]	4 [2; 5]	0,001
Симптомы в дебюте, <i>n</i> (%): Symptoms at onset, <i>n</i> (%):			
двигательные (ВК) motor (UL)	22 (66,7%)	8 (66,7%)	1,000
двигательные (НК) motor (LL)	29 (87,9%)	4 (33,3%)	0,001
чувствительные (ВК) sensory (UL)	20 (60,6%)	8 (66,7%)	1,000
чувствительные (НК) sensory (LL)	24 (72,7%)	4 (33,3%)	0,034
симметричные symmetric	28 (84,8%)	4 (33,3%)	0,002
асимметричные asymmetric	5 (15,2%)	8 (66,7%)	
Симптомы в катамнезе, <i>n</i> (%): Symptoms in the follow-up period, <i>n</i> (%):			
двигательные (ВК) motor (UL)	13 (39,4%)	11 (91,7%)	0,002
двигательные (НК) motor (LL)	18 (54,5%)	10 (83,3%)	0,096
чувствительные (ВК) sensory (UL)	14 (42,4%)	10 (83,3%)	0,020
чувствительные (НК) sensory (LL)	22 (66,7%)	8 (66,7%)	1,000
симметричные symmetric	23 (92,0%)	3 (25,0%)	< 0,001
асимметричные asymmetric	2 (8,0%)	9 (75,0%)	

Примечание. ВК — верхние конечности; НК — нижние конечности.

Note. UL, upper limbs; LL, lower limbs.

конечностей: как мышечная слабость (91,7% против 39,4% при тХВДП; $p = 0,002$), так и чувствительные нарушения (83,3% против 42,4% при тХВДП; $p = 0,020$). Несмотря на более тяжёлый дебют заболевания при тХВДП, на момент включения в исследование результаты оценки по шкалам NIS, MRCss и INCAT у этих участников свидетельствовали о более лёгких нарушениях, чем у пациентов с мХВДП ($p = 0,008$; $p = 0,004$; $p = 0,001$ соответственно), что указывает на то, что тХВДП лучше поддаётся лечению.

Анализ патогенетической терапии у пациентов с разными вариантами ХВДП представлен в табл. 4. Примечательно, что в отдалённом катамнезе больные мХВДП достоверно чаще, чем пациенты с тХВДП, нуждались в патогенетической терапии для поддержания ремиссии (83,3% против 42,4% случаев; $p = 0,020$), а среди участников с ОПД поддерживающая тера-

пия была необходима только 4 (23,5%) больным, в то время как среди участников с ХД — 20 (71,4%) человек ($p = 0,002$). Каждый третий пациент, которого лечили ГКС, нуждался в терапии препаратами этой группы для поддержания ремиссии (38,7% больных тХВДП и 33,3% больных мХВДП), пациенты с ОПД получали поддерживающую терапию ГКС только в 2 (13,3%) случаях.

ВВИГ использовали в качестве первичной патогенетической терапии, часто при недостаточном эффекте и наличии побочных эффектов ГКС. Проведение поддерживающей ВВИГ после первичного курса требовалось всем пациентам с мХВДП и 9 (52,9%) пациентам с тХВДП. В поддерживающей комбинированной терапии ГКС и ВВИГ нуждались 6 (37,5%) участников с тХВДП и 1 (14,3%) участник с мХВДП.

Таблица 4. Анализ патогенетической терапии с учётом клинического варианта ХВДП

Table 4. Evaluation of specific therapy based on CIDP variants

Вариант терапии Therapeutic options	тХВДП Typical CIDP	мХВДП Multifocal CIDP	<i>p</i>
Проводилась патогенетическая терапия, <i>n</i> (%) Specific therapy, <i>n</i> (%)	32 (97,0%)	9 (75,0%)	0,052
Улучшение в ответ на терапию в целом, <i>n</i> (%) от пациентов, которым её проводили Overall response to therapy, <i>n</i> (% of the patients received)	31 (96,9%)	7 (77,8%)	0,044
Необходимость поддерживающей терапии на момент включения в исследование, <i>n</i> (%) Need for follow-up maintenance treatment at baseline, <i>n</i> (%)	14 (42,4%)	10 (83,3%)	0,020
Проведение терапии ГКС; <i>n</i> (%) GCS therapy; <i>n</i> (%)	31 (93,9%)	9 (75,0%)	0,109
Улучшение в ответ на терапию ГКС, <i>n</i> (%) от пациентов, которым её проводили Response to GCS, <i>n</i> (% of the patients received)	23 (74,2%)	2 (22,2%)	0,010
Необходимость поддерживающей терапии ГКС, <i>n</i> (%) от пациентов, которым её проводили Need for follow-up GCS maintenance treatment, <i>n</i> (% of the patients received)	12 (38,7%)	3 (33,3%)	1,000
Проведение плазмафереза; <i>n</i> (%) Carrying out plasmapheresis; <i>n</i> (%)	23 (69,7%)	5 (41,7%)	0,163
Улучшение в ответ на плазмаферез, <i>n</i> (%) от пациентов, которым его проводили Response to plasmapheresis, <i>n</i> (% of the patients received)	16 (69,6%)	3 (60,0%)	0,586
Проведение ВВИГ, <i>n</i> (%) IVIG therapy, <i>n</i> (%)	17 (51,5%)	7 (58,3%)	0,746
Улучшение в ответ на ВВИГ, <i>n</i> (%) от пациентов, которым её проводили Response to IVIG, <i>n</i> (% of the patients received)	14 (82,4%)	6 (85,7%)	1,000
Необходимость поддерживающей ВВИГ, <i>n</i> (%) от пациентов, которым её проводили Need for follow-up IVIG maintenance treatment, <i>n</i> (% of the patients received)	9 (52,9%)	7 (100%)	0,054
Необходимость поддерживающей комбинированной терапии ВВИГ и ГКС, <i>n</i> (%) от пациентов, которым её проводили Need for follow-up IVIG + GCS maintenance treatment, <i>n</i> (% of the patients received)	6 (37,5%)	1 (14,3%)	0,366
Проведение терапии иммуносупрессантами, <i>n</i> (%) Immunosuppression, <i>n</i> (% of the patients received)	8 (24,2%)	3 (25,0%)	1,000
Вариант терапии иммуносупрессантами, <i>n</i> (%) от пациентов, которым её проводили: Immunosuppression options <i>n</i> (% of the patients received):			
азатиоприн azathioprine	5 (62,5%)	1 (33,3%)	0,133
циклофосфамид cyclophosphamide	1 (12,5%)	0 (0%)	
ритуксимаб + циклофосфамид rituximab + cyclophosphamide	2 (25,0%)	0 (0%)	
ритуксимаб + азатиоприн rituximab + azathioprine	0 (0%)	2 (66,7%)	
Улучшение в ответ на терапию иммуносупрессантами, <i>n</i> (%) от пациентов, которым её проводили Response to immunosuppression, <i>n</i> (% of the patients received)	2 (25,0%)	0 (0%)	0,206

Иммуносупрессанты вводили при недостаточном эффекте терапии первой линии 8 (24,2%) пациентам с тХВДП и 3 (25,0%) пациентам с мХВДП. Проведение иммуносупрессивной терапии улучшило состояние у 2 (25,0%) больных с тХВДП, тогда как при мХВДП улучшения с помощью иммуносупрессантов достичь не удалось.

Клинические факторы прогноза неблагоприятного течения ХВДП

В соответствии с разработанными нами критериями на момент включения в исследование неблагоприятное течение ХВДП наблюдалось у 24 (52,3%) участников, благоприятное — у 21 (46,7%). Клинико-anamnestические характеристики пациентов с различным течением заболевания представлены в табл. 5.

У участников с неблагоприятным течением заболевание манифестировало в более позднем возрасте — в 47 [30; 50] лет против 30 [19; 40] лет при благоприятном течении ($p = 0,049$). Также для неблагоприятного течения были более характерны ХД (83,3% против 38,1%; $p = 0,002$) и мХВДП (41,7% против 9,5%; $p = 0,020$).

Пациенты с неблагоприятным течением ХВДП имели менее выраженный неврологический дефицит в дебюте заболевания. Так, медиана общего балла NIS у них составляла 44 [24; 71], тогда как у участников с благоприятным течением — 78 [50; 96] ($p = 0,006$). Однако на момент включения в катamnестическое исследование неврологический дефицит у пациентов с неблагоприятным течением становился более выраженным. Медиана общего балла NIS у них составляла 52 [24; 74], тогда как у участников с благоприятным течением — 12 [8; 21] ($p < 0,001$).

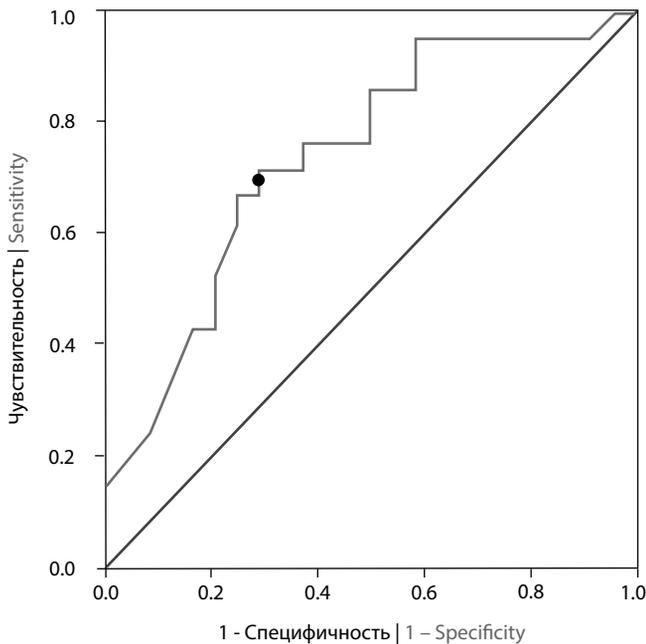
У участников с неблагоприятным течением проходило больше времени от дебюта заболевания до начала патогенетической терапии (12 [2; 120] мес против 2 [1; 3] мес; $p = 0,002$).

По результатам сравнения групп неблагоприятного и благоприятного течения ХВДП были отобраны следующие потенциальные предикторы: возраст в дебюте, характер дебюта, продолжительность от дебюта до начала патогенетической терапии, NIS в дебюте, клинический вариант ХВДП.

Таблица 5. Клинико-anamnestические данные участников с различным характером течения ХВДП

Table 5. Clinical and history characteristics of patients with favorable or unfavorable CIDP course

Характеристика Characteristics	Неблагоприятное течение Unfavourable course	Благоприятное течение Favourable course	<i>p</i>
Число участников, <i>n</i> Number of participants, <i>n</i>	24	21	
Пол, <i>n</i> (%) Sex, <i>n</i> (%):			
мужской male	11 (45,8%)	10 (47,6%)	1,000
женский female	13 (54,2%)	11 (52,4%)	
Возраст в дебюте заболевания, лет; Ме [Q25%; Q75%] Age at disease onset, years; Me [Q25%; Q75%]	47 [30; 50]	30 [19; 40]	0,049
Время от дебюта до введения патогенетической терапии, мес; Ме [Q25%; Q75%] Period from onset to initiation of therapy, months; Me [Q25%; Q75%]	12 [2; 120]	2 [1; 3]	0,002
Вариант ХВДП, <i>n</i> (%) CIDP variant, <i>n</i> (%):			
тХВДП typical	14 (58,3%)	19 (90,5%)	0,020
мХВДП multifocal	10 (41,7%)	2 (9,5%)	
Характер дебюта, <i>n</i> (%) Type of disease onset, <i>n</i> (%):			
ОПД (< 8 нед) acute-subacute (< 8 weeks)	4 (16,7%)	13 (61,9%)	0,002
ХД (> 8 нед) chronic	20 (83,3%)	8 (38,1%)	
NIS в дебюте, общий балл, Ме [Q25%; Q75%] NIS in onset, total score, Me [Q25%; Q75%]	44 [24; 71]	78 [50; 96]	0,006
Проведение терапии ГКС, <i>n</i> (%) Carrying out GCS treatment, <i>n</i> (%)	23 (95,8%)	17 (81,0%)	0,169
Проведение плазмафереза, <i>n</i> (%) Carrying out plasmapheresis, <i>n</i> (%)	17 (70,8%)	11 (52,4%)	0,233
Проведение ВВИГ, <i>n</i> (%) Carrying out IVIg, <i>n</i> (%)	19 (79,2%)	5 (23,8%)	< 0,001
Проведение терапии иммуносупрессантами, <i>n</i> (%) Carrying out immunosuppressant therapy, <i>n</i> (%)	8 (33,3%)	3 (14,3%)	0,177



ROC-кривая для общего балла NIS в дебюте заболевания.
The ROC curve for NIS total score at the disease onset.

Анализ модели с включением вышеперечисленных показателей определил в качестве предикторов течения ХВДП общий балл NIS в дебюте и клинический вариант заболевания. В соответствии с результатами анализа вероятность неблагоприятного течения повышается при мХВДП, а также, против ожидаемого, при более низком значении общего балла NIS (т.е. при более лёгком неврологическом дефиците) в дебюте заболевания.

Возможности расчёта уровня значимости и отношения шансов для выявленных предикторов ограничивались малым объёмом выборки (малое число случаев в одной из категорий предиктора «Клинический вариант ХВДП»). Однако качество предиктивной модели оказалось хорошим (уровень значимости для модели $p < 0,001$; псевдо-R2 Найджелкерка = 0,456; уровень значимости для критерия Хосмера–Лемешев $p = 0,945$).

Для отобранного количественного предиктора «общий балл NIS в дебюте заболевания» с помощью ROC-анализа было определено пороговое значение (рисунок). Площадь под кривой [95% доверительный интервал] для данного показателя составила 0,739 [0,593; 0,885]. Оптимальное пороговое значение по индексу Йодена было определено на уровне 60 баллов (вероятность неблагоприятного течения ХВДП повышается при общем балле NIS в дебюте заболевания менее 60). Чувствительность и специфичность для этой точки составили 71,4 и 70,8% соответственно.

Обсуждение

В нашем исследовании был проведён ретроспективный анализ клиничко-анамнестических данных достаточно большой выборки пациентов с длительностью ХВДП больше 5 лет. У 33,4% участников CDAS соответствовал клинической ремиссии без патогенетической терапии в течение 5 и более лет (CDAS 1A, 1B). Это показывает, что в отдалён-

ном анамнезе ХВДП можно добиться стабильного неврологического статуса и отмены поддерживающего лечения. Тем не менее у 13,3% участников сохранялось нестабильное активное течение болезни с недостаточным ответом на терапию.

Уникальностью нашей выборки было наличие больных с разными характерами дебюта (ОПД и ХД) и клиническими вариантами ХВДП (типичным и мультифокальным), что позволило проводить анализ с учётом этих факторов.

По нашим данным, ОПД ХВДП был характерен для более молодых пациентов, по сравнению с ХД, что согласуется с результатами G. Liberatore и соавт. [16]. Участники с ОПД имели более выраженный неврологический дефицит (NIS 94 [76; 97]) и степень инвалидизации (INCAT 5 [3; 5]) на момент манифестации ХВДП. За счёт этого большинство больных с ОПД, несмотря на предполагаемый ложный диагноз ОВДП, в течение месяца от начала заболевания получали патогенетическую терапию. В то же время при ХД медиана времени от манифестации заболевания до получения терапии достигала 10 [4; 70] мес, т.е. задержка в назначении патогенетической терапии была существенной. Возможно, это было одной из причин, по которой через 5 и более лет от начала заболевания участники с ОПД имели менее выраженный неврологический дефицит (NIS 14 [6; 20]) и минимальную инвалидизацию (INCAT 0 [0; 1]). Результаты S. Kuwabara и соавт. согласуются с нашими данными, однако в исследовании G. Liberatore и соавт. у пациентов с ОПД отмечалось менее благоприятное течение заболевания [7, 16]. Такое несоответствие может объясняться случаями позднего распознавания острой ХВДП и длительным ведением таких пациентов в рамках синдрома Гийена–Барре (без назначения терапии ГКС).

В нашей работе 73% участника имели тХВДП, а 27% — мХВДП, что соответствует данным M. Mahdi-Rogers и соавт. [17]. В то же время в исследовании P. Doneddu и соавт. мХВДП встречалась всего у 4% больных [4]. Следует отметить, что в рамках нашей работы отсутствовала возможность выявления пациентов с аутоиммунными нодопатиями с IgG4-антителами (нейрофасцин 155, контактин 1, контактин-ассоциированный протеин, изоформы нейрофасцина 140/186), которые в соответствии с критериями EAN/PNS2021 не относятся к ХВДП из-за особенностей клинического фенотипа, течения болезни и резистентности к терапии первой линии [3, 18, 19]. Тем не менее в нашем исследовании большинство участников с ОПД успешно отвечали на терапию ГКС и имели минимальный неврологический дефицит в отдалённом анамнезе, что не характеризует пациентов с аутоиммунными нодопатиями, в связи с этим мы считаем, что в нашей выборке таких пациентов не было.

В нашем исследовании ОПД чаще наблюдался при тХВДП. Однако он отмечался и у 17% больных с мХВДП, для которого обычно характерно медленно прогрессирующее течение [20]. У большинства участников с тХВДП продолжительность нарастания симптомов не превышала 6 мес, и в подавляющем большинстве случаев (88%) для установления диагноза требовалось менее года. В дебюте заболевания пациенты с тХВДП имели более выраженный неврологический дефицит (NIS 76 [43; 96]) и степень инвалидизации (INCAT 3 [2; 5]) по сравнению с мХВДП. Для большинства пациентов с тХВДП были характерны симметричные дви-

гательные и чувствительные нарушения в верхних и нижних конечностях с преимущественным вовлечением ног, что соответствует клиническим представлениям о данном заболевании и полностью укладывается в его клинические критерии.

После установления диагноза почти всем (97%) участникам нашего исследования с тХВДП назначалась патогенетическая терапия. Предпочтение отдавалось ГКС. ВВИГ проводилась половине больных с тХВДП, нередко в комбинации с ГКС. Четверти пациентов при недостаточной эффективности терапии первой линии назначались цитостатики. До 97% участников с тХВДП отвечали на патогенетическую терапию улучшением, в отдалённом катамнезе в терапии для поддержания ремиссии нуждались меньше половины (42%) таких больных.

Анализ особенностей течения тХВДП показал, что в отдалённом катамнезе сохраняются симметричность симптомов и преимущественное вовлечение нижних конечностей. В дальнейшем у данных пациентов отмечаются меньшей выраженности неврологический дефицит (NIS 20 [10; 28]) и степень инвалидизации (INCAT 0 [0; 2]) по сравнению с мХВДП. Более того, состояние пациентов с тХВДП через 5 и более лет после начала было значимо лучше, чем в дебюте (менее выраженный неврологический дефицит и степень инвалидизации). Это указывает на возможность восстановления двигательных функций и увеличения функциональной активности пациентов на фоне своевременно назначенной патогенетической терапии, и в целом подкрепляет суждение о том, что ХВДП можно отнести к курабельным заболеваниям с благоприятным течением.

Для пациентов с мХВДП в нашем исследовании были характерны более поздний возраст дебюта, довольно негрубый неврологический дефицит (общий балл NIS 22 [12; 53]) и лёгкая степень инвалидизации (INCAT 2 [1; 2]) на момент начала. Заболевание у них зачастую (66,7%) начиналось асимметрично, проявляясь мышечной слабостью и чувствительными нарушениями преимущественно в верхних конечностях, что является известной особенностью мХВДП, но не тХВДП [21]. Отмечалось медленное прогрессирование симптомов (медиана 66 [7; 132] мес), что увеличивало время от дебюта до установления диагноза и, соответственно, старта патогенетической терапии. В 57% случаях мХВДП была диагностирована не раньше, чем через 3 года от начала заболевания (66 [8; 108] мес в сравнении с 3 [2; 9] мес при тХВДП; $p = 0,011$).

Патогенетическая терапия проводилась 75% участникам нашего исследования, страдающим мХВДП, остальные (25%), с менее грубым неврологическим дефицитом, ожидали получение ВВИГ. Только 22% пациентов с мХВДП отвечали улучшением в ответ на терапию ГКС. В 58% случаев была назначена ВВИГ, при этом улучшение было достигнуто у 86% больных, что подкрепляет данные о лучшем ответе на ВВИГ, чем ГКС при мХВДП [20]. В отдалённом катамнезе в терапии для поддержания ремиссии нуждались 83% участников с мХВДП, т.е. в 2 раза чаще, чем при тХВДП (42,4%; $p = 0,02$). Таким образом, мы прослеживаем подтверждение того, что мХВДП является более сложным и трудоёмким для курации по сравнению с тХВДП.

В отдалённом катамнезе у пациентов с мХВДП сохранялись асимметричность симптомов и преимущественное

вовлечение верхних конечностей. Таким образом, при длительном течении болезни не отмечалось трансформации клинических проявлений в характерный для тХВДП симметричный паттерн, что, вероятно, связано с разными патофизиологическими механизмами для каждой из форм [18, 22]. При этом участники с мХВДП на момент катамнеза исследования (на сроках ≥ 5 лет от начала болезни) имели статистически значимо более выраженный неврологический дефицит (NIS 63 [20; 81]) и степень инвалидизации (INCAT 4 [2; 5]) по сравнению с дебютом. CDAS у 50% больных с мХВДП соответствовал нестабильному активному заболеванию (CDAS 5). Можно предположить, что у большинства пациентов с мХВДП возможности патогенетической терапии ограничиваются стабилизацией течения болезни. Таким образом, мы получили подробные сведения о том, как протекает мХВДП в течение многих лет, и смогли представить достаточно аргументов в пользу того, что мХВДП не стоит относить к весьма благоприятным, особенно с учётом того, что неврологический дефицит и степень инвалидизации больных с течением времени прогрессируют, несмотря на проводимую патогенетическую терапию.

Результаты нашего исследования согласуются с данными G. Fargeot и соавт., которые обращают внимание на важность дифференцировки мХВДП от других вариантов, чтобы прогнозировать терапевтический ответ, который обычно хуже, чем при тХВДП. Они также указывают на отмеченные и нами особенности мХВДП: недостаточную эффективность ГКС и плазмафереза, зависимость от ВВИГ и менее благоприятный прогноз при многолетнем течении болезни [20].

Получив столь подробные сведения об особенностях течения разных вариантов ХВДП, мы предприняли усилия для изучения предикторов неблагоприятного течения данного заболевания. В качестве критериев неблагоприятного течения на основании своего опыта и проведённых сравнений мы приняли: недостаточный ответ на терапию ГКС; необходимость поддерживающих курсов терапии; CDAS, равный 3–5 в отдалённом катамнезе. Согласно полученным нами результатам, вероятность неблагоприятного течения при ХВДП повышается при достаточно лёгком неврологическом дефиците в дебюте (общий балл NIS < 60), серьёзным неблагоприятным фактором также является наличие мХВДП. В литературе среди предикторов неблагоприятного течения упоминаются поздний дебют, медленно-прогрессирующее течение, асимметричность симптомов и отсроченная инициация терапии. И, напротив, раннее начало и ОПД, симметричность симптомов, тяжёлый неврологический дефицит в дебюте, рецидивирующее течение болезни, своевременная инициация патогенетической терапии и достаточный ответ на её введение рассматриваются в качестве благоприятных прогностических факторов [7–9, 16, 23]. Наши данные согласуются с ранее описанными предикторами течения ХВДП — для мХВДП как раз характерны поздний возраст дебюта, медленно-прогрессирующее течение, асимметричность симптомов и длительный период времени от дебюта до начала патогенетической терапии. Факт ассоциации низкого балла по NIS в дебюте с неблагоприятным прогнозом может быть обусловлен тем, что треть пациентов выборки были с мХВДП, для которых характерен невыраженный неврологический дефицит в дебюте, чаще с рук, и медленно-прогрессирующее течение, также мы не включили

в исследовании пациентов с сенсорным вариантом ХВДП, для которых характерны негрубый дефицит и более благоприятное течение.

Заключение

тХВДП характеризуется благоприятным профилем течения: 90% пациентов отвечают на патогенетическую терапию 1-й линии в дебюте, 34% пациентов не имеют неврологического дефицита и находятся в стойкой клинической ремиссии спустя 5 и более лет от начала заболевания. При длительном течении болезни (более 5 лет) пациенты с тХВДП имеют меньшую выраженность неврологического дефицита и степень инвалидизации, чем в первые годы болезни, а спустя

5 лет только 53% пациентов нуждаются в медикаментозном поддержании ремиссии. Вероятность неблагоприятного течения ХВДП повышается при нетяжёлом неврологическом дефиците в дебюте (по шкале NIS < 60 баллов) и мХВДП, что зачастую сопряжено с отсроченными постановкой диагноза и инициацией патогенетической терапии. При мХВДП с течением времени сохраняются асимметрия симптомов и большая вовлечённость верхних конечностей, а также наблюдается прогрессирование с формированием более грубого неврологического и функционального дефицита. ХВДП с ОПД зачастую имеет благоприятное течение с менее выраженным неврологическим дефицитом и необходимостью поддерживающей терапии лишь в 23,5% случаев в отдалённом анамнезе [24].

Список источников / References

- Broers M., Bunschoten C., Nieboer D. et al. Incidence and prevalence of CIDP: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2019;52(3–4):161–172. DOI: 10.1159/000494291
- Querol L., Crabtree M., Herepath M. et al. Systematic literature review of burden of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J. Neurol.* 2021;268(10):3706–3716. DOI: 10.1007/s00415-020-09998-8
- Van den Bergh P.Y.K., van Doorn P.A., Hadden R.D.M. et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint Task Force – Second revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2021;26(3):242–268. DOI: 10.1111/jns.12455
- Doneddu P.E., Cocito D., Manganelli F. et al. Italian CIDP Database study group. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2019;90(2):125–132. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318714
- Ризванова А.С., Гришина Д.А., Супонева Н.А. Клиническая гетерогенность хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: трудности диагностики. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(1):56–64. Rizvanova A.S., Grishina D.A., Suponeva N.A. Clinical heterogeneity of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic challenges. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(1):56–64. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-007
- Gorson K.C., van Schaik I.N., Merkies I.S. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010;15(4):326–333. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00284.x
- Kuwabara S., Misawa S., Mori M. et al. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006;77(1):66–70. DOI: 10.1136/jnnp.2005.065441
- Spina E., Topa A., Iodice R. et al. Early predictive factors of disability in CIDP. *J. Neurol.* 2017;264(9):1939–1944. DOI: 10.1007/s00415-017-8578-9
- Al-Zuhairy A., Sindrup S.H., Andersen H., Jakobsen J. A population-based study of long-term outcome in treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2020;61(3):316–324. DOI: 10.1002/mus.26772
- Dyck P.J., Turner D.W., Davies J.L. et al. Electronic case-report forms of symptoms and impairments of peripheral neuropathy. *Can. J. Neurol. Sci.* 2002;29(3):258–266. DOI: 10.1017/s0317167100002043
- Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system. HM Stationery Office; 1976. P. 70.
- Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. *Brain*. 2010;133(10):2838–2844. DOI: 10.1093/brain/awq270
- Супонева Н.А., Арестова А.С., Мельник Е.А. и др. Валидация шкалы суммарной оценки мышечной силы (MRC sum score) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни*. 2023;13(1):68–74. Suponeva N.A., Arestova A.S., Melnik E.A. et al. Validation of the Medical Research Council sum score (MRCss) for use in Russianspeaking patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromuscular Diseases*. 2023;13(1):68–74. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74
- Merkies I.S.J., Schmitz P.I.M. Getting closer to patients: the INCAT Overall Disability Sum Score relates better to patients' own clinical judgement in immune-mediated polyneuropathies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006;77(8):970–972. DOI: 10.1136/jnnp.2005.076174
- Арестова А.С., Мельник Е.А., Зайцев А.Б. и др. Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) для оценки степени инвалидизации у больных хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией: лингвокультурная адаптация в России. *Нервно-мышечные болезни*. 2021;11(4):26–33. Arestova A.S., Melnik E.A., Zaytsev A.B. et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Scale for the assessment of disability level in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: linguocultural ratification in Russia. *Neuromuscular Diseases*. 2021;11(4):26–33. DOI: 10.17650/2222872120211142633
- Liberatore G., Manganelli F., Cocito D. et al. Relevance of diagnostic investigations in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: data from Italian CIDP database. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2020;25(2):152–161. DOI: 10.1111/jns.12378
- Mahdi-Rogers M., Hughes R.A. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in Southeast England. *Eur. J. Neurol.* 2014;21(1):28–33. DOI: 10.1111/ene.12190
- Mathey E.K., Park S.B., Hughes R.A. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015; 86(9):973–985. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309697
- Querol L., Nogales-Gadea G., Rojas-Garcia R. et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology*. 2014;82(10):879–886. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000205
- Fargeot G., Maisonobe T., Psimaras D. et al. Comparison of Lewis–Sumner syndrome with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patients in a tertiary care centre. *Eur. J. Neurol.* 2020;27(3):522–528. DOI: 10.1111/ene.14101
- Ризванова А.С., Мельник Е.А., Гришина Д.А., Супонева Н.А. Синдром Льюиса–Самнера: анализ случаев атипичного дебюта с первичного асимметричного поражения нервов ног. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021;(3):79–88. Rizvanova A.S., Mel'nik E.A., Grishina D.A., Suponeva N.A. Lewis–Sumner syndrome: Analysis of atypical onset with primary asymmetric lesions of lower limb nerves. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2021;(3):79–88. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-79-88
- Lehmann H.C., Burke D., Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2019;90(9):981–987. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320314
- Querol L., Rojas-Garcia R., Casasnovas C. et al. Long-term outcome in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients treated with intravenous immunoglobulin: a retrospective study. *Muscle Nerve*. 2013;48(6): 870–876. DOI: 10.1002/mus.23843
- Гришина Д.А., Супонева Н.А., Ризванова А.С. Стационарное течение атипичных форм хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: клиническое наблюдение за 8 пациентами без проведения патогенетической терапии. *Нервно-мышечные болезни*. 2020;10(2):22–30. Grishina D.A., Suponeva N.A., Rizvanova A.S. Atypical variants of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with benign course: a clinical observation for 8 patients without pathogenic therapy. *Neuromuscular Diseases*. 2020;10(2):22–30.

Информация об авторах

Мельник Евгения Александровна — к.м.н., врач-невролог ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>

Арестова Алина Сафовна — врач-невролог ФГБНУ «Научный центр неврологии», <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>

Бердалина Ирина Александровна — статистик отдела подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования и профессионального развития ФГБНУ «Научный центр неврологии», <https://orcid.org/0009-0001-8707-180X>.

Гнедовская Елена Владимировна — д.м.н., директор Института медицинского образования и профессионального развития ФГБНУ «Научный центр неврологии», <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>

Гришина Дарья Александровна — к.м.н., руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии», <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>

Супонева Наталья Александровна — д.м.н., член-корреспондент РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии», <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Пирадов Михаил Александрович — д.м.н., академик РАН, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Вклад авторов. *Мельник Е.А.* — разработка дизайна и координация исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; *Арестова А.С.* — получение данных для анализа, анализ полученных данных, финальная корректировка текста рукописи; *Бердалина И.А.* — анализ полученных данных; *Гнедовская Е.В.* — координация исследования; *Гришина Д.А.* — разработка дизайна и координация исследования, анализ полученных данных; *Супонева Н.А.*, *Пирадов М.А.* — разработка концепции и дизайна, координация исследования, финальная корректировка текста рукописи.

Information about the authors

Evgeniya A. Melnik — Cand. Sci. (Med.), neurologist, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>

Alina S. Arestova — neurologist, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>

Irina A. Berdalina — statistician, Department of training of highly qualified personnel, Institute of Medical Education and Professional Development, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0001-8707-180X>.

Elena V. Gnedovskaya — D. Sci. (Med.), Director, Institute of Medical Education and Professional Development, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>

Darya A. Grishina — Cand. Sci. (Med.), Head, Center for Diseases of the Peripheral Nervous System, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>

Natalia A. Suponeva — D. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Mikhail A. Piradov — D. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Author contribution. *Melnik E.A.* — development of the design and coordination of the study, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; *Arestova A.S.* — obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, final correction of the manuscript text; *Berdalina I.A.* — analysis of the obtained data; *Gnedovskaya E.V.* — research coordination; *Grishina D.A.* — development of design and coordination of the study, analysis of the data obtained; *Suponeva N.A.*, *Piradov M.A.* — development of concept and design, coordination of the study, final correction of the manuscript text.



Аффективные нарушения у пациентов, перенёсших COVID-19

А.Г. Михеева, М.П. Топузова, В.А. Малько, Е.С. Жилина, А.А. Михайлова, Д.И. Лагутина, Т.Л. Каронова, Т.М. Алексеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) привела к высокой распространённости постковидного синдрома (ПКС), частым проявлением которого являются аффективные нарушения.

Цель исследования — изучение встречаемости аффективных нарушений в рамках ПКС и их особенностей.

Материалы и методы. Обследованы пациенты, перенёсшие COVID-19 ($n = 91$; возраст 24–84 года; медиана выздоровления — 7 мес). Использовались опросники: BDI, HADS (выявление тревоги и депрессии); шкала апатии Starskein; FIS, FSS (оценка усталости); MoCA, MMSE, FAB (оценка когнитивных функций); FIRST, ESS, PSQI, ISI (выявление нарушений сна); EQ5D (оценка качества жизни (КЖ)). Сбор анамнеза заболевания COVID-19, состояния пациентов после выписки проводили с помощью специально разработанного опросника. Дополнительно анализировали электронные истории болезней, выписные эпикризы, выполняли неврологический осмотр.

Результаты. В исследуемой группе 65 (71,4%) пациентов имели признаки постковидного синдрома. Аффективные нарушения встречались в 33 (50,8%) случаях, наиболее частые из них: апатия (78,7%), тревожность (66,7%), усталость (60,6%). Депрессивные расстройства выявлены у 12 (36,3%) пациентов. У 7 (21,2%) пациентов снижались когнитивные функции. В 16 (48,5%) случаях наблюдались расстройства сна. Выявлена прямая взаимосвязь между депрессивными расстройствами и усталостью, согласно данным BDI, FIS и FSS ($r_s = 0,711$; $r_s = 0,453$), депрессивными расстройствами и тревожностью ($r_s = 0,366$), усталостью и апатией ($r_s = 0,350$). Наличие тревожности повышало риск развития сомнологических расстройств ($r_s = 0,683$). Выявлено, что при наличии аффективных нарушений снижается КЖ вследствие негативного влияния длительно сохраняющейся усталости и развития депрессивных расстройств.

Заключение. Разные виды аффективных нарушений, развивающихся после перенесённого COVID-19, тесно связаны между собой, усугубляя проявления друг друга. Раннее выявление и лечение таких расстройств позволит улучшить КЖ и сохранить трудоспособность пациентов.

Ключевые слова: COVID-19; постковидный синдром; депрессия; апатия; тревожность; усталость

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова (протокол № 0212-22 от 26.12.2022).

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

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

Адрес для корреспонденции: 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова». E-mail: amikheevag@mail.ru. Михеева А.Г.

Для цитирования: Михеева А.Г., Топузова М.П., Малько В.А., Жилина Е.С., Михайлова А.А., Лагутина Д.И., Каронова Т.Л., Алексеева Т.М. Аффективные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023;17(4):17–27.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.2>

Поступила 03.09.2022 / Принята в печать 23.03.2023 / Опубликовано 25.12.2023

Mood Disorders After COVID-19

Anna G. Mikheeva, Mariya P. Topuzova, Valeriya A. Malko, Ekaterina S. Zhilina,
Arina A. Mikhailova, Daria I. Lagutina, Tatiana L. Karonova, Tatyana M. Alekseeva

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. The COVID-19 pandemic has led to a high prevalence of post-COVID-19 syndrome (PCS), with mood disorders being the most common manifestations.

Objective: To study the prevalence of PCS-associated mood disorders and their features.

Materials and methods. We examined patients after COVID-19 ($n = 91$; age: 24–84 years; median time to recovery: 7 months) using the following tools: the BDI and HADS (screening for anxiety and depression); the Starkstein Apathy Scale; FIS and FSS (fatigue assessment); the MoCA, MMSE, and FAB (cognitive assessment); the FIRST, ESS, PSQI, and ISI (sleep disorders evaluation); the EQ5D (quality of life measurement). We designed a special questionnaire to collect data related to a history of COVID-19 and patients' condition after discharge. In addition, we analyzed electronic medical records and discharge summaries and performed neurological examination.

Results. Of all the examined patients, 65 (71.4%) participants had signs and symptoms of PCS. Mood disorders were observed in 33 (50.8%) cases, with apathy (78.7%), anxiety (66.7%), and fatigue (60.6%) being the most common. Depressive disorders were found in 12 (36.3%) patients. Cognitive functions were impaired in 7 (21.2%) patients; sleep disorders were observed in 16 (48.5%) cases. We found a positive correlation between depressive disorders and fatigue based on the BDI, FIS, and FSS scores ($r_s=0.711$; $r_s=0.453$), depressive disorders and anxiety ($r_s=0.366$), fatigue and apathy ($r_s=0.350$). Anxiety increased the risk of sleep disorders ($r_s=0.683$). Quality of life has been shown to decrease in patients with mood disorders due to the negative effect of long-term fatigue and depressive disorders.

Conclusions. There is a close connection between different types of mood disorders that develop after COVID-19 and exacerbate symptoms of each other. Early diagnosis and treatment of these disorders can improve patients' quality of life and preserve their ability to work.

Keywords: COVID-19; post-COVID-19 syndrome; depression; apathy; anxiety; fatigue

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of Almazov National Medical Research Centre (protocol No. 0212-22, 26 December 2022).

Source of funding. The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated 20 April 2022).

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

For correspondence: 197341, Russia, St. Petersburg, Akkuratova str., 2. Almazov National Medical Research Centre.
E-mail: amikheevag@mail.ru. Mikheeva A.G.

For citation: Mikheeva A.G., Topuzova M.P., Malko V.A., Zhilina E.S., Mikhailova A.A., Lagutina D.I., Karonova T.L., Alekseeva T.M. Mood disorders after COVID-19. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(4):17–27. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.2>

Received 03.09.2022 / Accepted 22.03.2023 / Published 25.12.2023

Введение

Пандемия COVID-19 привела к широкой распространённости постковидного синдрома (ПКС), с которым в настоящее время сталкиваются врачи многих специальностей. Данное состояние имеет 2 фазы: подострую симптоматическую, когда имеются симптомы в течение 4–12 нед после заболевания, и хроническую, когда симптомы, которые не могут быть объяснены каким-либо альтернативным диагнозом, сохраняются более 12 нед [1–3]. Распространённость ПКС достигает 10–65%, а для пациентов, которые были госпитализированы в остром периоде COVID-19, — 85% [3, 4].

Неврологические нарушения у пациентов могут появляться с первых дней заболевания. В 2020 г. в США провели исследование, в которое вошли 509 пациентов, прошедших стационарное лечение по поводу COVID-19. В результате было показано, что 82,3% участников исследования столкнулись с неврологическими нарушениями на разных этапах болезни. Наиболее часто встречались миалгия, головная боль, делирий, головокружение, дисгевзия и anosmia [5].

Для неврологических проявлений ПКС в иностранной литературе есть специальный термин — «neuro-PASC» (neurological manifestations of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection) [6]. Нарушение памяти и внимания, повышенная тревожность, признаки депрессии, апатия, нарушения сна, утомляемость, миалгии, головная боль и головокружение — самые распространённые симптомы neuro-PASC [7–10]. Помимо отдельных симптомов, указывающих на вовлечение нервной системы в патологический процесс в постковидном периоде, у некоторых пациентов на фоне и после перенесённой инфекции COVID-19 развиваются более серьёзные неврологические осложнения: инсульты, эпилепсия, нервно-мышечные и демиелинизирующие заболевания, такие как миастения, синдром Гийена–Барре и др. [11–14].

Механизм развития ПКС до конца не изучен, несмотря на высокую встречаемость [2]. Предполагается, что тропность вируса SARS-CoV-2 к структурам нервной системы связана с его высоким сродством к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который экспрессируется не только на пневмоцитах 2-го типа, но и в нейронах и глиальных клетках [11]. Кроме того, связывание вируса с рецепторами АПФ2 в эндотелии сосудов может приводить к возникновению эндотелиита, коагулопатии, артериального и венозного тромбозов, в результате чего развиваются такие осложнения, как ишемические инсульты, церебральный венозный тромбоз, внутримозговое или субарахноидальное кровоизлияние [15]. Высказана гипотеза о развитии аффективных нарушений на фоне и после перенесённой инфекции COVID-19, согласно которой нейropsychологические нарушения могут быть вызваны нарушением функционирования ГАМКергической системы вследствие воспаления, вызванного SARS-CoV-2 [16]. Согласно данной литературе, впервые возникшая депрессия может быть инициирована выбросом цитокинов, например интерлейкина-6 (ИЛ-6), во время острой фазы COVID-19 и уменьшается по мере нормализации уровня цитокинов независимо от применения антидепрессантов. Это говорит о том, что применение лекарств, снижающих активность цитокинов, может уменьшить вероятность аффективных проявлений после перенесённой инфекции COVID-19, но для лучшего понимания этого процесса требуются дальнейшие исследования [17].

Целью данного исследования явилось изучение встречаемости аффективных нарушений в рамках ПКС и их особенностей.

Материалы и методы

В исследовании принял участие 91 пациент (38 мужчин и 53 женщины) в возрасте 24–84 лет (средний возраст 58,7 года). Коронавирусная инфекция была подтверждена ПЦР-тестом. Во время заболевания COVID-19 71 (78%)

пациентов проходили стационарное лечение на базе лечебно-реабилитационного комплекса НМИЦ им. В.А. Алмазова, который летом 2021 г. функционировал как инфекционный госпиталь. Медиана выздоровления составила 7 мес. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова (протокол № 0212-22 от 26.12.2022).

Проводили амбулаторное клинико-неврологическое обследование пациентов.

Сбор анамнестических данных о периоде заболевания COVID-19 и состоянии пациентов после выписки из стационара осуществляли с помощью созданного нами опросника, который включает несколько разделов, позволяющих оценить анамнестические данные пациента об остром периоде COVID-19 и состоянии после выписки из стационара, наличие хронических заболеваний, факт вакцинации, ретроспективную оценку нарушений когнитивных и аффективных функций, а также сна, имеющих место COVID-19.

Когнитивные функции оценивали с использованием Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment — MoCA), краткого теста психического состояния (Mini-Mental State Examination — MMSE), батареи лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery — FAB); апатию и депрессию — по шкалам депрессии Бека (Beck Depression Inventory — BDI), госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety And Depression Scale — HADS) и шкале апатии Starskein; усталость — по шкалам влияния усталости (Fatigue Impact Scale — FIS) и выраженности утомляемости (Fatigue Severity Scale — FSS). Кроме того, пациентам были предложены опросники для выявления нарушений сна: тест Форда для оценки реакции на стресс (Ford Insomnia Response to Stress Test — FIRST), Эпвортская шкала сонливости (Epworth sleepiness scale — ESS), Питтсбургский опросник для определения индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index — PSQI), индекс тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index — ISI). Оценку качества жизни (КЖ) проводили по Европейскому опроснику КЖ (EuroQol five dimensions questionnaire — EQ5D).

Шкалы MoCA и MMSE являются одними из самых часто используемых в мире для скрининговой оценки когнитивных функций [18]. MoCA содержит в себе 10 пунктов, MMSE — 9. Максимально возможный балл для обеих шкал — 30, при этом нормой для MoCA считается результат более 26 баллов, для MMSE — более 28. Наряду с вышеупомянутыми шкалами врачи и учёные часто применяют FAB, благодаря её чувствительности к лобной дисфункции и простоте применения [19]. Данная шкала состоит из 6 пунктов, каждый из которых оценивается в 0–3 балла. Нормой считается результат более 16 баллов.

Шкала депрессии Бека (BDI) представляет собой самоопросник, состоящий из 21 вопроса, по каждому из которых можно набрать от 0 до 3 баллов (суммарный балл — до 63) [20]. Результат интерпретируется следующим образом: 0–9 — отсутствие депрессивных симптомов; 10–15 — лёгкая депрессия (субдепрессия); 16–19 — умеренная депрессия; 20–29 — выраженная депрессия (средней тяжести); 30–63 — тяжёлая депрессия [21].

Шкала HADS включает 2 раздела и позволяет определить наличие у пациента тревоги и депрессии. Каждый раздел состоит из 7 вопросов, оцениваемых в 0–3 балла. Результат 0–7 баллов свидетельствует об отсутствии тревоги/депрессии; 8–10 баллов — о наличии субклинически выраженной тревоги/депрессии; более 10 баллов — клинически значимой тревоги/депрессии [22].

Шкала апатии Starskein состоит из 14 вопросов, каждый из которых оценивается в 0–3 баллов. Апатия считается клинически значимой, если пациент набирает 14 и более баллов [23].

Шкала FIS представляет собой 40 утверждений, даёт возможность определить степень влияния усталости на КЖ пациента. Каждый пункт оценивается в 0–4 баллов (0 — никогда; 1 — редко; 2 — иногда; 3 — часто; 4 — всегда). Все утверждения делятся на 3 раздела: когнитивная подшкала, подшкала физического состояния, психосоциальная подшкала (для каждой подшкалы возможная сумма баллов — до 40). Отдельно оценивается суммарный балл: от 0 до 160. Пороговых значений для подшкал и шкалы в целом нет. Считается, что более высокий балл свидетельствует о большем влиянии усталости на КЖ [24].

Шкала FSS состоит из 9 утверждений, каждое из которых пациенту предлагается оценить в баллах от 1 до 7, где 1 — «полностью не согласен», а 7 — «полностью согласен». Набранные баллы суммируются, и выводится среднее значение. Данный опросник позволяет оценить степень выраженности усталости пациента на протяжении последней недели. Средний балл выше 4 свидетельствует о наличии усталости [25].

Тест FIRST включает 9 пунктов, в которых пациенту предлагается оценить вероятность появления трудностей при засыпании после определённых ситуаций. Оценка проводится по шкале от 1 до 4 баллов: 1 — едва ли; 2 — возможно; 3 — вполне вероятно; 4 — очень вероятно. Суммарный балл может варьировать от 9 до 36. Чем выше результат, тем более вероятно появление у пациента нарушений сна [26].

Шкала ESS позволяет пациентам оценить вероятность засыпания в 8 разных ситуациях в дневное время. Каждый пункт оценивается в 0–3 балла, суммарно можно набрать до 24 баллов. Избыточная дневная сонливость имеет место, если пациент набирает более 10 баллов [27].

PSQI является стандартизированным самоопросником, позволяющим оценить качество сна за последний месяц. Он состоит из 7 компонентов: продолжительность, нарушения, латентность, эффективность сна, использование снотворных препаратов, нарушения повседневной активности из-за сонливости, общее качество сна. Каждый компонент оценивается в 0–3 балла, где 0 — нарушений нет; 3 — максимально выраженные нарушения. Возможный суммарный балл — до 21. Пациенты, набравшие более 5 баллов, имеют нарушения сна [26].

ISI — самоопросник, состоящий из 7 вопросов, который позволяет оценить ночной и дневной компоненты инсомнии. Ответы оцениваются в 0–4 балла, где 0 — нет проблем; 4 — очень тяжёлая проблема. Суммарный балл может быть до 28 и интерпретируется следующим образом: 0–7 баллов — инсомнии нет; 8–14 — субклиническая инсомния; 15–21 — умеренная инсомния; 22–28 — тяжёлая инсомния [28].

EQ5D состоит из 6 вопросов: «Подвижность», «Самообслуживание», «Активность», «Боль/дискомфорт», «Тревога/депрессия», «Сравнение нынешнего состояния здоровья с уровнем здоровья год назад». Каждый пункт оценивается от 1 до 3 баллов. Чем выше балл, тем хуже оценка. Если пациент набирает 6 баллов, то считается, что у него нет нарушения КЖ; 7–12 баллов — имеют место умеренные нарушения; 13 баллов и более — выраженные нарушения [29].

С целью наиболее полного и точного сбора данных об остром периоде COVID-19 проводился анализ электронных историй болезней по системе QMS (у пациентов, проходивших лечение на базе лечебно-реабилитационного комплекса), а также выписных эпикризов (в случаях, когда пациенты проходили стационарное лечение COVID-19 в других стационарах). Для оценки неврологического статуса выполнялся неврологический осмотр.

Во время визита у пациентов забирали кровь с дальнейшим биобанкированием сыворотки и плазмы крови.

Статистический анализ проводили в программе «IBM SPSS Statistics v. 23.0». Использовали методы описательной статистики, *t*-критерий Стьюдента, коэффициент корреляции Спирмена, метод линейной регрессии, расчёт отношений шансов.

Все пациенты в зависимости от выявленных у них нарушений были разделены на группы. На момент исследования

26 (28,6%) человек не предъявляли жалоб и не имели объективных нарушений со стороны нервной системы. Они составили контрольную группу. У 33 (36,3%) человек были выявлены аффективные нарушения, у 19 (20,9%) — когнитивные нарушения на фоне COVID-19, причём часть пациентов имели и аффективные, и когнитивные нарушения одновременно (7 человек), у 19 (20,9%) человек имели место нарушения сна. Кроме того, в ходе исследования было определено, что у 7 (7,7%) человек развился дебют заболеваний периферической нервной системы после перенесённой COVID-19, у 3 (3,3%) — острые нарушения мозгового кровообращения на фоне COVID-19, у 3 (3,3%) — дебют демиелинизирующих заболеваний (среди них 2 случая рассеянного склероза, 1 — острого рассеянного энцефаломиелита), у 1 (1,1%) — дебют нервно-мышечного заболевания (миастении), у 2 (2,2%) — стойкая анозмия. Стоит отметить, что пациенты с дебютом неврологических заболеваний на фоне COVID-19 входили только в одну группу пациентов с соответствующей нозологией и не могли быть включены в другие группы пациентов.

В данной статье будет проведён анализ данных пациентов с аффективными нарушениями (*n* = 33).

Результаты

Характеристика пациентов и особенности течения острого периода COVID-19 представлены в табл. 1–3.

Таблица 1. Характеристика пациентов контрольной и исследуемой групп, *n* (%)

Table 1. Characteristics of patients from the control and study groups, *n* (%)

Показатель Parameter	Контрольная группа Control group (<i>n</i> = 26)	Пациенты с аффективными нарушениями Patients with mood disorders (<i>n</i> = 33)
Пол: Sex:		
мужчины male	14	10
женщины female	12	23
Средний возраст, лет Mean age, years	60,5 ± 14,1	53,0 ± 14,3
Вакцинация: Vaccination:		
нет no	15	27
до COVID-19 before COVID-19	2	4
после COVID-19 after COVID-19	9	2
Тяжесть заболевания: Disease severity:		
лёгкая mild	5	3
средняя moderate	17	20
тяжёлая severe	4	9
Срок после выздоровления (медиана), мес Time after recovery (median), months	7	7
Терапия острого периода COVID-19: Acute COVID-19 treatment:		
противовирусная терапия antiviral agents	0 (0%)	2 (6%)
кислородотерапия oxygen therapy	19 (73%)	23 (69,7%)
глюкокортикостероиды glucocorticoids	18 (69,2%)	23 (69,7%)
ингибиторы янус-киназ Janus kinase inhibitors	3 (11,5%)	11 (33,3%)
моноклональные антитела monoclonal antibodies	2 (7,6%)	0 (0%)
ингибиторы ИЛ-6 IL-6 inhibitors	3 (11,5%)	9 (27,3%)
Лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии Intensive care unit treatment	1	4

Таблица 2. Особенности течения COVID-19: симптомы, беспокоившие пациентов в остром периоде COVID-19, n (%)

Table 2. Features of the COVID-19 course: symptoms during acute COVID-19, n (%)

Симптомы Symptoms	Контрольная группа	Пациенты с аффективными нарушениями
	Control group (n = 26)	Patients with mood disorders (n = 33)
Повышение температуры Fever	21 (80,8%)	32 (97%)
Общая слабость Fatigue	23 (88,4%)	30 (90,9%)
Кашель Cough	15 (57,7%)	23 (69,6%)
Одышка Dyspnea	19 (73,1%)	21 (63,6%)
Снижение аппетита Reduced appetite	13 (50%)	22 (66,6%)
Потливость Sweating	17 (65,3%)	20 (60,6%)
Боль в грудной клетке Chest pain	6 (23,1%)	11 (33,3%)
Ринит Rhinitis	5 (19,2%)	7 (21,2%)

Таблица 3. Особенности течения COVID-19: неврологические и общесоматические симптомы, беспокоившие пациентов в остром периоде COVID-19 и на момент обследования, n (%)

Table 3. Features of the COVID-19 course: neurological and somatic symptoms during acute COVID-19 and at the time of examination, n (%)

Нарушения Disorders	Контрольная группа		Пациенты с аффективными нарушениями	
	Control group (n = 26)		Patients with mood disorders (n = 33)	
	во время COVID-19 during COVID-19	на момент обследования at the time of examination	во время COVID-19 during COVID-19	на момент обследования at the time of examination
Ухудшение памяти (субъективно) Memory impairment (subjective)	8 (30,8%)	7 (26,9%)	16 (48,5%)	15 (45,4%)
Нарушение сна Sleep disorder	13 (50%)	6 (23,1%)	24 (72,7%)	18 (54,5%)
Тревога и депрессия (субъективно) Anxiety and depression (subjective)	6 (23,1%)	3 (11,5%)	18 (54,5%)	18 (54,5%)
Головная боль Headache	10 (38,5%)	5 (19,2%)	15 (45,4%)	5 (15,1%)
Мышечная слабость Muscle weakness	9 (34,6%)	4 (15,4%)	14 (42,4%)	8 (24,2%)
Боль в спине и конечностях Back and limb pain	5 (19,2%)	1 (3,8%)	11 (33,3%)	11 (33,3%)
Боль в мышцах Muscle pain	4 (15,4%)	0 (0%)	11 (33,3%)	3 (9,1%)
Утрата обоняния Anosmia	13 (50%)	0 (0%)	22 (66,6%)	4 (12,1%)
Утрата вкуса Ageusia	11 (42,3%)	0 (0%)	19 (57,6%)	3 (9,1%)

Среди пациентов с аффективными нарушениями объективно депрессивные расстройства были выявлены у 12 (36,3%) пациентов, апатия — у 26 (78,7%). Тревожность отмечена у 22 (66,7%) человек, из них 13 (59,1%) пациентов имели субклиническую тревогу, а 9 (40,9%) — клинически выраженную. Усталость была объективно выявлена у 20 (60,6%) пациентов. Важно отметить, что признаки эмоционально-аффективных нарушений у пациентов исследуемой группы развились, несмотря на более частое применение упреждающей терапии: ингибиторы янус-киназ данной категории больных назначались чаще, чем пациентам контрольной группы, в 2,9 раза (33,3% и 11,5% случаев соответственно); ингибиторы ИЛ-6 — в 2,4 раза (27,3% и 11,5% случаев, соответственно). Противовирусные препараты, кислородоте-

рапия, глюкокортикостероиды и моноклональные антитела пациентов обеих групп назначались практически с одинаковой частотой (в процентном соотношении; табл. 1). Были рассчитаны отношение шансов развития аффективных нарушений в зависимости от различных симптомов острого периода COVID-19. Так, наличие в остром периоде нарушений сна повышало риск развития аффективных нарушений в 2,7 раза; тревоги и депрессии (субъективно) — в 2,8 раза; гипо- или аносии — в 2 раза; гипо- или агевзии — в 1,8 раза.

Важно, что ретроспективно пациенты исследуемой группы не отмечали у себя аффективных нарушений до COVID-19. Средние оценки по шкалам в исследуемой и контрольной группах представлены в табл. 4.

Таблица 4. Результаты оценки аффективных нарушений в исследуемых группах, баллы ($M \pm \sigma$)

Table 4. Results of mood disorders assessment in the examined groups, scores ($M \pm \sigma$)

Шкала оценки Screening tool	Контрольная группа Control group ($n = 26$)	Пациенты с аффективными нарушениями Patients with mood disorders ($n = 33$)	p
BDI	3,885 \pm 3,410	10,545 \pm 7,268	< 0,001
Шкала апатии Starskein Starskein Apathy Scale	6,077 \pm 4,335	15,909 \pm 6,090	< 0,001
HADS (тревога) HADS (anxiety)	3,962 \pm 2,584	8,788 \pm 3,959	< 0,001
FIS	36,077 \pm 21,779	61,848 \pm 29,416	< 0,001
FSS	3,341 \pm 1,688	4,278 \pm 1,409	0,027

Таблица 5. Результаты оценки когнитивных функций в исследуемых группах пациентов, баллы ($M \pm \sigma$)

Table 5. Cognitive assessment results in the examined patients, scores ($M \pm \sigma$)

Шкала оценки Screening tool	Контрольная группа Control group ($n = 26$)	Пациенты с аффективными нарушениями Patients with mood disorders ($n = 26$)	Пациенты с аффективными и когнитивными нарушениями Patients with mood and cognitive disorders ($n = 7$)
MMSE	29,1 \pm 1,1	29,5 \pm 1,0	27,1 \pm 0,9
MoCA	27,6 \pm 1,2	28,1 \pm 1,3	25,6 \pm 2,0
FAB	17,7 \pm 0,6	17,6 \pm 0,8	17,1 \pm 1,2

Таблица 6. Средние оценки по опросникам для оценки нарушений сна, баллы ($M \pm \sigma$)

Table 6. Mean scores for sleep disorders assessment, scores ($M \pm \sigma$)

Шкала оценки Screening tool	Контрольная группа Control group ($n = 26$)	Пациенты с аффективными нарушениями Patients with mood disorders ($n = 33$)	p
FIRST	14,235 \pm 3,133	18,167 \pm 6,418	0,014
ESS	5,364 \pm 3,831	4,962 \pm 3,572	–
PSQI	9,118 \pm 8,298	14,333 \pm 7,883	–
ISI	2,647 \pm 2,448	10,625 \pm 6,439	< 0,001

У 7 (21,2%) пациентов, помимо аффективных нарушений, имелось снижение когнитивных функций. В табл. 5 представлены средние оценки по когнитивным шкалам среди пациентов только с аффективными нарушениями, когнитивными и аффективными нарушениями, а также в контрольной группе. При сравнении результатов тестирования когнитивных функций в группе пациентов с аффективными нарушениями и контрольной группе достоверных различий не выявлено.

Помимо этого, пациентам были предложены опросники для выявления нарушений сна. Среди пациентов с аффективными нарушениями в 48,5% случаев (16 человек из 33) имелись расстройства сна, среди них 87,5% (14 человек) — инсомния, 12,5% (2 человека) — парасомнии. При этом стоит уточнить, что 56,2% пациентов (9 человек из 16) при ретроспективной оценке отметили у себя наличие сомнологических нарушений до COVID-19. Полученные результаты представлены в табл. 6.

При анализе данных была выявлена прямая корреляционная связь между оценками по шкалам BDI, FSS и FIS:

- 1) BDI и FIS (психосоциальный компонент) — высокая ($r_s = 0,724$; $p < 0,001$);
- 2) BDI и FIS (когнитивный компонент) — умеренная ($r_s = 0,544$; $p = 0,001$);
- 3) BDI и FIS (общий балл) — высокая ($r_s = 0,711$; $p < 0,001$);
- 4) BDI и FSS — умеренная ($r_s = 0,453$; $p = 0,008$).

Был проведён регрессионный анализ и составлены уравнения парной линейной регрессии для показателей шкал FIS и FSS:

- 1) $Y(\text{FIS общий}) = 2,817 \times x(\text{BDI}) + 32,145$;
- 2) $Y(\text{FSS}) = 0,091 \times x(\text{BDI}) + 3,324$.

Таким образом, при увеличении показателя оценки по шкале BDI на 1 следует ожидать увеличения показателя «FIS общий» на 2,817 (рис. 1); показателя «FSS» — на 0,091 (рис. 2), т.е. депрессивные расстройства и усталость

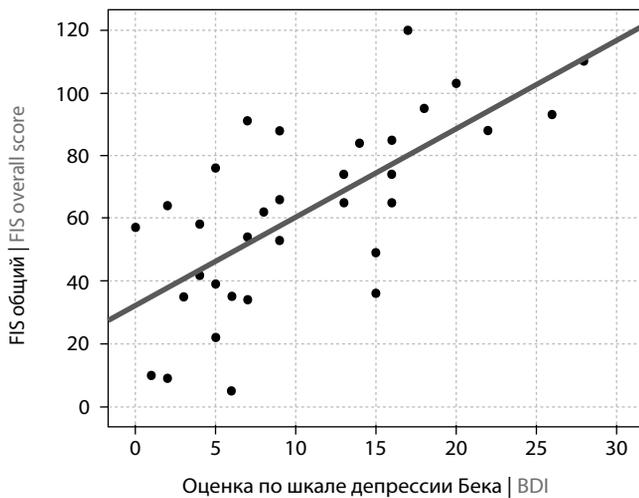


Рис. 1. Взаимосвязь степени влияния общей усталости на КЖ (показатель «FIS общий») и выраженности депрессии (по шкале BDI).
Fig. 1. Correlation of the impact of overall fatigue on quality of life (FIS overall score) and the depression severity (BDI).

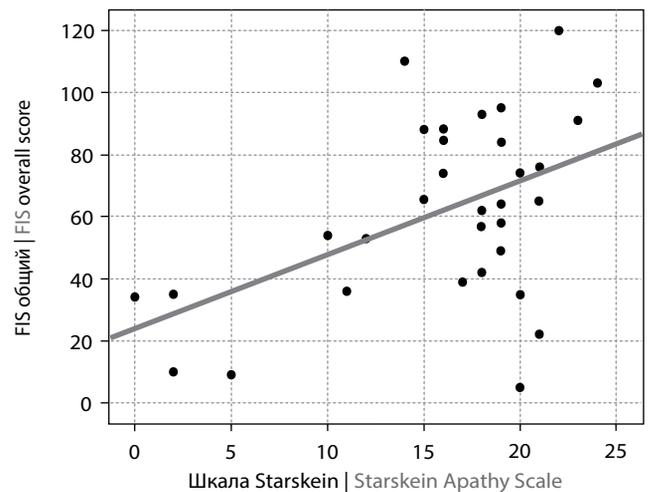


Рис. 3. Взаимосвязь степени влияния общей усталости на КЖ и выраженности апатии.
Fig. 3. Correlation of the impact of overall fatigue on quality of life and the apathy severity.

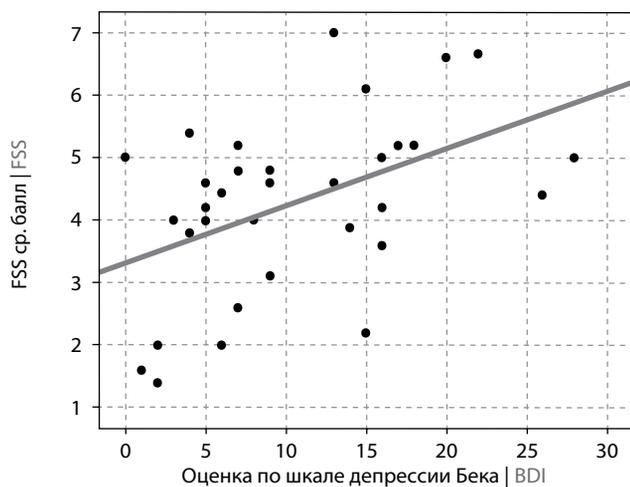


Рис. 2. Взаимосвязь степени выраженности усталости (показатель «FSS») и выраженности депрессии (по шкале BDI).
Fig. 2. Correlation of the fatigue severity (FSS score) and the depression severity (BDI score).

взаимосвязаны. Пациенты с более высоким уровнем усталости имеют более выраженные признаки депрессии, и наоборот.

Стоит отметить, что в группе пациентов, которых беспокоили тревога и депрессия в острый период заболевания COVID-19, на момент исследования оценка по шкале BDI была достоверно выше ($13,3 \pm 7,6$ и $7,2 \pm 5,3$; $p = 0,011$).

Выявлена умеренная прямая корреляционная связь между оценками по шкале апатии Starskein и суммарным баллом по шкале FIS, а также психосоциальным её компонентом ($r_s = 0,350$, $p = 0,046$; $r_s = 0,394$, $p = 0,023$). Был проведён регрессионный анализ и составлено уравнение парной линейной регрессии:
 $Y(\text{FIS общий}) = 2,356 \times x(\text{Starskein}) + 24,224$.

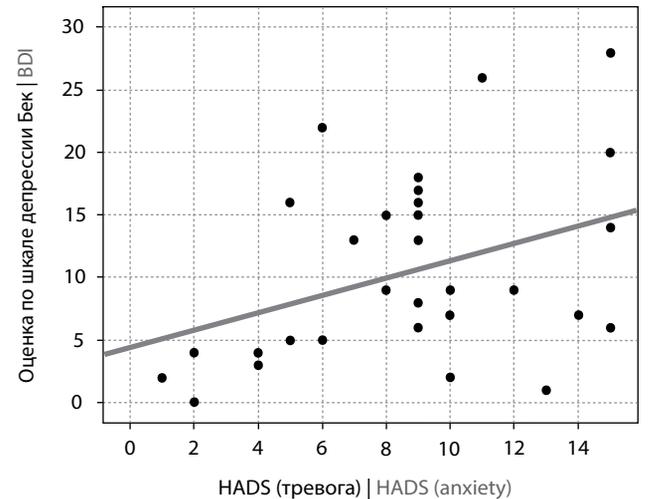


Рис. 4. Взаимосвязь выраженности депрессии и тревоги.
Fig. 4. Correlation of the depression and anxiety severity.

Таким образом, при увеличении оценки по шкале апатии Starskein на 1 ожидается увеличение суммарного показателя по шкале FIS на 2,365 (рис. 3), т.е. степень влияния усталости на повседневную активность пациентов нарастает при увеличении выраженности апатии, что позволяет сделать вывод о том, что апатия оказывает прямое негативное влияние на уровень усталости и КЖ.

Обнаружено, что тревожность и депрессивные расстройства напрямую взаимосвязаны, оказывают негативное влияние друг на друга, согласно результатам шкал HADS (тревога) и BDI ($r_s = 0,366$; $p = 0,036$). Наличие у пациента тревожности повышает риск развития у него сомнологических расстройств: установлена заметная прямая корреляционная связь между оценкой по шкале HADS (тревога) и результатом теста Форда ($r_s = 0,683$; $p = 0,001$). При этом

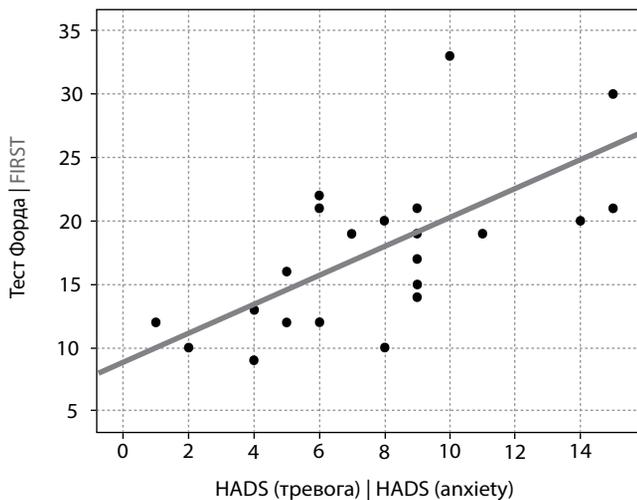


Рис. 5. Зависимость вероятности появления трудностей при засыпании от тревоги.

Fig. 5. Relationship between the likelihood of sleep disturbances and anxiety.

связи между депрессивными расстройствами и апатией не выявлено.

После проведения регрессионного анализа были составлены уравнения парной линейной регрессии для показателей шкалы BDI и теста Форда:

- 1) $Y(\text{BDI BDI}) = 0,686 \times x(\text{HADS (тревога)}) + 4,521$;
- 2) $Y(\text{тест Форда}) = 1,143 \times x(\text{HADS (тревога)}) + 8,831$.

Таким образом, при увеличении оценки по шкале HADS (тревога) на 1 результат по шкале BDI увеличивается на 0,686 (рис. 4), а теста Форда — на 1,143 (рис. 5), т.е. наличие у пациента тревожности увеличивает степень выраженности у него депрессивных расстройств и сомнологических нарушений, причём сон страдает в большей степени.

При этом выраженность тревоги (согласно оценке по шкале HADS (тревога)) не имела взаимосвязи с влиянием усталости на КЖ (с суммарным баллом по шкале FIS).

В анализируемой группе пациентов выраженность депрессивных расстройств, тревоги и апатии не имела зависимо-

сти от пола, возраста, тяжести перенесённого COVID-19, наличия вакцинации, проводимого лечения, уровня когнитивных функций. И в группе пациентов с аффективными нарушениями и в контрольной группе отмечалось снижение уровня КЖ (согласно оценке по шкале EQ5D), однако при наличии аффективных нарушений оно было более выражено (табл. 7).

Установлена умеренная прямая корреляционная связь между оценками по шкале EQ5D и шкалам FIS ($r_s = 0,440$; $p = 0,01$), FSS ($r_s = 0,362$; $p = 0,039$). Кроме того, отмечалась умеренная прямая корреляционная связь между показателями по шкалам EQ5D и BDI ($r_s = 0,369$; $p = 0,035$). Таким образом, у пациентов с аффективными нарушениями усталость и признаки депрессии оказывают негативное влияние на КЖ.

Мы не обнаружили зависимости снижения уровня КЖ от пола, возраста, тяжести COVID-19, продолжительности периода после выздоровления, наличия вакцинации ни в одной из групп.

Обсуждение

В структуре ПКС достаточно часто встречаются аффективные нарушения. Так, в исследовании С. Huang и соавт. показано, что через 6 мес после выздоровления 23% пациентов (367 из 1617 человек) страдали от тревоги и депрессии [30]. В работе Y. Chen в первые 3 мес после выздоровления среди 898 пациентов депрессия была выявлена в 21% случаев, а тревога — в 16,4% [31]. Согласно нашим данным, 36,2% пациентов (33 из 91) столкнулись с аффективными нарушениями в постковидном периоде.

Выявлено, что усталость в постковидном периоде может затрагивать до 65% пациентов, при этом её уровень коррелирует с тревогой (оценка по шкале HADS) [10]. Среди исследуемых нами пациентов усталость была объективно выявлена в 60,6% случаев, что соответствует данным литературы, однако полученные взаимосвязи распределились несколько иначе: усталость, депрессия и апатия взаимно усугубляют друг друга. При этом статистически значимой связи между усталостью и тревогой нами не установлено.

В остром периоде COVID-19 апатия затрагивает до 92% пациентов [32]. В постковидном периоде также отмеча-

Таблица 7. Оценка КЖ пациентов в исследуемых группах, баллы ($M \pm \sigma$)

Table 7. Quality of life assessment in the examined groups, scores ($M \pm \sigma$)

Показатель EQ5D EQ5D score	Контрольная группа Control group (n = 26)	Пациенты с аффективными нарушениями Patients with mood disorders (n = 33)	p
Подвижность Mobility	1,303 ± 0,467	1,154 ± 0,368	–
Самообслуживание Self-care	1,091 ± 0,292	1,038 ± 0,196	–
Активность Usual activities	1,455 ± 0,506	1,154 ± 0,368	0,01
Боль/дискомфорт Pain/discomfort	1,697 ± 0,637	1,346 ± 0,485	0,02
Тревога/депрессия Anxiety/depression	1,818 ± 0,584	1,115 ± 0,326	< 0,001
Сравнение здоровья Health comparison	2,545 ± 0,564	2,5 ± 0,51	–
Сумма Total score	9,879 ± 1,746	8,308 ± 1,32	< 0,001

ется высокая распространённость данного нарушения. В исследовании М. Calabria и соавт. проводилась оценка апатии после COVID-19 в сравнении с ретроспективной субъективной оценкой пациентов. В исследовании приняли участие 136 человек, и если ретроспективно об апатии сообщили 23 (16,9%) пациента, то после перенесённой COVID-19 эта цифра возросла до 85 (62,5%) [33]. Исходя из полученных нами результатов, апатия выявлялась у 28,6% пациентов от общего числа (26 человек из 91) и была самым распространённым эмоционально-аффективным нарушением среди всех остальных. При этом в исследуемую группу включались пациенты, которые до COVID-19 не имели вышеописанных нарушений согласно субъективной ретроспективной оценке.

Основными механизмами возникновения эмоционально-аффективных нарушений на фоне COVID-19 считаются нейровоспаление и рост уровня цитокинов [16, 17]. Однако мы обнаружили, что у пациентов исследуемой группы данные расстройства развивались, несмотря на более широкое применение упреждающей терапии, в том числе ингибиторов ИЛ-6. Безусловно, есть вероятность, что на фоне консервативной терапии уровень цитокинов снизился, но не нормализовался, что, в свою очередь, привело к развитию симптомов депрессии, тревоги и апатии. Вместе с тем стоит иметь в виду, что такие препараты, как ингибиторы янус-киназы, ингибиторы ИЛ-6, моноклональные антитела, зачастую назначаются пациентам с довольно резкой отрицательной динамикой общего состояния, что само по себе не может не влиять на эмоциональный фон человека. Для объективизации полученных нами результатов планируется определение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови на момент первого визита и в динамике через 6 мес.

Предполагается, что с течением времени выраженность аффективных расстройств постепенно снижается. В исследовании Х. Huang и соавт. проводилось изучение распространённости тревоги и депрессии среди 511 пациентов через 6 и 12 мес после перенесённой COVID-19. Отмечено, что частота встречаемости тревоги снизилась с 13,31% (че-

рез 6 мес) до 6,26% (через 12 мес), а депрессии — с 20,35% до 11,94% [34]. Выявленная нами частота тревоги через 7 мес после перенесённой COVID-19 несколько выше: 24,1% (22 из 91 пациент), а частота депрессивных расстройств, наоборот, ниже — 13,1% (12 из 91 пациент). Для оценки динамики аффективных нарушений планируется повторное приглашение пациентов через 6 мес после первого визита.

В исследовании Р. Ortelli и соавт. показана прямая связь между апатией и депрессией [16], однако в нашей работе такой связи не выявлено.

Заключение

Итак, в группе обследованных нами пациентов 65 (71,4%) из 91 человек столкнулись с ПКС. В структуре ПКС у 33 (50,8%) пациентов встречались аффективные нарушения, наиболее часто — апатия (26 (78,7%) человек) и тревога (22 (66,7%) человека). Признаки депрессии наблюдали реже — у 12 (36,3%) человек.

Факторами риска развития аффективных нарушений как проявления ПКС являются нарушения сна, тревога и депрессия, гипо-/аносмия, гипо-/агевзия в остром периоде COVID-19. Уровень усталости взаимосвязан с выраженностью депрессивных расстройств и апатии. У пациентов исследуемой группы выраженность тревоги была напрямую связана с выраженностью признаков депрессии. У тревожных пациентов возрастал риск развития сомнологических нарушений, а выраженность депрессивных расстройств и усталости негативно влияет на КЖ пациентов. Отдельно стоит подчеркнуть, что до заболевания пациенты не отмечали у себя аффективных нарушений.

Таким образом, с учётом выявленной высокой распространённости аффективных расстройств в структуре ПКС и их влияния на КЖ пациентов необходимо раннее выявление данных нарушений и их лечение с привлечением, в случае необходимости, психиатра и сомнолога.

Список источников / References

1. Szekanez Z., Vályi-Nagy I. Post-acute COVID-19 syndrome. *Orv. Hetil.* 2021;162(27):1067–1078. DOI: 10.1556/650.2021.32282
2. Dixit N.M., Churchill A., Nsair A., Hsu J.J. Post-acute COVID-19 syndrome and the cardiovascular system: what is known? *Am. Heart J. Plus.* 2021;5:100025. DOI: 10.1016/j.ahjo.2021.100025
3. Carod-Artal F.J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev. Neurol.* 2021;72(11):384–396. DOI: 10.33588/rn.7211.2021230
4. Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch. Med. Res.* 2021;52(6):575–581. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010
5. Liotta E.M., Batra A., Clark J.R. et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020;7(11):2221–2230. DOI: 10.1002/acn3.51210
6. Moghimi N., Di Napoli M., Biller J. et al. The neurological manifestations of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2021;21(9):44. DOI: 10.1007/s11910-021-01130-1
7. Anaya J.M., Rojas M., Salinas M.L. et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun. Rev.* 2021;20(11):102947. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102947
8. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021;27(4):601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
9. Schilling C., Meyer-Lindenberg A., Schweiger J.I. Cognitive disorders and sleep disturbances in long COVID. *Nervenarzt.* 2022;16:1–8. DOI: 10.1007/s00115-022-01297-z

10. Sperling S., Fløe A., Leth S. et al. Fatigue is a major symptom at COVID-19 hospitalization follow-up. *J. Clin. Med.* 2022;11(9):2411. DOI: 10.3390/jcm11092411
11. Camargo-Martínez W., Lozada-Martínez I., Escobar-Collazos A. et al. Post-COVID-19 neurological syndrome: implications for sequelae's treatment. *J. Clin. Neurosci.* 2021;88:219–225. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.04.001
12. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. DOI: 10.1001/jamaneuro.2020.1127
13. Siegler J.E., Cardona P., Arenillas J.F. et al. Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 Multinational Registry. *Int. J. Stroke.* 2021;16(4):437–447. DOI: 10.1177/1747493020959216
14. Harapan B.N., Yoo H.J. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J. Neurol.* 2021;268(9):3059–3071. DOI: 10.1007/s00415-021-10406-y
15. Román G.C., Spencer P.S., Reis J. et al. The neurology of COVID-19 revisited: a proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J. Neurol. Sci.* 2020;414:116884. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116884
16. Ortelli P., Ferrazzoli D., Sebastianelli L. et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J. Neurol. Sci.* 2021;420:117271. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117271

17. Alpert O., Begun L., Garren P., Solhkhah R. Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines -two case reports. *Brain Behav. Immun. Health.* 2020;9:100173. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100173
18. Ciesielska N., Sokołowski R., Mazur E. et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr. Pol.* 2016;50(5):1039–1052. DOI: 10.12740/PP/45368
19. Hurtado-Pomares M., Carmen Terol-Cantero M., Sánchez-Pérez A. et al. The frontal assessment battery in clinical practice: a systematic review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2018;33(2):237–251. DOI: 10.1002/gps.4751
20. Jackson-Koku G. Beck depression inventory. *Occup. Med. (Lond).* 2016;66(2):174–175. DOI: 10.1093/occmed/kqv087
21. Тарабрина Н.В. Опросник депрессивности Бека (Beck Depression Inventory — BDI). В кн.: Тарабрина Н.В. «Практикум по психологии пост-травматического стресса». СПб.; 2001:182–183. Tarabrina N.V. Beck Depression Inventory — BDI. In: Tarabrina N.V. Handbook on psychology of post-traumatic stress. St. Petersburg; 2001:182–183.
22. Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Health Qual. Life Outcomes.* 2003;1:29. DOI: 10.1186/1477-7525-1-29
23. Garofalo E., Iavarone A., Chieffi S. et al. Italian version of the Starkstein Apathy Scale (SAS-I) and a shortened version (SAS-6) to assess “pure apathy” symptoms: normative study on 392 individuals. *Neurol. Sci.* 2021;42(3):1065–1072. DOI: 10.1007/s10072-020-04631-y
24. Lundgren-Nilsson Å., Tennant A., Jakobsson S. et al. Validation of Fatigue Impact Scale with various item sets — a Rasch analysis. *Disabil. Rehabil.* 2019;41(7):840–846. DOI: 10.1080/09638288.2017.1411983
25. Ozyemisci-Taskiran O., Batur E.B., Yuksel S. et al. Validity and reliability of fatigue severity scale in stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2019;26(2):122–127. DOI: 10.1080/10749357.2018.1550957
26. Gelaye B., Zhong Q.Y., Barrios Y.V. et al. Psychometric evaluation of the Ford Insomnia Response to Stress Test (FIRST) in early pregnancy. *J. Clin. Sleep Med.* 2016;12(4):579–587. DOI: 10.5664/jcsm.5696
27. Lee J.L., Chung Y., Waters E., Vedam H. The Epworth sleepiness scale: reliably unreliable in a sleep clinic population. *J. Sleep Res.* 2020;29(5):e13019. DOI: 10.1111/jsr.13019
28. Morin C.M., Belleville G., Bélanger L., Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011;34(5):601–608. DOI: 10.1093/sleep/34.5.601
29. Liu T.H., Ho A.D., Hsu Y.T., Hsu C.C. Validation of the EQ-5D in Taiwan using item response theory. *BMC Public Health.* 2021;21(1):2305. DOI: 10.1186/s12889-021-12334-y
30. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
31. Chen Y., Huang X., Zhang C. et al. Prevalence and predictors of posttraumatic stress disorder, depression and anxiety among hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in China. *BMC Psychiatry.* 2021;21(1):80. DOI: 10.1186/s12888-021-03076-7
32. Абрамов В.Г., Тайгольник Т.В., Фетисов А.О. и соавт. COVID-19: Внелёгочные проявления у пациентов (собственные данные инфекционного госпиталя ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России). *Медицина экстремальных ситуаций.* 2020;(3):19–25. Abramov V.G., Gaygolnik T.V., Fetisov A.O. et al. COVID-19: extrapulmonary impairments (own data of infection hospital of FSBI FSSCC FMBA of Russia) and experience of use different profile specialists to working in hospitals. *Medicine of extreme situations.* 2020;3(22):19–25. DOI: 10.47183/mes.2020.013
33. Calabria M., García-Sánchez C., Grunden N. et al. Post-COVID-19 fatigue: the contribution of cognitive and neuropsychiatric symptoms. *J. Neurol.* 2022;269(8):3990–3999. DOI: 10.1007/s00415-022-11141-8
34. Huang X., Liu L., Eli B. et al. Mental health of COVID-19 survivors at 6 and 12 months postdiagnosis: a cohort study. *Front. Psychiatry.* 2022;13:863698. DOI: 10.3389/fpsy.2022.863698

Информация об авторах

Михеева Анна Геннадьевна — аспирант каф. неврологии с клиникой Института медицинского образования, лаборант-исследователь НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1478-6580>

Топузова Мария Петровна — к.м.н., доцент каф. неврологии с клиникой Института медицинского образования, старший научный сотрудник НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>

Малько Валерия Алексеевна — аспирант каф. неврологии с клиникой Института медицинского образования, м.н.с. НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2230-3750>

Жилина Екатерина Сергеевна — ординатор каф. неврологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9020-3287>

Михайлова Арина Алексеевна — лаборант-исследователь НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ординатор каф. эндокринологии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3525>

Лагутина Дарья Ивановна — лаборант-исследователь НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ординатор каф. эндокринологии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6198-5278>

Каронова Татьяна Леонидовна — д.м.н., зав. НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», г.н.с. НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии, профессор каф. эндокринологии ИМО ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>

Алексеева Татьяна Михайловна — д.м.н., зав. каф. неврологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

Вклад авторов. *Михеева А.Г.* — создание концепции и дизайна исследования, проведение исследования, курирование данных, анализ данных, написание текста; *Топузова М.П.* — создание концепции и дизайна исследования, руководство научно-исследовательской работой, написание и редактирование текста; *Малько В.А.* — проведение исследования, курирование данных; *Жилина Е.С.* — проведение исследования, курирование данных; *А.А. Михайлова, Д.И. Лагутина* — проведение исследования; *Т.Л. Каронова* — создание концепции и дизайна исследования, руководство научно-исследовательской работой; *Алексеева Т.М.* — создание концепции и дизайна исследования, руководство научно-исследовательской работой, редактирование текста.

Information about the authors

Anna G. Mikheeva — postgraduate student, Department of neurology with the clinic, Medical Education Institute, laboratory assistant-researcher, Research laboratory of new coronavirus infection and postcovid syndrome, Center for Personalized Medicine, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1478-6580>

Mariya P. Topuzova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of neurology with the clinic, Medical Education Institute, senior researcher, Research laboratory of new coronavirus infection and postcovid syndrome, Center for Personalized Medicine, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>

Valeriya A. Malko — postgraduate student, Department of neurology with the clinic, Medical Education Institute, junior researcher, Research laboratory of new coronavirus infection and postcovid syndrome, Center for Personalized Medicine, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2230-3750>

Ekaterina S. Zhilina — resident, Department of neurology with the clinic, Medical Education Institute, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9020-3287>

Arina A. Mikhailova — laboratory research assistant, Research laboratory of new coronavirus infection and postcovid syndrome, Center for Personalized Medicine, resident, Department of endocrinology, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3525>

Daria I. Lagutina — laboratory research assistant, Research laboratory of new coronavirus infection and postcovid syndrome, Center for Personalized Medicine, resident, Department of endocrinology, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6198-5278>

Tatiana L. Karonova — D. Sci. (Med.), Head, Research laboratory of new coronavirus infection and postcovid syndrome, Center for Personalized Medicine, chief researcher, Clinical endocrinology laboratory, professor, Department of internal medicine, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>

Tatyana M. Alekseeva — D. Sci. (Med.), Head, Department of neurology with the clinic, Medical Education Institute, V.A. Almazov Federal National Medical Research Centre, <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

Author contribution. *Mikheeva A.G.* — concept and design of the study, conduct of the study, data curation, data analysis, text writing; *Topuzova M.P.* — concept and design of the study, research management, text writing and editing; *Malko V.A.* — data curation, data analysis; *Zhilina E.S.* — data curation, data analysis; *Mikhailova A.A., Lagutina D.I.* — data curation; *Karonova T.L.* — concept and design of the study, research management; *Alekseeva T.M.* — concept and design of the study, research management, text editing.



Фокусированный ультразвук под контролем МРТ в лечении цервикальной дистонии

Р.М. Галимова^{1,2}, С.Н. Иллариошкин³, И.В. Бузаев^{1,2}, Ю.А. Сидорова², Д.К. Крехотин²,
Ш.М. Сафин¹, Д.И. Набиуллина², Г.Н. Ахмадеева^{1,2}, Д.Р. Терегулова²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;

²ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии» Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия;

³ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Фокусированный ультразвук под контролем МРТ (МР-ФУЗ) одобрен для лечения различных расстройств движений, в первую очередь эссенциального тремора и болезни Паркинсона, причём такие вмешательства, выполненные в мире на многих сотнях пациентов, сопровождаются благоприятными долгосрочными результатами. Однако в доступной литературе описаны лишь единичные случаи использования данной технологии для коррекции симптомов дистоний, которые могут быть весьма инвалидизирующими и по распространённости занимают третье место среди всех клинических форм расстройств движений.

Цель исследования — улучшение результатов лечения пациентов с цервикальной дистонией (ЦД) при помощи технологии МР-ФУЗ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 13 пациентов с различными типами ЦД, которым проводилось лечение с помощью МР-ФУЗ поэтапно или одномоментно. Средний возраст пациентов составил 42 [39; 53] года. Состояние пациентов и выраженность симптомов ЦД оценивали по шкале спастической кривошеи Западного Торонто (TWSTRS, оценка тяжести ЦД) во время лечения и в последний доступный период наблюдения. В качестве мишеней использовали паллидоталамический тракт и вентрооральное ядро таламуса или их комбинацию.

Результаты. Средний период клинического наблюдения за пациентами составил $13,3 \pm 3,4$ мес (с июля 2021 г. по апрель 2023 г.). Средняя сумма баллов по шкале TWSTRS (оценка тяжести ЦД) составила 22 [16; 25] до МР-ФУЗ и 6 [4; 9] — в последний доступный период наблюдения. Таким образом, достигнуто улучшение на 70,6% [55,6; 76,5] (парный критерий Вилкоксона $p = 0,0025$).

Заключение. Имеющиеся данные позволяют говорить, что МР-ФУЗ является эффективным и достаточно безопасным методом коррекции симптомов ЦД, резистентной к фармакологическим методам лечения. Многие важные аспекты применения МР-ФУЗ у пациентов с ЦД ещё предстоит уточнить на более обширных когортах больных в рамках многолетнего катамнестического наблюдения.

Ключевые слова: фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии; цервикальная дистония; вентрооральное ядро таламуса; паллидоталамический тракт; вентральное промежуточное ядро таламуса; паллидоталамическая трактомия

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 1-8/23 от 25.01.2023).

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

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

Адрес для корреспонденции: 450059, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 17/4. ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии» Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева. E-mail: rezida@galimova.com. Галимова Р.М.

Для цитирования: Для цитирования: Галимова Р.М., Иллариошкин С.Н., Бузаев И.В., Сидорова Ю.А., Крехотин Д.К., Сафин Ш.М., Набиуллина Д.И., Ахмадеева Г.Н., Терегулова Д.Р. Фокусированный ультразвук под контролем МРТ в лечении цервикальной дистонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(4):28–34.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.3>

Поступила 15.08.2023 / Принята в печать 21.09.2023 / Опубликовано: 25.12.2023

MRI-Guided Focused Ultrasound in Cervical Dystonia

Rezida M. Galimova^{1,2}, Sergey N. Illarioshkin³, Igor V. Buzaev^{1,2}, Yulia A. Sidorova², Dmitriy K. Krekotin²,
Shamil M. Safin¹, Dinara I. Nabiullina², Gulnara N. Akhmadeeva^{1,2}, Dinara R. Teregulova²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia;

³Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. MRI-guided focused ultrasound (MRgFUS) is approved for management of various movement disorders, primarily essential tremor and Parkinson's disease (PD), with favorable long-term outcomes in numerous patients worldwide. However, few case studies describe the use of this modality for symptomatic treatment of dystonias that, as the third most common movement disorder, may be rather disabling.

Objective: To improve outcomes in patients with cervical dystonia (CD) using MRgFUS.

Materials and methods. We retrospectively analyzed 13 cases of various CD types managed with MRgFUS in single or multiple sessions. The mean age of the patients was 42 [39; 53] years. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) was used to assess patients' statuses and severity of CD symptoms during therapy and the last available observation period. The targets included the pallidothalamic tract and the thalamic ventral oralis complex nucleus or their combination.

Results. The mean follow-up period was 13.3 ± 3.4 months (July 2021 to April 2023). The mean CD severity sum score (TWSTRS score) was 22 [16; 25] before MRgFUS and 6 [4; 9] in the last observation. Therefore, we report 70.6% [55.6; 76.5] improvement (paired samples *t*-test $p = 0.0025$).

Conclusion. Available data evidence that MRgFUS is efficient and sufficiently safe for symptomatic treatment in pharmacoresistant CD patients. A number of vital aspects of MRgFUS have to be specified in larger CD cohorts in the long-term follow-up.

Keywords: MRI-guided focused ultrasound; cervical dystonia; thalamic ventral oralis complex nucleus; pallidothalamic tract; ventral interposed nucleus; pallidothalamic tractotomy

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the local Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 1-8/23, January 25, 2023).

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

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

For correspondence: 450059, Russia, Ufa, Rikhard Zorge Str., 17/4. Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial. E-mail: rezida@galimova.com. Galimova R.M.

For citation: Galimova R.M., Illarioshkin S.N., Buzaev I.V., Sidorova Yu.A., Krekotin D.K., Safin S.M., Nabiullina D.I., Akhmadeeva G.N., Teregulova D.R. MRI-guided focused ultrasound in cervical dystonia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(4):28–34. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.3>

Received 15.08.2023 / Accepted 21.09.2023 / Published 25.12.2023

Введение

Цервикальная дистония (ЦД) — самая распространённая (до 50% случаев) среди всех клинических форм дистоний. Она относится к фокальным дистониям, характеризуется непроизвольными тоническими сокращениями или интермиттирующими спазмами мышц шеи с формированием патологических поз головы, шеи и дрожанием головы [1–5]. Распространённость ЦД составляет 1,2–5,7 на 1 000 000 [2], заболеваемость — 8–12 на 1 000 000 человек в год [3], наибольший пик проявления ЦД приходится на возраст 30–50 лет [2–4]. Это расстройство в 2 раза чаще наблюдается у пациентов женского пола [2]. Этиология ЦД весьма многообразна. Принято выделять врождённые (идиопатическая дистония) и приобретённые формы [5–7]. При идиопатической ЦД показана связь заболевания с мутациями в генетических локусах *DYT2*, *DYT13*, *DYT23*, *DYT24*, *DYT25* и др. [8]. Приобретённые формы развиваются при разнообразных по генезу поражениях ствола головного мозга, базальных ядер, длительном приёме антагонистов дофаминовых рецепторов и т.д. [4, 8]. В группе пациентов с проявлениями дистонии наблюдается особенно большая доля функциональных (психогенных) форм, что требует

от неврологов предельного внимания и большого опыта в постановке диагноза [9].

Симптомы ЦД обычно прогрессируют в течение первых нескольких лет, а затем наступает плато [4, 5]. Клиническая картина включает патологическое положение головы (тортиколлис, тортикапут, латероколлис, латерокапут, антероколлис, антерокапут, ретроколлис, ретрокапут), шеи и плеч с дистоническим тремором головы, усиливающиеся при произвольных движениях, утомлении и психоэмоциональном напряжении. Многие пациенты используют корригирующие жесты (прикасание к подбородку, щеке) для уменьшения выраженности симптомов. Данное заболевание приводит к высокой нетрудоспособности пациентов, ограничивает бытовую, социальную жизнь, часто сопровождается депрессией, тревожными расстройствами и фобиями [3–5, 10]. Выраженность симптомов ЦД оценивается с использованием шкал, самой удобной и распространённой из которых является шкала спастической кривошеи Западного Торонто (TWSTRS) [11].

Подходы к лечению ЦД за последние несколько лет претерпели значительные изменения — от лечебной физкультуры

туры, медикаментозной терапии, хирургических вмешательств на мышцах шейного отдела, стереотаксической абляции, глубокой стимуляции головного мозга до инновационных малоинвазивных подходов, таких как применение фокусированного ультразвука под контролем МРТ (МР-ФУЗ) [6, 7, 12–17]. Медикаментозное лечение пероральными формами препаратов (клоназепам, антихолинэргические препараты, миорелаксанты и др.) чаще всего малоэффективно и сопровождается значимыми побочными явлениями при попытке увеличения дозировки с целью достижения необходимого терапевтического эффекта [4, 16]. Золотым стандартом лечения ЦД в настоящее время является использование ботулинического токсина типа А для уменьшения патологических движений и болевого синдрома [6, 7]. Недостатками метода являются необходимость периодических инъекций каждые 3–4 мес, неодинаковая эффективность при различных клинических проявлениях ЦД, снижение эффективности и развитие рефрактерности у части пациентов [16, 18].

Первое упоминание о хирургическом лечении ЦД датируется 1641 г., когда немецкий врач Minnius произвёл перерезку грудинно-ключично-сосцевидной мышцы [10]. Воздействия на различные группы мышц были популярны для лечения симптомов ЦД до середины XX в. и внедрения функциональных стереотаксических операций. Последние совершили переворот в нейрохирургическом лечении ЦД и заложили основы для внедрения современных методов лечения — глубокой стимуляции мозга (ГСМ) и МР-ФУЗ. Большой опыт в проведении деструктивных операций при дистониях получен отечественными нейрохирургами [10, 19–21].

Уже в 1970-х гг. в работах R. Hassler и G. Dieckmann на основании экспериментальных данных W. Hess была сделана попытка выбора мишеней для деструкции с учётом клинической картины ЦД с воздействием на паллидоталамический путь (РГТ) в проекции Н1-поля Фореля (при тортиколлисе) и вентрооральное (VO) ядро таламуса (при латероколлисе), контралатерально повороту головы [22, 23]. В наблюдении за 112 пациентами с ЦД после вентролатеральной таламотомии Э.И. Кандель пришёл к выводу о большей эффективности двустороннего вмешательства, особенно при наличии гиперкинезов головы [19]. Данные наблюдения согласуются с современными представлениями о патогенезе ЦД [14, 24, 25].

До широкого внедрения ГСМ деструктивные операции были ведущим методом лечения симптомов ЦД с эффективностью 50–70%. При этом преимущественно выполнялись односторонние вмешательства, поскольку двусторонние деструкции нередко сопровождались осложнениями (20–70% случаев), такими как дизартрия, дисфагия, атаксия, симптомы паркинсонизма [12, 14, 24].

С конца XX в. процедура ГСМ стала ведущим методом нейрохирургического лечения ЦД [15, 26, 27]. Стимуляция правого и левого внутреннего сегментов бледного шара (GPi-ГСМ) является самым распространённым методом лечения у пациентов с ЦД, которые не ответили на лекарственную и ботулиническую терапию. Улучшение после двусторонней GPi-ГСМ по шкале TWSTRS варьирует от 27,8% [15] до 51,4% [27] или 66,6% [28]. Эти расхождения обусловлены разными параметрами стимуляции и различиями в когортах пациентов и сроках наблюдений.

По данным J. Volkman и соавт., 10% пациентов не ответили на GPi-ГСМ, несмотря на многочисленные попытки изменения параметров стимуляции [17].

Внедрение в клиническую практику технологии МР-ФУЗ для лечения двигательных расстройств стало ренессансом функциональных деструктивных воздействий на головной мозг. За последние годы накоплены многочисленные данные об эффективности и безопасности данного метода у пациентов с эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона [29–32]. Однако на момент написания работы нами обнаружены лишь единичные опубликованные наблюдения, посвящённые лечению дистоний с применением МР-ФУЗ [13, 33, 34]. Приводим наш собственный опыт лечения пациентов с ЦД с помощью МР-ФУЗ.

Цель исследования — улучшение результатов лечения пациентов с ЦД при помощи технологии МР-ФУЗ.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы данные 13 пациентов с различными типами ЦД, которым проводилось лечение с помощью МР-ФУЗ поэтапно или одномоментно. Средний возраст пациентов составил 42 [39; 53] года (рис. 1). Во всех случаях семейный анамнез по дистонии был отрицательным. У 2 пациентов заболевание дебютировало с дистонического тремора рук в детском возрасте с последующим распространением симптомов на цервикальную мускулатуру; в других случаях гиперкинез изначально имел форму ЦД без распространения на другие сегменты тела или комбинации с другими двигательными расстройствами.

Все пациенты с ЦД прошли несколько курсов инъекций ботулотоксина и были рефрактерны к такому виду терапии. Возможность ГСМ была отклонена в силу субъективного неприятия имплантации механического устройства в головной мозг (отказ пациентов) либо из-за трудности доступа к медицинским центрам, которые проводят подбор параметров стимуляции.

Состояние пациентов и выраженность симптомов ЦД оценивали по шкале TWSTRS (оценка тяжести ЦД) во время лечения и в последний доступный период наблюдения.

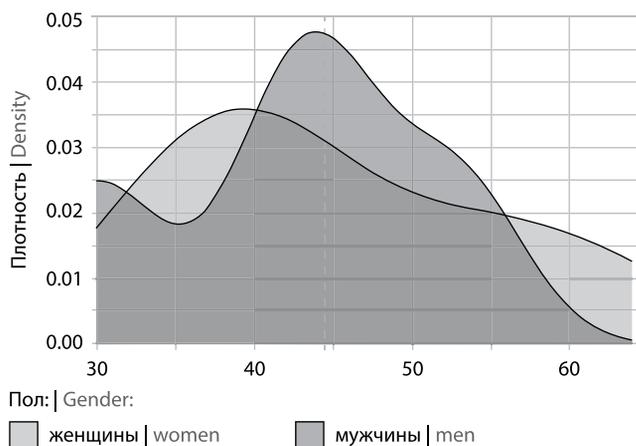


Рис. 1. Распределение оперированных пациентов с ЦД по возрасту.
 Fig. 1. Age distribution of operated CD patients.

Характеристики пациентов с ЦД, включённых в исследование

Characteristics of included CD patients

Клинические проявления ЦД CD clinical signs and symptoms	Возраст на момент проведения МР-ФУЗ MRgFUS age	Возраст дебюта ЦД CD onset age	Пол Sex	Сумма баллов по шкале TWSTRS — оценка тяжести ЦД TWSTRS score — assessed CD severity		Мишень воздействия Target	
				до лечения pretreatment	после лечения post treatment	правое полушарие right hemisphere	левое полушарие left hemisphere
Правосторонний тортиколлис, правосторонний латероколлис, тремор головы Right torticollis, right laterocollis, head tremor	42	4	М	16	9		PTT VO
Левосторонний тортиколлис, левосторонний латероколлис, тремор головы Left torticollis, left laterocollis, head tremor	53	33	М	22	6	PTT VO	
Правосторонний тортиколлис, тремор головы Right torticollis, head tremor	53	43	Ж	22	4		PTT VO
Правосторонний тортиколлис, тремор головы Right torticollis, head tremor	36	31	Ж	23	6		PTT VO
Правосторонний тортиколлис, тремор головы Right torticollis, head tremor	39	23	Ж	4	0		PTT VO
Левосторонний тортиколлис, правосторонний латероколлис, орофациальная дистония Left torticollis, right laterocollis, orofacial dystonia	39	37	М	27	9	VO	PTT
Левосторонний тортиколлис, левосторонний латероколлис, тремор головы Left torticollis, left laterocollis, head tremor	42	18	Ж	17	4	PTT VO	
Правосторонний тортиколлис, левосторонний латероколлис, орофациальная дистония Right torticollis, left laterocollis, orofacial dystonia	57	26	М	29	15	VO	PTT
Левосторонний тортиколлис, ретроколлис Left torticollis, retrocollis	46	33	Ж	26	10	PTT	VO
Левосторонний тортиколлис, тремор головы Left torticollis, head tremor	30	15	М	9	4	PTT	
Правосторонний тортиколлис, тремор головы Right torticollis, head tremor	57	27	Ж	13	2		PTT VO
Правосторонний латероколлис, тремор головы Right laterocollis, head tremor	32	17	Ж	17	5	VO	PTT
Правосторонний латероколлис Right laterocollis	47	27	Ж	25	14		PTT

Примечание. М — мужчины; Ж — женщины.
Note. M, male; F, female.

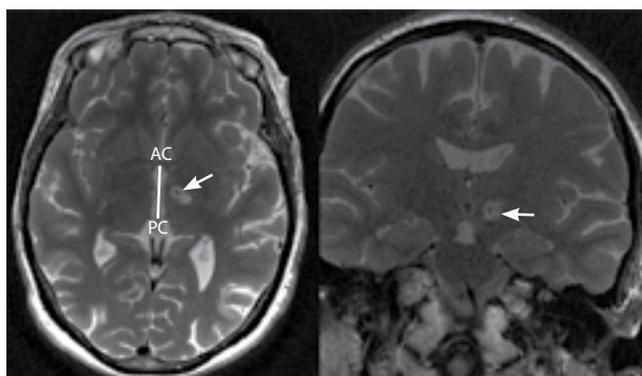


Рис. 2. МРТ пациента через 30 дней после деструкции РТТ справа методом МР-ФУЗ в аксиальной и коронарной проекции. Очаг деструкции указан стрелкой.

Fig. 2. Axial and coronal MR images in 30 days after right PTT MRgFUS destruction.

The arrow indicates the destruction focus.

Для оценки уровня депрессии и тревоги у всех пациентов дополнительно проводили анкетирование по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, шкале Монтгомери–Асберг [11].

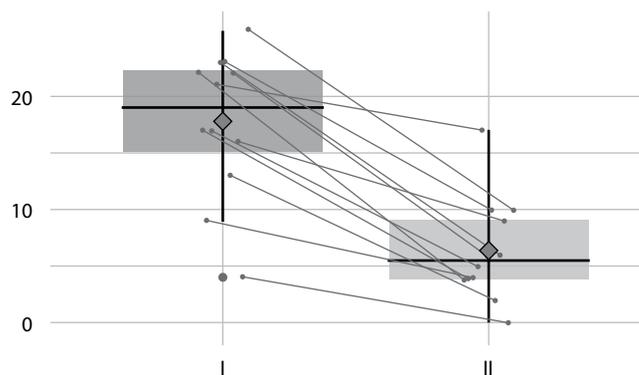
Лечение симптомов ЦД у данных пациентов с использованием технологий МР-ФУЗ выполнено в Международном медицинском центре имени В.С. Бузаева на аппарате «ExAblate 4000» («Insightec v. 7.0.404») с 1024 пьезоэлектрическими генераторами ультразвуковых волн, объединённом с МРТ-аппаратом «GE Optima» (MR450W6 1,5 T). Подготовка всех пациентов к лечению проведена по стандартной методике подготовки к МР-ФУЗ.

В качестве мишеней мы использовали РТТ, ВО или их комбинацию (таблица). Поскольку не существует единого стандарта или научного обоснования преимуществ какой-либо мишени, выбор осуществляли индивидуально с учётом описанного в литературе опыта при конкретных особенностях клинического синдрома ЦД. Пробные обратимые воздействия ультразвуком позволяют моделировать эффект воздействия на какую-либо область мозга и находить наиболее эффективную мишень у конкретного пациента. Мишени подвергались по крайней мере двум воздействиям ультразвуком при температуре выше 55°C. Медиана времени проведения МР-ФУЗ составила 117 [79; 139] мин, медиана количества соникаций — 12 [11; 14,5]. Разброс значений энергии составил 20 096–35 731 Дж при колебании температур в диапазоне 54–62°C.

Во время процедуры МР-ФУЗ проводилось контрольное МРТ-исследование головного мозга в режиме T2 в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях с толщиной среза 2 мм. Интраоперационная визуализация не выявила признаков кровоизлияния или нецелевого нагрева ни у одного из пациентов. После проведения лечения пациентам выполняли контрольное МРТ головного мозга через 2 и 24 ч, 30 дней: определялся незначительный отёк (1–3 мм) по краю и очаги некроза в местах воздействия (рис. 2).

Результаты

Средний период клинического наблюдения за пациентами составил $13,3 \pm 3,4$ мес (с июля 2021 г. по апрель 2023 г.). Средняя сумма баллов по шкале TWSTRS (оценка тяжести



● Первый этап | Stage 1

Рис. 3. Показатели по шкале TWSTRS до (I) и непосредственно после операции (II) с использованием МР-ФУЗ.

Fig. 3. TWSTRS scores pre (I) and immediately post (II) MRgFUS intervention.

ЦД) составила 22 [16; 25] до МР-ФУЗ и 6 [4; 9] в последний доступный период наблюдения; таким образом, достигнуто улучшение на 70,6% [55,6; 76,5] (парный критерий Вилкоксона $p = 0,0025$; рис. 3).

Шесть пациентов испытали лёгкие побочные эффекты в виде нарушения походки и постуральной нестабильности, которые сохранялись в течение 3 нед. У двух пациентов была выраженная логорея, полностью регрессировавшая в течение месяца на фоне кветиапина в дозе 25 мг/сут. Двое пациенток-женщин отметили снижение памяти через 1 мес после МР-ФУЗ с последующим постепенным восстановлением к окончанию 1-го года наблюдения. У 2 пациентов выявлено изменение почерка с развитием незначительной микрографии и постепенным восстановлением в процессе послеоперационного наблюдения.

У 1 пациента с выраженным тремором головы наблюдался возврат гиперкинеза через 6 мес после воздействия МР-ФУЗ. Данному пациенту выполнено повторное лечение через 9 мес после первого воздействия, и в последующие 4 мес наблюдения возобновления симптомов дрожания головы не было.

За период наблюдения пациенты отметили очевидные положительные изменения в бытовой, социальной и профессиональной деятельности. Трое пациентов перешли на более высокооплачиваемую должность, 1 пациент полностью поменял сферу деятельности, сделав её более публичной (ранее он был программистом с работой в ночное время, а стал преподавателем), 1 пациентка получила предложение о замужестве, 1 пациенту снята инвалидность, 1 пациент вернулся к активной хирургической деятельности, 2 пациента возобновили прежнюю работу.

Обсуждение

Лечение пациентов с ЦД — большая проблема для неврологов [4, 5, 16, 18]. Применение ГСМ является лучшим вариантом и позволяет значительно уменьшить симптомы ЦД [15, 26], но в силу сложности методики и её малодоступности не все пациенты могут получить такой вид высокоспециализированной помощи. Альтернативным подходом функциональной нейрохирургии у этих пациентов может

стать МР-ФУЗ, но, в отличие от болезни Паркинсона и эссенциального тремора, во всём мире опыт использования этой инновационной и малоинвазивной технологии при ЦД крайне ограничен, и МР-ФУЗ не включён пока в клинические рекомендации как метод выбора [13, 33, 34].

В 2021 г. было опубликовано открытое пилотное исследование S. Horisawa и соавт., которое показало, что МР-ФУЗ с воздействием на область VO значительно уменьшил выраженность фокальной дистонии кисти у 10 пациентов; единственным нежелательным явлением через 12 мес была лёгкая дизартрия у 1 больного [13]. В работе R. Jatoга и соавт. продемонстрировано общее улучшение у 3 пациентов с X-сцепленной дистонией-паркинсонизмом, перенёвших паллидоталамическую тректотомию с помощью МР-ФУЗ [34]. Оценка по шкале XDP-MDSP улучшилась на 36,2% через 6 мес и на 30,1% через 1 год, но при этом у 2 пациентов через 2–7 мес после процедуры манифестировало осложнение в виде центрального болевого синдрома.

Мы представили собственный положительный опыт лечения ЦД методом МР-ФУЗ (первый в России) у 13 пациентов с периодом наблюдения более 1 года и достигнутым улучшением симптомов по шкале TWSTRS (оценка тяжести ЦД) на 70,6%. У 1 пациента выполнено повторное воздействие в связи с возвратом тремора головы через 9 мес после первой деструкции. Наблюдавшиеся осложнения оказались

относительно не тяжёлыми и разрешились в разные сроки до окончания первого года наблюдения. В качестве мишеней мы использовали воздействие на РТТ и VO раздельно или в виде комбинации, исходя из данных литературы об исходах операций у соответствующих категорий пациентов [13, 14, 33, 34]. Так, деструкция РТТ оказывает положительное влияние на симптомы ЦД благодаря прерыванию корково-базальных и таламокортикальных проводящих путей и модуляции эфферентных стимулов таламуса, а воздействие на область VO, согласно наблюдениям, может быть полезным у пациентов с латероколлисом [25, 35].

Имеющиеся на сегодня данные позволяют утверждать, что МР-ФУЗ может рассматриваться как эффективный метод коррекции симптомов ЦД, резистентной к фармакологическим методам лечения. Многие важные аспекты применения МР-ФУЗ у пациентов с ЦД ещё предстоит уточнить на более обширных когортах больных в рамках многолетнего катamnестического наблюдения. Данный метод может рассматриваться как перспективный вариант хирургического лечения и для пациентов с другими формами дистоний, но это требует подтверждения в отдельных исследованиях, в том числе мультицентровых. Можно ожидать, что по мере более широкого внедрения МР-ФУЗ в клинику сфера применения этой малоинвазивной технологии для лечения различных категорий пациентов с расстройствами движения будет постепенно расширяться.

Список источников / References

- Albanese A., Bhatia K., Bressman S. et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov. Disord.* 2013;28:863–873. DOI: 10.1002/mds.25475
- Defazio G., Jankovic J., Giel J.L., Papatropoulos S. Descriptive epidemiology of cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet. Mov.* (N.Y.) 2013;3:tre-03-193-4374-203. DOI: 10.5334/tohm.170
- Marras C., Van den Eeden S.K., Fross R.D. et al. Minimum incidence of primary cervical dystonia in a multiethnic health care population. *Neurology.* 2007;69(7):676–680. DOI: 10.1212/01.wnl.0000267425.51598.c9
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению дистоний / под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехта. М.; 2014. 26 с. Gusev E.I., Gecht A.B. (eds.) Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dystonia. Moscow; 2014. 26 p. (In Russ.)
- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. М.; 2011:100–103. Illarionkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. Trembling hyperkineses. Guide for doctors. Moscow; 2011:100–103. (In Russ.)
- Залаялова З. А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;(3):85–89. Zalyalova Z.A. Current classifications of dystonies, treatment strategy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2013;113(3):85–89. (In Russ.)
- Иволгин А.Ф., Авсейцева Т.Ю. Цервикальная дистония: пути повышения эффективности ботулинотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(6):137–143. Ivolgin A.F., Avseitseva T.Y. Cervical dystonia: ways to improve the effectiveness of botulinum therapy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(6):137–143. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2020120061137
- Краснов М.Ю., Тимебаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистоний. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;(2):55–62. Krasnov M.Yu., Timbaeva S.L., Illarionkin S.N. Genetics of hereditary forms of dystonia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2013;(2):55–62. (In Russ.)
- Raju S., Ravi A., Prashanth, L. Cervical dystonia mimics: a case series and review of the literature. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements. Tremor Other Hyperkinet. Mov.* (N.Y.) 2019;9:10.7916/tohm.v0.707. DOI: 10.7916/tohm.v0.707
- Попов В.А., Томский А.А., Гамалея А.А., Седов А.С. История изучения патогенеза и хирургического лечения цервикальной дистонии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(7):128–133. Popov V.A., Tomsky A.A., Gamaleya A.A., Sedov A.S. Historical view on the pathogenesis and surgical treatment of cervical dystonia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(7):128–133. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2020120071128
- Comella C.L., Leurgans S., Wu J. et al. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. *Mov. Disord.* 2003;18(3):303–312. DOI: 10.1002/mds.10377
- Loher T.J., Pohle T., Krauss J.K. Functional stereotactic surgery for treatment of cervical dystonia: review of the experience from the lesional era. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2004;82(1):1–13. DOI: 10.1159/000076654
- Horisawa S., Yamaguchi T., Abe K. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for focal hand dystonia: a pilot study. *Mov. Disord.* 2021;36(8):1955–1959. DOI: 10.1002/mds.28613
- Horisawa S., Kohara K., Nonaka T. et al. Unilateral pallidothalamic tractotomy at Forel's field H1 for cervical dystonia. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2022;9(4):478–487. DOI: 10.1002/acn3.51532
- Loher T.J., Capelle H.H., Kaelin-Lang A. et al. Deep brain stimulation for dystonia: Outcome at long-term follow-up. *J. Neurol.* 2008;255(6):881–884. DOI: 10.1007/s00415-008-0798-6
- Simpson D.M., Hallett M., Ashman E.J. et al. Practice guideline update summary. Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;86(19):1818–1826. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002560
- Volkman J., Wolters A., Kupsch A. et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(12):1029–1038. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70257-0
- Коваленко А.П., Залаялова З.А., Иволгин А.Ф. Новые подходы к лечению цервикальной дистонии. Концепция двойного навигационного контроля. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(6):124–131. Kovalenko A.P., Zalyalova Z.A., Ivolgin A.F. Novel approaches to the treatment of cervical dystonia. The concept of dual navigation control. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(6):124–131. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6124-131
- Кандель Э.И., Войтына С.В. Деформирующая мышечная (торсионная) дистония. М.; 1971. 184 с. Kandel E.I., Voityna S.V. Deforming muscular (torsion) dystonia. Moscow; 1971. 184 p. (In Russ.)
- Тюрников В.М., Маркова Е.Д., Добжанский Н.В. Хирургическое лечение краниальной и цервикальной дистонии. *Нервные болезни.* 2007;(3):28–32. Tyurnikov V.M., Markova E.D., Dobzhansky N.V. Surgical treatment of cranial and cervical dystonia. *Nervous diseases.* 2007;(3):28–32. (In Russ.)
- Холявин А.И., Аничков А.Д., Шамрей В.К. Функциональная нейрохирургия в лечении нервных и психических заболеваний. СПб.; 2018. 191 с. Kholayvin A.I., Anichkov A.D., Shamrey V.K. Functional neurosurgery in the treatment of nervous and mental diseases. St. Petersburg; 2018. 191 p. (In Russ.)

22. Hassler R., Dieckmann G. Stereotactic treatment of different kinds of spasmodic torticollis. *Confinia Neurologica*. 1970;32(2-5):135–143. DOI: 10.1159/000103408
23. Hassler R., Hess W.R. Experimental and anatomic studies of rotatory movements and their control mechanisms. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 1954;192:488–526. DOI: 10.1152/jn.1962.25.4.455
24. Horisawa S., Fukui A., Tanaka Y. et al. Pallidothalamic tractotomy (Forel's Field H1-tomy) for dystonia: Preliminary results. *World Neurosurg.* 2019;129:e851–e856. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.06.055
25. Kaji R., Bhatia K., Graybiel A. Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2018;89:488–492. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316250
26. Jacksch C., Zeuner K.E., Helmers A.K. Long-term efficacy with deep brain stimulation of the globus pallidus internus in cervical dystonia: a retrospective monocentric study. *Neurol. Res. Pract.* 2022;4:48. DOI: 10.1186/s42466-022-00214-8
27. Walsh R.A., Sidiropoulos C., Lozano A.M. et al. Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit beyond 5 years. *Brain*. 2013;136(3):761–769. DOI: 10.1093/brain/awt009
28. Cacciola F., Farah J.O., Eldridge P.R. et al. Bilateral deep brain stimulation for cervical dystonia: Long-term outcome in a series of 10 patients. *Neurosurgery*. 2010;67(4):957–963. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3181ec49c7
29. Fasano A., De Vloot P., Llinas M. et al. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy in Parkinson tremor: reoperation after benefit decay. *Mov. Disord.* 2018;33(5):848–849. DOI: 10.1002/mds.27348

30. Martínez-Fernández R., Rodríguez-Rojas R., Del Álamo M. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. *Lancet Neurol.* 2018;17(1):54–63. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30403-9
31. Elias W., Lipsman N., Ondo W. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(8):730–739. DOI: 10.1056/NEJMoa1600159
32. Галимова Р.М., Набиуллина Д.И., Иллариошкин С.Н. и др. Первый в России опыт лечения пациентов с эссенциальным тремором методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022;16(2):5–14. Galimova R.M., Nabiullina D.I., Illarionov S.N. et al. First use of MRI-guided focused ultrasound to treat patients with essential tremor in Russia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022;16(2):5–14. (In Russ.). DOI: 10.54101/ACEN.2022.2.1
33. Horisawa S., Yamaguchi T., Abe K. A single case of MRI-guided focused ultrasound ventro-oral thalamotomy for musician's dystonia. *J. Neurosurg.* 2018;131(2):384–386. DOI: 10.3171/2018.5.JNS173125
34. Jamora R., Chang W.C., Taira T. Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound in X-linked dystonia-Parkinsonism. *Life (Basel)*. 2021;11(5):392. DOI: 10.3390/life11050392
35. Gallay M.N., Moser D., Magara A.E. et al. Bilateral MR-guided focused ultrasound pallidothalamic tractotomy for Parkinson's disease with 1-year follow up. *Front. Neurol.* 2021;12:601153. DOI: 10.3389/fneur.2021.601153

Информация об авторах

Галимова Резида Маратовна — к.м.н., ассистент каф. нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия; генеральный директор ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии» Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2758-0351>

Иллариошкин Сергей Николаевич — д.м.н., профессор, акад. РАН, зам. директора по научной работе, директор Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Бузаев Игорь Вячеславович — д.м.н., профессор каф. госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия; директор по развитию ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии» Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0511-9345>

Сидорова Юлия Александровна — врач-невролог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии» Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0992-0239>

Крекотин Дмитрий Константинович — врач-рентгенолог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии» Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2215-7178>

Сафин Шамиль Махматович — д.м.н., доцент, зав. каф. нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия; зав. отд. нейрохирургии ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Кузатова», Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0100-6100>

Набиуллина Динара Ильгизовна — врач-невролог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии» Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2570-3709>

Ахмадеева Гульнара Наилевна — к.м.н., ассистент каф. неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия; врач-невролог, паркинсонолог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии» Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5516-0587>

Терегулова Динара Равильевна — к.м.н., врач-невролог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии» Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6283-3735>

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

Rezida M. Galimova — Cand. Sci. (Med.), Department of neurosurgery, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; chief, neurosurgeon, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2758-0351>

Sergey N. Illarionov — D. Sci. (Med.), Prof., Academician of the RAS, Deputy director, Director, Brain Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Igor V. Buzaev — D. Sci. (Med.), Prof., Surgery department, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; cardiovascular surgeon, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0511-9345>

Yulia A. Sidorova — neurologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0992-0239>

Dmitry K. Krekotin — assistant, Department of MRI, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2215-7178>

Shamil M. Safin — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of neurosurgery, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0100-6100>

Dinara I. Nabiullina — neurologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2570-3709>

Gulnara N. Akhmadeeva — Cand. Sci. (Med.), Department of neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; neurologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5516-0587>

Dinara R. Teregulova — Cand. Sci. (Med.), neurologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6283-3735>

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.



Отдалённые результаты лечения нейропатии нижних луночковых нервов после ортогнатической коррекции аномалий и деформаций нижней челюсти

М.М. Танащян¹, М.Ю. Максимова^{1,2}, П.А. Федин¹, Т.Ю. Носкова¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии» Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Ортогнатические операции являются наиболее распространённым методом лечения аномалий и деформаций лицевого черепа.

Цель исследования — оценка отдалённых результатов применения ритмической периферической магнитной стимуляции (рПМС) при нейропатии нижних луночковых нервов (НЛН), возникшей в результате хирургического лечения аномалий и деформаций нижней челюсти.

Материалы и методы. В исследование были включены 8 мужчин и 16 женщин в возрасте 32 ± 12 лет с нейропатией НЛН после ортогнатической коррекции аномалий и деформаций нижней челюсти. Для лечебной рПМС использовали магнитный стимулятор «Нейро-МС» («Нейрософт»). При оценке отдалённых результатов эффективности рПМС (через 18 ± 2 мес), как и при первом исследовании (через 10 дней), регистрировали акустические стволовые и тригеминальные вызванные потенциалы на приборе «Нейро-МВП» («Нейрософт»).

Результаты. В неврологической картине постоперационной нейропатии НЛН преобладали чувствительные и болевые нарушения. Клинический эффект в виде уменьшения чувствительных нарушений после 10-дневного курса рПМС наблюдался у 20 пациентов и сохранялся при повторном обследовании. В отдалённом периоде также отмечены нормализация параметров акустических стволовых вызванных потенциалов и отсутствие отрицательных изменений при исследовании тригеминальных вызванных потенциалов.

Заключение. Применение рПМС при нейропатии НЛН, возникшей после ортогнатических операций, способствует улучшению и стабилизации функции периферических и центральных структур ствола мозга и тригеминальной системы.

Ключевые слова: нейропатия нижних луночковых нервов; акустические стволовые вызванные потенциалы; тригеминальные вызванные потенциалы; ортогнатические операции

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 11/4-19 от 20.11.2019).

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках Государственного задания ФГБНУ «Научный центр неврологии».

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

Адрес для корреспонденции: 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».
E-mail: ncnmaximova@mail.ru. Максимова М.Ю.

Для цитирования: Танащян М.М., Максимова М.Ю., Федин П.А., Носкова Т.Ю. Отдалённые результаты лечения нейропатии нижних луночковых нервов после ортогнатической коррекции аномалий и деформаций нижней челюсти. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023;17(4):35–39.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.4>

Поступила 10.07.2023 / Принята в печать 07.09.2023 / Опубликовано 25.12.2023

Long-Term Outcomes of Management of Inferior Alveolar Neuropathy Following Orthognathic Surgeries in Patients with Mandibular Anomalies and Deformities

Marine M. Tanashyan¹, Marina Yu. Maksimova^{1,2}, Pavel A. Fedin¹, Tatiana Yu. Noskova¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Orthognathic surgery is a routine method to manage mandibular anomalies and deformities.

Objective: To assess long-term outcomes of rhythmic peripheral magnetic stimulation (rPMS) in patients with neuropathy of the inferior alveolar nerve (IAN) resulting from the surgical treatment of mandibular anomalies and deformities.

Materials and methods. The study included 8 males and 16 females aged 32 ± 12 years with IAN neuropathy following the surgical treatment of mandibular anomalies and deformities. Therapeutic rPMS was performed with the Neuro-MS magnetic stimulator (Neurosoft, Ivanovo, Ivanovo Region, Russian Federation). Trigeminal and brainstem acoustic evoked potentials (EPs) were registered with Neuro-MVP (Neurosoft) to assess rPMS both at baseline (in 10 days) and in long term (in 18 ± 2 months).

Results. Sensory disorders and pain prevailed in postoperative IAN neuropathy. Sensory disorders improved in 20 patients following 10-day rPMS. The clinical effect persisted in re-assessment. In long term, acoustic brainstem EPs normalized and trigeminal EPs did not change negatively.

Conclusion. The use of rPMS in IAN neuropathy following orthognathic surgeries contributes to the functional improvement and stabilization of the peripheral and central brainstem and the trigeminal system.

Keywords: IAN neuropathy; brainstem auditory evoked potentials; trigeminal evoked potentials; orthognathic surgery

Ethics approval. The study was conducted after receiving the informed consent of the patients. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (Protocol No. 11/4-19, 20 November 2019).

Source of funding. The study was conducted by the Research Center of Neurology on state assignment.

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: ncnmaksimova@mail.ru. Maksimova M. Yu.

For citation: Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Fedin P.A., Noskova T.Yu. Long-term outcomes of management of inferior alveolar neuropathy following orthognathic surgeries in patients with mandibular anomalies and deformities. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(4):35–39. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.4>

Received 10.07.2023 / Accepted 07.09.2023 / Published 25.12.2023

Введение

Ортогнатические операции являются наиболее распространённым методом лечения деформаций нижней челюсти. Преимущества таких операций — улучшение жевательной функции, уменьшение боли в височно-нижнечелюстных суставах и коррекция эстетических нарушений в челюстно-лицевой области. Остеотомия при этих операциях выполняется в непосредственной близости от нижних луночковых нервов (НЛН) [1]. Возникающие нейросенсорные нарушения в виде онемения или болевых ощущений в нижней губе, подбородке, зубах и дёснах отмечаются в 16,2% случаев. Парестезии обычно носят преходящий характер, но могут быть постоянными [2].

Частота нейропатии НЛН после ортогнатической коррекции аномалий и деформаций нижней челюсти варьирует от 1,3 до 18%. Послеоперационные нарушения чувствительности в нижней губе и области подбородка возникают в 9–85% случаев [1, 3, 4].

Травматизация НЛН в значительной степени является результатом манипуляций на нижней челюсти, в области

мягких тканей лица или механического повреждения нерва [4, 5]. Повреждение НЛН может включать полное или частичное рассечение, растяжение, компрессию, раздавливание или ишемию нерва [6]. В зависимости от степени тяжести повреждения нервных волокон могут возникать нейропраксия, аксонотмезис или невротмезис [7]. Повреждение миелиновой оболочки нервов приводит к демиелинизации, которая ухудшает проводимость сигналов и вызывает нарушение чувствительности. Демиелинизации различной степени выраженности возникают при нейропраксии и аксонотмезисе [7–9].

Отличительными клиническими особенностями травматизации НЛН являются потеря чувствительности в нижней губе на поражённой стороне, а также в области подбородка и десны. Нейропатическая боль и дискомфорт при смыкании зубов имеют неприятный мучительный характер. Эти осложнения влияют на качество повседневной жизни, функцию жевания, речи, мимику и часто приводят к жалобам пациентов на проведённое лечение [1, 2, 10, 11].

Лечение травматической нейропатии тройничного нерва представляет собой сложную задачу. Одновременно с анти-

депрессантами, реже изолированно назначают физиотерапевтические методы лечения. Применение ритмической транскраниальной магнитной стимуляции ограничивается неоднородностью протоколов и вариабельностью результатов лечения [12, 13]. Ритмическая периферическая магнитная стимуляция (рПМС) позволяет модулировать корковые цепные реакции и корково-спинномозговую возбудимость. При рПМС, в отличие от ритмической транскраниальной магнитной стимуляции, магнитное воздействие оказывается на определённые участки тела человека, а не на проекционные области коры мозга.

В отличие от электростимуляции, магнитный импульс более глубоко проникает в ткани, ускоряя нейротрансмиссию, и не активирует рецепторы кожи [14, 15].

Наиболее часто рПМС применяется в лечении болевых синдромов и спастичности. Однако проведённые исследования отличают небольшое число наблюдений и разнообразие протоколов [16–18].

Необходимо признать, что чёткие рекомендации по применению магнитной стимуляции для лечения травматической нейропатии тройничного нерва в настоящее время отсутствуют [19]. В некоторых работах показано, что магнитная стимуляция оказывает обезболивающее действие и ускоряет регенерацию повреждённых нервов [20, 21].

Цель исследования — оценка отдалённых результатов применения рПМС при нейропатии НЛН, возникающей в результате хирургического лечения аномалий и деформаций нижней челюсти.

Материалы и методы

В исследование были включены 8 мужчин и 16 женщин в возрасте 32 ± 12 лет с нейропатией НЛН после ортогнатической коррекции аномалий и деформаций нижней челюсти [10]. Исследование одобрено этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 11/4-19 от 20.11.2019) и является продолжением ранее опубликованных материалов [10, 22].

У 17 пациентов отмечалась постоянная одинаковой интенсивности боль ноющего или стягивающего характера. Боль локализовалась всегда в одной и той же зоне, характерной

для каждого пациента, — участок нижней губы, подбородок, один или несколько зубов нижней челюсти, определённый участок на альвеолярной части нижней челюсти. У всех пациентов боль иррадиировала под скуловую дугу (её задний отдел). У 4 пациентов при сомкнутых губах отсутствовало ощущение на половине нижней губы, соответствующей стороне боли, вследствие чего они иногда прикусывали её во время еды и при разговоре. Кроме того, пациенты жаловались на постоянное чувство стягивания десны. В области подбородка, нижней губы, десны и зубов нижней челюсти у этих пациентов определялись гиперестезия с гиперпатическим оттенком болевой, холодовой, тактильной чувствительности и гипестезия тепловой чувствительности; при пальпации в зоне локализации боли отмечалась резкая болезненность. В 3 случаях нейропатии НЛН характеризовалась приступами колющей, жгучей боли в области нижней губы. У всех пациентов выявлялось снижение чувствительности в зоне иннервации НЛН.

Для лечебной рПМС использовали магнитный стимулятор «Нейро-МС» («Нейрософт»). Процедуры проводили ежедневно в течение 10 дней по 15–20 мин, сила стимула — 1,0–1,5 Тл, частота подачи импульса — 1 Гц. Пациенты не принимали лекарственные препараты, ускоряющие репаративные процессы и улучшающие функциональное состояние нервной системы [10].

Для оценки отдалённых результатов эффективности рПМС пациенты были обследованы повторно через 18 ± 2 мес. Вызванные потенциалы (ВП) — акустические стволовые ВП (АСВП) и тригеминальные ВП (ТВП) регистрировали на приборе «Нейро-МВП» («Нейрософт») [10, 22, 23].

Результаты

На первом этапе после 10-дневного курса рПМС у 20 пациентов наблюдалось значительное уменьшение чувствительных нарушений, у 4 пациентов парестезии в области лица сохранялись. Динамика параметров АСВП была положительной, а существенных изменений ТВП не обнаружено [10, 22].

Клинический эффект в виде регресса чувствительных нарушений и улучшения субъективного статуса при повторном обследовании через 18 ± 2 мес отмечен в 83% случаев. Выявлена также нормализация параметров АСВП (табл. 1),

Таблица 1. Параметры АСВП до лечения и через 18 ± 2 мес после применения рПМС (медиана)

Table 1. BAEPs before treatment and in 18 ± 2 months after rPMS (median)

Группа Group	Латентный период, мс Latency, msec			Межпиковый интервал, мс Interpeak interval, msec			Амплитуда, мкВ Amplitude, μV		
	I	III	V	I-III	III-V	I-V	I	III	V
Норма Normal	$1,7 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,2$
Стимуляция правого и левого уха: Right and left ears:									
после 10-дневного курса рПМС post 10-day rPMS treatment	1,6	3,5	5,4	2,0	1,9	3,9	0,3	0,3	0,5
через 18 мес после рПМС in 18 months post rPMS	1,6	3,6	5,5	2,0	1,9	3,9	0,3	0,3	0,5

Примечание. I, III, V — пики АСВП.
Note. I, III, V, BAEP peaks.

Таблица 2. Параметры ТВП до и через 18 ± 2 мес после применения рПМС (медиана)

Table 2. TEP parameters before and in 18 ± 2 months after rPMS treatment (median)

Группа Group	Порог, мА Threshold, mA	Компоненты ТВП, мс TEP components, msec			Амплитуда, мкВ Amplitude, μ V	
		P1	N1	P2	P1-N1, мкВ μ V	N1-P2, мкВ μ V
Норма Normal	5,7	19,2	33,0	49,0	1,9	1,9
Стимуляция слева и справа: Left and right stimulation:						
после 10-дневного курса рПМС post 10-day rPMS treatment	5,1	19,8	31,3	43,5	2,0	1,9
через 18 мес после рПМС in 18 months post rPMS treatment	5,2	20,1	31,7	44,5	2,0	1,9

что может указывать на стабилизирующее действие рПМС на процесс в целом и сохранность функции акустических стволовых структур.

При анализе ТВП после первого 10-дневного курса лечения рПМС изменения ТВП свидетельствовали о незначительном нарушении функции тригеминальной системы с двух сторон (табл. 2). ТВП в динамике через 18 ± 2 мес не обнаружили отрицательной динамики. Таким образом, применение рПМС при нейропатии НЛН способствует улучшению и стабилизации функции тригеминальной системы и ствола мозга.

Обсуждение

рПМС — метод неинвазивной стимуляции нервов, мышц, спинномозговых корешков и вегетативной нервной системы. рПМС влияет на возбудимость чувствительных структур под катушкой (койлом), и это приводит к изменениям функции нейронов и нейропластичности. рПМС относительно безболезненна и может легко применяться в клинических условиях. В последние годы всё больше исследователей используют рПМС при реабилитации пациентов [24].

Магнитная стимуляция оказывает своё действие за счёт генерируемого магнитного поля, индуцирующего электрическое поле, способное деполяризовать аксоны. Однако механизмы действия магнитного поля на периферические нервы остаются неясными [25, 26]. Одним из объяснений воздействия магнитного поля на клетки является его влияние на молекулярную структуру мембран возбудимых клеток с последующим изменением функции встроенных ионно-специфических каналов [27]. Управляемые напряжением калиевые, натриевые и кальциевые ионные каналы подвергаются воздействию магнитного поля, что делает нейроны высокочувствительными к воздействию магнитного поля [28–30].

Список источников / References

1. Agbaje J.O., Salem A.S., Lambrichts I. et al. Systematic review of the incidence of inferior alveolar nerve injury in bilateral sagittal split osteotomy and the assessment of neurosensory disturbances. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 2015;44:447–451. DOI: 10.1016/j.ijom.2014.11.010

Другим возможным механизмом является магнитокалорический эффект в результате воздействия магнитных наночастиц во внешнем магнитном поле [31]. Несмотря на отсутствие доказательства связи магнитокалорического эффекта с регенерацией нервов в магнитном поле, в экспериментальных исследованиях показано, что повышение температуры до 37–42°C может оказывать положительное воздействие на рост количества нейронов [32].

Воздействие магнитного поля на периферические нервы также ассоциируется с повышением факторов роста и снижением провоспалительных факторов. рПМС оказывает вазопротекторный, противовоспалительный, противоотёчный эффекты, улучшает трофику в участке повреждения. Всё больше исследователей признают роль рПМС в качестве метода нейромодуляции при сенсомоторных расстройствах.

Результаты ранее проведённого нами исследования показали эффективность применения рПМС при травматической тригеминальной нейропатии. Положительный эффект 10-дневного курса рПМС в виде восстановления чувствительности у большинства пациентов значительно улучшил качество их жизни [10, 22].

Полученные отдалённые (спустя 18 ± 2 мес) положительные результаты применения рПМС у больных с нейропатией НЛН, возникшей после ортогнатической коррекции аномалий и деформаций нижней челюсти, обосновывают необходимость включения данного метода в индивидуальную программу восстановительного лечения этих пациентов.

Тем не менее разработка основных принципов применения рПМС после ортогнатических операций требует методологических и клинических исследований, включающих более крупные выборки.

2. Degala S., Shetty S.K., Bhanumathi M. Evaluation of neurosensory disturbance following orthognathic surgery: a prospective study. *J. Maxillofac. Oral Surg* 2015;14: 24–31. DOI: 10.1007/s12663-013-0577-5

3. Robert R.C., Bacchetti P., Pogrel M.A. Frequency of trigeminal nerve injuries following third molar removal. *J. Oral Maxillofac. Surg* 2005;63:732–735. DOI: 10.1016/j.joms.2005.02.006
4. Politis C., Sun Y., Lambrichts I., Agbaje J.O. Self-reported hypoesthesia of the lower lip after sagittal split osteotomy. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013;42:823–829. DOI: 10.1016/j.ijom.2013.03.020
5. Yamauchi K., Takahashi T., Kaneuji T. et al. Risk factors for neurosensory disturbance after bilateral sagittal split osteotomy based on position of mandibular canal and morphology of mandibular angle. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2011;70:401–406. DOI: 10.1016/j.joms.2011.01.040
6. Wijbenga J.G., Verlinden C.R., Jansma J. et al. Long-lasting neurosensory disturbance following advancement of the retrognathic mandible: distraction osteogenesis versus bilateral sagittal split osteotomy. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009;38:719–725. DOI: 10.1016/j.ijom.2009.03.714
7. Carballo Cuello C.M., De Jesus O. Neurapraxia. In: StatPearls. Treasure Island; 2023.
8. Teerijoki-Oksa T., Jääskeläinen S.K., Soukka T. et al. Subjective sensory symptoms associated with axonal and demyelinating nerve injuries after mandibular sagittal split osteotomy. *Oral Maxillofac. Surg.* 2011;69(6):e208–e213. DOI: 10.1016/j.joms.2011.01.024
9. Korczyńska O.A., Kohli D., Benoliel R. et al. pathophysiology of post-traumatic trigeminal neuropathic pain. *Biomolecules.* 2022;12(12):1753. DOI: 10.3390/biom12121753
10. Танащян М.М., Максимова М.Ю., Федин П.А. и др. Диагностика и лечение травматической нейропатии тройничного нерва. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018;12(2):22–26. Tanashyan M.M., Maximova M.Yu., Fedin P.A. et al. Diagnosis and management of traumatic neuropathy. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2018;12(2):22–26. DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.3
11. D'Agostino A., Trevisiol L., Gugole F. et al. Complications of orthognathic surgery: the inferior alveolar nerve. *J. Craniofac. Surg.* 2010;21(4):1189–1195. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181e1b5ff
12. Guerra A., López-Alonso V., Cheeran B., Suppa A. Variability in non-invasive brain stimulation studies: Reasons and results. *Neurosci. Lett.* 2020;719:133330. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.12.058
13. Пойдашева А.Г., Синицын Д.О., Бакулин И.С. и др. Структурные и функциональные биомаркеры эффекта навигационной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с фармакорезистентной депрессией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(4):12–19. Poydasheva A.G., Sinityn D.O., Bakulin I.S. et al. Structural and functional biomarkers of the effect of navigational repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with drug-resistant depression. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(4):12–19. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-12-19
14. Struppler A., Angerer B., Gundisch C., Havel P. Modulatory effect of repetitive peripheral magnetic stimulation on skeletal muscle tone in healthy subjects stabilization of the elbow joint. *Exp. Brain Res.* 2004;157(1):59–66. DOI: 10.1007/s00221-003-1817-6
15. Золотухина Е.И., Улащик В.С. Основы импульсной магнитотерапии: пособие. Витебск; 2012. 144 с. Zolotukhina E.I., Ulashchik V.S. Fundamentals of pulsed magnetotherapy: a manual. Vitebsk; 2012. 144 p.
16. Krause P., Straube A. Peripheral repetitive magnetic stimulation induces intracortical inhibition in healthy subjects. *Neurol. Res.* 2008;30(7):690–694. DOI: 10.1179/174313208X297959
17. Меркулов Ю.А., Гореликов А.Е., Пятков А.А., Меркулова Д.М. Ритмическая транспинальная магнитная стимуляция в терапии хронической боли в нижней части спины. *Метаанализ (Часть II). Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021;65(4):97–108. Merkulov Y.A., Gorelikov A.E., Pyatkov A.A., Merkulova D.M. Repetitive trans-spinal magnetic stimulation in the treatment of chronic low back pain. A meta-analysis (Part II). *Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal.* 2021;65(4):97–108. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.97-108
18. Khedr E.M., Ahmed M.A., Alkady E.A. et al. Therapeutic effects of peripheral magnetic stimulation on traumatic brachial plexopathy: clinical and neurophysiological study. *Neurophysiol. Clin.* 2012;42(3):111–118. DOI: 10.1016/j.neucli.2011.11.003
19. Stidd D.A., Wuollet A.L., Bowden K. et al. Peripheral nerve stimulation for trigeminal neuropathic pain. *Pain Physician.* 2012;15(1):27–33.
20. Мусаев А.В., Гусейнова С.Г., Мустафаева Э.Э. Высокоинтенсивная магнитная стимуляция в реабилитации больных с травматическими поражениями нервов верхних конечностей. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация* 2010;3:14–17. Musaev A.V., Huseynova S.G., Mustafayeva E.E. High-intensity magnetic stimulation in the rehabilitation of patients with traumatic lesions of the nerves of the upper extremities. *Physiotherapy, balneology and rehabilitation.* 2010;3:14–17.
21. Mert T., Gunay I., Gocmen C. et al. Regenerative effects of pulsed magnetic field on injured peripheral nerves. *Altern. Ther. Health Med.* 2006;12(5):42–49.
22. Танащян М.М., Максимова М.Ю., Иванов С.Ю. и др. Невропатия тройничного нерва после ортогнатических операций. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):37–42. Tanashyan M.M., Maximova M.Yu., Ivanov S.Yu. et al. Trigeminal neuropathy following orthognathic surgery. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):37–42. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-37-42
23. Максимова М.Ю., Федин П.А., Суанова Е.Т., Тюрников В.М. Нейрофизиологические особенности атипичной лицевой боли. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;7(3):9–16. Maximova M.Yu., Fedin P.A., Suanova E.T., Tyurnikov V.M. [Neurophysiological features of atypical facial pain. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2013;7(3):9–16.
24. Jiang Y.F., Zhang D., Zhang J. et al. A randomized controlled trial of repetitive peripheral magnetic stimulation applied in early subacute stroke: effects on severe upper-limb impairment. *Clin. Rehabil.* 2022;36(5):693–702. DOI: 10.1177/02692155211072189
25. Gallasch E., Christova M., Kunz A. et al. Modulation of sensorimotor cortex by repetitive peripheral magnetic stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* 2015;9:407. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00407
26. Fan Z., Wen X., Ding X. et al. Advances in biotechnology and clinical therapy in the field of peripheral nerve regeneration based on magnetism. *Front. Neurol.* 2023;14:1079757. DOI: 10.3389/fneur.2023.1079757
27. Rosen A.D. Mechanism of action of moderate-intensity static magnetic fields on biological systems. *Cell Biochem. Biophys.* 2003;39(2):163–173. DOI: 10.1385/CBB:39:2:163
28. Mathie A., Kennard L.E., Veale E.L. Neuronal ion channels and their sensitivity to extremely low frequency weak electric field effects. *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2003;106(4):311–316. DOI: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a006365
29. Marchionni I., Paffi A., Pellegrino M. et al. Comparison between low-level 50 Hz and 900 MHz electromagnetic stimulation on single channel ionic currents and on firing frequency in dorsal root ganglion isolated neurons. *Biochim. Biophys. Acta* 2006;1758(5):597–605. DOI: 10.1016/j.bbame.2006.03.014
30. Saunders R.D., Jefferys J.G.R. A neurobiological basis for ELF guidelines. *Health Phys.* 2007;92(6):596–603. DOI: 10.1097/01.HP.0000257856.83294.3e
31. Lin T.C., Lin F.H., Lin J.C. In vitro feasibility study of the use of a magnetic electrospun chitosan nanofiber composite for hyperthermia treatment of tumor cells. *Acta Biomater.* 2012;8:2704–2711. DOI: 10.1016/j.actbio.2012.03.045
32. Cancalon P. Influence of temperature on various mechanisms associated with neuronal growth and nerve regeneration. *Prog. Neurobiol.* 1985;25(1):27–92. DOI: 10.1016/0301-0082(85)90022-x

Информация об авторах

Танащян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отд. Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Максимова Марина Юрьевна — д.м.н., профессор, руководитель 2-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН; профессор каф. нервных болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>.

Федин Павел Анатольевич — к.м.н., в.н.с. лаб. клинической нейрофизиологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9907-9393>

Носкова Татьяна Юрьевна — к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1634-1497>

Вклад авторов: *Танащян М.М.* — концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста статьи, научное редактирование; *Максимова М.Ю.* — концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста статьи; *Федин П.А., Носкова Т.Ю.* — нейрофизиологические исследования, статистическая обработка материалов.

Information about the authors

Marine M. Tanashyan — D. Sci (Med.), Prof., Deputy director for scientific research work, Head, 1st Neurology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Marina Yu. Maksimova — D. Sci (Med.), Prof., Head, 2nd Neurology department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Professor, Department of nervous diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Pavel A. Fedin — Cand. Sci (Med.), leading researcher, Laboratory of clinical neurophysiology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9907-9393>

Tatiana Yu. Noskova — Cand. Sci (Med.), senior researcher, Scientific and Consulting Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1634-1497>

Author contribution: *Tanashyan M.M.* — concept and design of the study, collection of material, writing the text of the article, scientific editing; *Maksimova M.Yu.* — concept and design of the study, collection of material, writing the text of the article; *Fedin P.A., Noskova T.Yu.* — neurophysiological studies, statistical processing of materials.



Хроническое внутрижелудочковое введение убаина вызывает моторные нарушения у мышей линии C57Bl/6

Ю.А. Тимошина^{1,3}, Р.Б. Казанская^{2,3}, В.А. Завьялов², А.Б. Вольнова², А.В. Латанов¹, Т.Н. Федорова³, Р.Р. Гайнетдинов², А.В. Лопачев^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Кардиотонические стероиды являются природными лигандами Na^+, K^+ -АТФазы, которые регулируют её активность и сигнальную функцию. Ранее было показано, что убаин при однократном внутрижелудочковом введении вызывает гиперлокомоцию у мышей линии C57Bl/6 вследствие уменьшения скорости обратного захвата дофамина из синаптической щели.

Материалы и методы. В исследовании были использованы 40 мышей линии C57Bl/6. На протяжении 4 дней животным ежедневно вводили 1,5 мкл 50 мкМ убаина в латеральный желудочек головного мозга. На 5-й день производили оценку локомоторной активности и моторных нарушений при помощи тестов «открытое поле», «удержание на планке» и «лесенка с перекладинами». В тканях мозга оценивали изменение активации сигнальных каскадов, соотношения про- и антиапоптотических белков, а также количества $\alpha 1$ - и $\alpha 3$ -изоформ α -субъединицы Na^+, K^+ -АТФазы при помощи иммуноблоттинга. Активность Na^+, K^+ -АТФазы оценивали в грубой синаптосомальной фракции тканей мозга.

Результаты. Через 24 ч после последнего введения убаина у мышей наблюдались гиперлокомоция и стереотипность движений в тесте «открытое поле». У мышей, получивших убаин, на 5-й день эксперимента увеличивалось время прохождения и количество ошибок в тестах «лесенка с перекладинами» и «удержание на планке». В стриатуме мышей активность киназы Akt снижалась, соотношение про- и антиапоптотических белков не менялось, как и количество α -субъединиц Na^+, K^+ -АТФазы. Активность Na^+, K^+ -АТФазы увеличивалась в стриатуме и уменьшалась в стволе головного мозга.

Выводы. Продолжительное воздействие убаина вызывает моторные нарушения, опосредованные изменениями активации сигнальных каскадов в нейронах дофаминергической системы.

Ключевые слова: Na^+, K^+ -АТФаза; убаин; кардиотонические стероиды; дофаминергическая система

Этическое утверждение. Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23.07.2010). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом СПбГУ (протокол № 131-03-1 от 25.03.2019).

Источник финансирования. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 22-75-10131, <https://rscf.ru/project/22-75-10131/> и при поддержке гранта СПбГУ № 94030300. Работы с животными проводились на базе вивария, входящего в состав ресурсного центра СПбГУ.

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: lopachev@neurology.ru. Лопачев А.В.

Для цитирования: Тимошина Ю.А., Казанская Р.Б., Завьялов В.А., Вольнова А.Б., Латанов А.В., Федорова Т.Н., Гайнетдинов Р.Р., Лопачев А.В. Хроническое внутрижелудочковое введение убаина вызывает моторные нарушения у мышей линии C57Bl/6. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023;17(4):40–51.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.5>

Поступила 17.04.2023 / Принята в печать 12.05.2023 / Опубликовано 25.12.2023

Long-term Intracerebroventricular Administration of Ouabain Causes Motor Impairments in C57Bl/6 Mice

Yulia A. Timoshina^{1,3}, Rogneda B. Kazanskaya^{2,3}, Vladislav A. Zavialov², Anna B. Volnova², Alexander V. Latanov¹,
Tatiana N. Fedorova³, Raul R. Gainetdinov², Alexander V. Lopachev^{2,3}

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;

³Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Cardiac glycosides are natural ligands of Na^+/K^+ -ATPase, which regulate its activity and signaling. Intracerebroventricular administration of ouabain has been previously shown to induce hyperlocomotion in C57Bl/6 mice via a decrease in the rate of dopamine reuptake from the synaptic cleft.

Materials and methods. This study involved forty C57Bl/6 mice. 1.5 μL of 50 μM ouabain was administered daily into the left lateral cerebral ventricle over the course of 4 days. On day 5, open field, beam balance, and ladder rung walking tests were performed to assess the locomotor activity and motor impairments in the mice. We evaluated changes in the activation of signaling cascades, ratios of proapoptotic and antiapoptotic proteins, and the amount of $\alpha 1$ and $\alpha 3$ isoforms of the Na^+/K^+ -ATPase α -subunit in brain tissue using Western blotting. Na^+/K^+ -ATPase activity was evaluated in the crude synaptosomal fractions of the brain tissues.

Results. We observed hyperlocomotion and stereotypic behavior during the open field test 24 hours after the last injection of ouabain. On day 5, the completion time and the number of errors made in the beam balance and ladder rung walking tests increased in the mice that received ouabain. Akt kinase activity decreased in the striatum, whereas the ratio of proapoptotic and antiapoptotic proteins and the number of Na^+/K^+ -ATPase α -subunits did not change. Na^+/K^+ -ATPase activity increased in the striatum and decreased in the brainstem.

Conclusions. Long-term exposure to ouabain causes motor impairments mediated by changes in the activation of signaling cascades in dopaminergic neurons.

Keywords: Na^+/K^+ -ATPase; ouabain; cardiac glycosides; dopaminergic system

Ethics approval. Authors confirm compliance with institutional and national standards for the use of laboratory animals in accordance with «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23 July 2010). The research protocol was approved by the Ethics Committee of the St. Petersburg State University (protocol No. 131-03-1, March 25, 2019).

Source of funding. The study was supported by grant No. 22-75-10131 from the Russian Science Foundation, <https://rscf.ru/project/22-75-10131/>, and grant No. 94030300 from Saint Petersburg State University. All research conducted on animals was performed in the vivarium of the Saint Petersburg State University Resource Center.

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: lopachev@neurology.ru. Lopachev A.V.

For citation: Timoshina Yu.A., Kazanskaya R.B., Zavialov V.A., Volnova A.B., Latanov A.V., Fedorova T.N., Gainetdinov R.R., Lopachev A.V. Long-term intracerebroventricular administration of ouabain causes motor impairments in C57Bl/6 mice. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(4):40–51. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.5>

Received 17.04.2023 / Accepted 12.05.2023 / Published 25.12.2023

Введение

Кардиотонические стероиды (КТС), также называемые сердечными гликозидами, — группа соединений, синтезируемых рядом растений и животных. При попадании в организм КТС связываются с насосной α -субъединицей Na^+/K^+ -АТФазы, обратимо ингибируя её активность. В ингибированном состоянии Na^+/K^+ -АТФаза прекращает поддерживать и, в случае нейронов, восстанавливать электрохимический градиент на плазматической мембране. Специфический сайт связывания КТС был обнаружен между трансмембранными доменами М1–М2, М5–М6 и М7–М8 $\alpha 3$ -субъединицы, на внеклеточной стороне белка. При связывании КТС комплекс Na^+/K^+ -АТФазы стабилизируется в конформации E2, и его насосная активность обратимо ингибируется [1]. Несмотря на то, что в высоких концентрациях КТС ингибируют Na^+/K^+ -АТФазу [2], наномолярные концентрации КТС, напротив, способны приводить к повышению её активности [3]. Данный эффект

объясняется наличием на плазматической мембране клетки тетрамерных комплексов неактивных гетеротетрамеров Na^+/K^+ -АТФазы, которые распадаются при связывании одного из ферментов КТС. Распад тетрамерных комплексов гетеротетрамеров Na^+/K^+ -АТФазы приводит к увеличению количества активного фермента [4]. У лабораторных грызунов к КТС нечувствительна $\alpha 1$ -изоформа Na^+/K^+ -АТФазы, которая присутствует во всех клетках, что делает грызунов удобными для изучения влияния КТС конкретно на центральную нервную систему (ЦНС) [5]. Помимо $\alpha 1$ -изоформы Na^+/K^+ -АТФазы, в ЦНС также присутствуют $\alpha 2$ -изоформа в астроцитах и $\alpha 3$ -изоформа, специфичная для нейронов [6].

На клеточных культурах нейронов крыс показано, что концентрации КТС, оказывающие ингибирующее воздействие на $\alpha 3$ -изоформу Na^+/K^+ -АТФазы, обладают нейротоксическим эффектом [7], а концентрации, не снижающие активность Na^+/K^+ -АТФазы, обладают нейропротекторной

активностью [8, 9]. Несмотря на свою токсичность в высоких концентрациях, КТС применяются в фармакологии. Например, КТС дигоксин, продуцируемый наперстянкой (*Digitalis lanata*), используется при лечении сердечной недостаточности [10]. Более того, ряд исследований свидетельствует о наличии у млекопитающих эндогенных аналогов КТС [11]. Однако было обнаружено, что применение низких концентраций дигоксина вызывает у пациентов перепады настроения [12] и в некоторых случаях — состояние бреда [13]. Данное открытие привело к разработке ряда моделей биполярного расстройства, основанных на внутрижелудочковом (ICV) введении уабаина крысам и мышам [14–16].

КТС уабаин (строфантин-Г), как и дигоксин, является гликозилированным карденолидом и применяется в качестве лекарственного препарата для лечения сердечной недостаточности. В 2019 г. была описана модель уабаин-индуцированного биполярного расстройства на мышах, где было продемонстрировано, что однократное ICV-введение уабаина вызывает мани-подобное поведение, повышенный синтез дофамина и сниженную скорость обратного захвата дофамина из синаптической щели [16]. Таким образом, было подтверждено, что эффекты, наблюдаемые после введения уабаина, опосредованы в том числе изменением работы дофаминергической системы. Также было воспроизведено ранее показанное на крысах изменение активности киназы Akt, а также MAPK-киназы ERK1/2, которые связаны с активацией D2-рецептора к дофамину.

У пациентов с болезнью Паркинсона (БП) наблюдается повышенная концентрация дигоксина в крови [17], что свидетельствует о вероятном участии эндогенных аналогов КТС в патогенезе БП. Кроме того, КТС нерифолин используют для моделирования паркинсонизма на *Danio rerio* [18]. Несмотря на то, что механизмы участия эндогенных КТС в патогенезе БП не изучены, их участие в развитии биполярного расстройства и депрессии показано в ряде исследований [19].

Нейротоксичность КТС связывают с развитием окислительного стресса и запуском апоптоза, опосредованного гиперактивацией киназы ERK 1/2 [20]. Стоит подчеркнуть, что аналогичный механизм наблюдается при моделировании паркинсонизма при помощи 6-гидроксидофамина. На основании приведённых данных можно предположить, что хроническое воздействие КТС посредством их косвенного воздействия на работу DAT способно влиять на функционирование и жизнеспособность дофаминергических нейронов. Предположительно, одним из механизмов, приводящих к развитию дегенеративных процессов в дофаминергических нейронах является хроническое нарушение рециркуляции дофамина [21]. Ряд исследований указывает на то, что такие нейропсихиатрические расстройства как биполярное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности, а также депрессия являются факторами риска развития БП — в патогенезе всех перечисленных расстройств ключевую роль играет нарушение работы дофаминовых рецепторов и обратного захвата дофамина [22–25]. Дисбаланс активности данных транспортёров, с преобладанием активности мембранных DA-транспортёров (DAT), приводит к накоплению токсичных продуктов метаболизма дофамина в цитоплазме, вызывая развитие окислительного стресса [26–28]. Однако дисфункция DAT также является пагубной для функции

нейронов. При частичной потере функции DAT может развиваться биполярное расстройство, в то время как полная дисфункция DAT приводит к развитию ювенильного паркинсонизма [29]. Некоторые исследователи даже предлагают использовать показатель уровня активности DAT в обонятельных луковицах человека в качестве прогностического фактора риска развития БП [30]. Из данных литературы можно сделать вывод о том, что нарушение активности DAT как в сторону понижения, так и в сторону повышения способно приводить к развитию ряда патологических процессов, и, возможно, играет значимую роль в патогенезе БП. Непродолжительное ингибирующее воздействие на DAT не оказывает достоверного эффекта на риск развития БП, и функция дофаминергической системы достаточно быстро восстанавливается [31, 32]. Таким образом, факторы, вызывающие развитие долговременного нарушения функции DAT и, как следствие, дофаминергической системы в целом, необходимо искать за пределами её непосредственных элементов. Воздействие данных факторов должно приходиться на связующие звенья, нарушение функции которых наблюдается при воздействии факторов, вызывающих гибель дофаминергических нейронов. Одним из таких звеньев может быть Na^+, K^+ -АТФаза.

Изучение нарушений, вызванных хроническим воздействием КТС в низких концентрациях на дофаминергическую систему, позволит выявить новые механизмы нарушения и регуляции её работы, а также приблизит нас к пониманию роли эндогенных КТС в ЦНС.

Целью данного исследования стало изучение влияния хронического введения КТС уабаина в латеральный желудочек мозга мышей линии C57Bl/6 на моторные функции животных, активность дофаминзависимых сигнальных каскадов и соотношения белков-регуляторов апоптоза семейства Bcl-2 в стриатуме животных, а также влияние однократного введения используемой дозы уабаина на активность Na^+, K^+ -АТФазы в отделах головного мозга животных.

Материалы и методы

Экспериментальные животные

Эксперименты проводили на 4–6-месячных самцах мышей линии C57Bl/6 ($n = 40$) из вивария Санкт-Петербургского государственного университета, содержащихся в индивидуальных вентилируемых клетках при $22 \pm 1^\circ\text{C}$, относительной влажности воздуха 50–70% и 12-часовом цикле свет : темнота (свет с 8 утра до 8 вечера), пище и воде *ad libitum*. Мышей содержали в соответствии с правилами использования лабораторных животных в научных исследованиях (согласно рекомендациям Федерации европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных и Ассоциации специалистов по лабораторным животным).

Порядок проведения экспериментов утверждён этическим комитетом по экспериментам на животных СПбГУ (протокол № 131-03-1 от 25.03.2019).

Введение веществ

Животных анестезировали газовым наркозом изофлуран («IsoFlo»). После тщательного очищения черепа от поверхностных тканей им унилатерально устанавливали на-

правляющую канюлю, изготовленную из игл 26g («KDF») с закреплённым пластиковым держателем размером 1×2 мм [33], при помощи стереотаксической установки по координатам: AP = -0,5; L = 1,0; на глубину 2,0 мм таким образом, что кончик канюли находился над латеральным желудочком, но не проникал внутрь, и фиксировали при помощи пломбировочного материала на основе акрилоксида. После закрепления в направляющую канюлю вставляли закрывающую канюлю, изготовленную из 33g игл («Mesogam»), длиной 3,9–4,0 мм для предотвращения закупоривания направляющих после операции. Эксперименты начинали через 3 дня после постановки канюли.

ICV-введение осуществляли посредством инъекционной канюли, изготовленной из 33g игл, соединенных инъекционной системой с Гамильтоновым шприцом, установленной на глубину 2,5 мм в направляющую канюлю. Равномерность введения обеспечивали шприцевой помпой, подающей растворы со скоростью 0,75 мкл/мин. Животным вводили 1,5 мкл убаина, растворённого в искусственной цереброспинальной жидкости (125 мМ NaCl, 25 мМ NaHCO₃, 4 мМ KCl, 1,25 мМ NaH₂PO₄, 2 мМ CaCl₂, 2 мМ MgCl₂, 25 мМ глюкозы). Контрольным животным вводили 1,5 мкл искусственной цереброспинальной жидкости.

Поведенческое тестирование

В тесте «открытое поле» оценивали локомоторную активность и стереотипное поведение. Животное помещали в центр арены размерами $40 \times 40 \times 40$ см, подключённой к системе видеослежения («EthoVision XT», «Noldus»), и фиксировали пройденное расстояние в течение 20 мин. В программном пакете «EthoVision» изображение квадратного поля визуально разделяли на зоны: 4 угла, 4 края и центральную. Центральная зона представляла собой квадрат, расположенный по центру поля с диагональю, равной 1/2 диагонали всего поля. Двигательную стереотипию животных в «открытом поле» оценивали с использованием алгоритма анализа программы «EthoVision XT». Данный алгоритм рассчитывает индекс спонтанных чередований следующим способом: количество чередований (Alt) соответствует количеству отрезков траектории, где животное последовательно проходило соседние зоны «открытого поля» (за исключением центральной); максимально возможное число чередований (mAlt) рассчитывается как разность между общим числом зон, в которые животные заходили нерегулярно, и количества выбранных для анализа зон без одной зоны; индекс чередований (индекс стереотипии, IAlt) рассчитывается как процентное отношение количества чередований к максимально возможному числу чередований:

$$I_{Alt} = \text{Alt}/\text{mAlt} \times 100\%.$$

В тесте «удержание на планке» определяли координацию движений животных. Мышей помещали всеми четырьмя конечностями в начале гладкого деревянного стержня с круглым сечением (диаметр — 10 мм, длина 100 см), поднятого на 80 см от поверхности пола, ориентируя тело животного вдоль стержня. На противоположном конце стержня располагали плоскую прямоугольную платформу размером 15×15 см. Перед проведением эксперимента животных обучали хождению вдоль стержня. Во время эксперимента фиксировали время прохождения от начала стержня до платформы, количество соскальзываний лап (ошибок) и падений при выполнении теста.

В тесте «лестница с перекладинами» оценивали мелкую моторику конечностей и координацию движений животных. Мышей помещали в начало лестницы, состоящей из металлических прутьев диаметром 2 мм, расположенных на расстоянии 1,5 см друг от друга, и наклонённой под углом 15°. В начале лестницы располагали домашнюю клетку. Перед проведением эксперимента животных обучали хождению по лестнице. Во время эксперимента фиксировали время прохождения теста и количество соскальзываний лап с перекладин лесенки (ошибки).

Сбор материала

Животных эвтаназируют при помощи дислокации шейных позвонков. Мозг извлекали на льду с последующим разделением на отделы (стриатум, ствол мозга, мозжечок, гиппокамп) и замораживали в жидком азоте. Материал хранили при -80°C .

Определение активности Na⁺, K⁺-АТФазы

Активность Na⁺, K⁺-АТФазы определяли по методу накопления неорганического фосфата. Все операции проводили на льду. Взвешенную ткань гомогенизировали в десятикратном объёме буфера для выделения (0,25 М сахароза, 1 мМ ЭДТА, 20 мМ Трис, pH 7,45), содержащего коктейли ингибиторов протеаз и фосфатаз (1 : 1000, «Sigma»), добавленных непосредственно перед использованием, с помощью гомогенизатора «Schuett Homgenplus» («SchuettBiotec GmbH»). Гомогенат центрифугировали в течение 2 мин при 4°C и 1000g. Супернатант переносили в отдельную пробирку и повторно центрифугировали в течение 15 мин при 4°C и 10 000g. Синаптосомальную фракцию ресупендируют в буфере для выделения и хранили при -80°C . Для определения концентрации белка часть препарата лизировали с помощью RIPA-буфера («Sigma»), содержащего коктейли ингибиторов протеаз и фосфатаз, и определяли концентрацию белка с помощью набора «DC Protein Assay Kit» («Bio-Rad»). Синаптосомальную фракцию с концентрацией белка 2 мкг/мкл инкубировали в присутствии 0,065% дезоксихолата натрия на холодной водяной бане в течение 30 мин. Полученный препарат Na, K-АТФазы в конечной концентрации 0,05 мкг/мкл добавляли в реакционную среду (130 мМ NaCl, 20 мМ KCl, 3 мМ MgCl₂, 30 мМ имидазол, pH 7,5). Для измерения активности других АТФ-зависимых ферментов использовали насыщенный раствор убаина в реакционном буфере. Реакцию запускали добавлением 3 мМ АТФ и инкубировали реакционную смесь в течение 15 мин при 37°C . Реакцию останавливали добавлением 0,1 мл охлаждённого 3 М ацетатного буфера pH 4,3, содержащего 3,7% формальдегида. Для определения количества высвободившегося неорганического фосфата к образцу добавляли 0,02 мл 2% гептамолибдата аммония и 0,02 мл свежеприготовленного 0,3% раствора хлорида олова (II). Образцы тщательно перемешивали и инкубировали в течение 10 мин. Оптическую плотность раствора измеряли при 735 нм с помощью планшетного ридера «Synergy H1» («BioTek»). Активность Na, K-АТФазы рассчитывали по разнице между оптической плотностью в тестовом образце и образце, содержащем насыщенный раствор убаина.

Иммуноблоттинг

Образцы тканей лизировали в RIPA-буфере («Sigma») с добавлением ингибиторов протеаз и фосфатаз (1 : 1000, «Sigma»).

Полученный лизат центрифугировали при 14 000g в течение 20 мин при 4°C, затем отбирали супернатант, в котором измеряли концентрацию белка с помощью набора реактивов «DC Protein Assay Kit» («Bio-Rad»). Разделение белков осуществляли электрофорезом в полиакриламидном геле по Леммли, после чего белки переносили на PVDF-мембрану («Whatman») и инкубировали с антителами согласно рекомендациям производителей. Для анализа использовали первичные антитела к p-Akt (Ser473), Akt, p-ERK1/2 (Thr202/Tyr204), ERK1/2, Bak, Bax, Bcl-2, Bcl-xL («Cell Signaling Technology»), pJNK (Thr183/Tyr185), JNK, NR2B, GAPDH и β -актину («Santa Cruz Biotechnology»), NKA α 1 a6F («DSHB»), NKA α 3 («Thermo Scientific») и вторичные антикроличьи и антимишьиные антитела («Cell Signaling Technology»), конъюгированные с пероксидазой хрена. Мембраны проявляли при помощи хемилюминесцентного субстрата «SuperSignal West Femto Maximum Sensitivity Substrate» («Thermo Scientific»), люминесценцию детектировали при помощи системы геледокументирования «ChemIDoc MP» («Bio-Rad»), интенсивность люминесценции рассчитывали с помощью программы «Image Lab 6.0.1» («Bio-Rad»). Активацию киназ оценивали по отношению интенсивности полос фосфорилированной формы киназы к интенсивности полос её общей формы (уровень фосфорилирования).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакета статистических программ «GraphPad Prism 7». Данные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартная ошибка среднего (mean \pm SEM). Анализ результатов экспериментов проводили с использованием *t*-теста и одностороннего (one-way ANOVA) или двустороннего анализа дисперсии (two-way ANOVA) с тестом множественного сравнения Тьюки с предварительной проверкой на нормальность по критерию Шапиро–Уилка. Достоверность отличий во всех опытах принимали при $p < 0,05$.

Результаты

Моторные нарушения и локомоторная активность мышей после введения уабаина

Исследование влияния ICV-введения 1,5 мкл 50 мкМ (75 пмоль, 43,8 нг) уабаина в латеральный желудочек мозга на неврологический статус и локомоторную активность животных проведено через 24 ч после 4-дневного введения уабаина. Для оценки неврологического статуса животных использовали тесты «удержание на планке» и «лесенка с перекладинами».

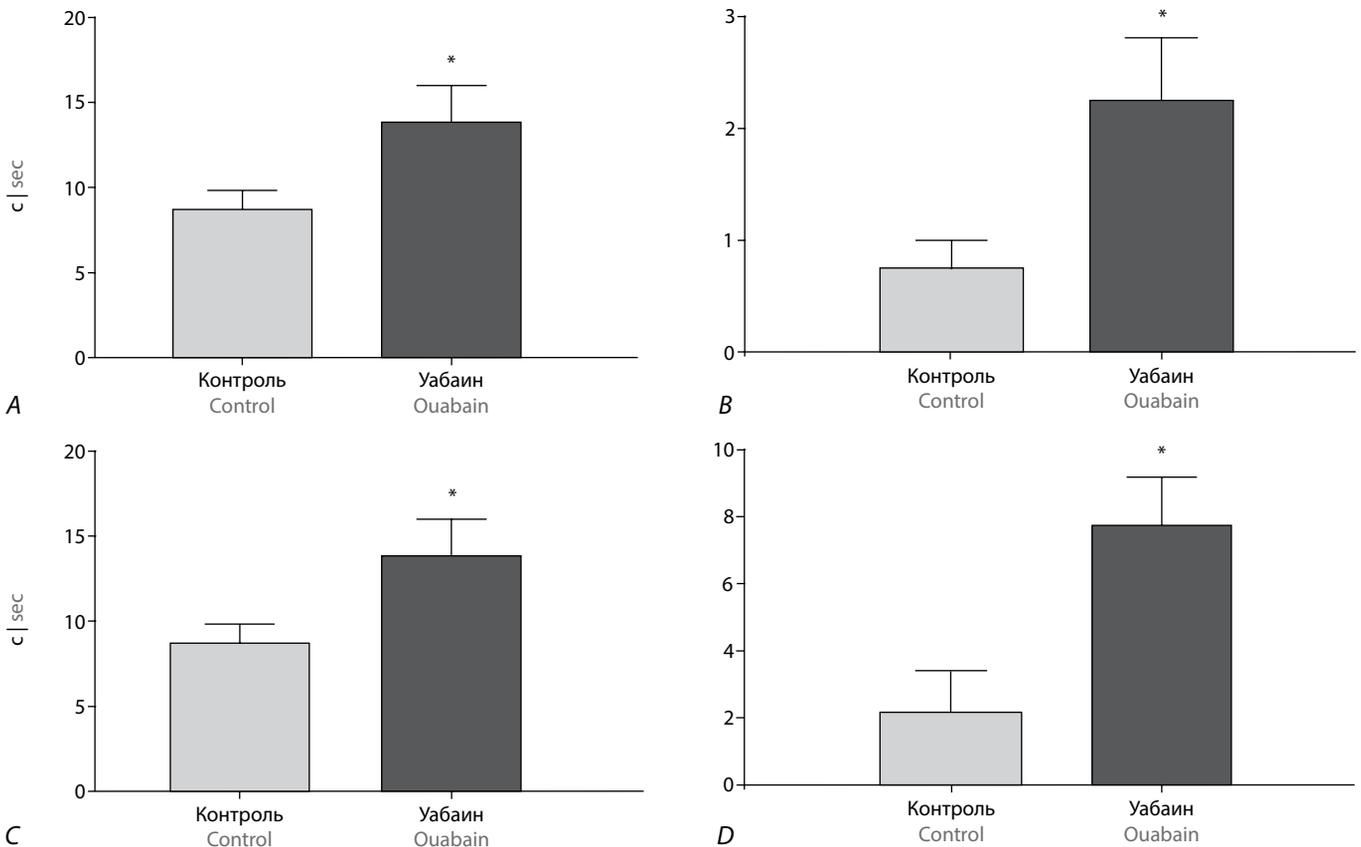


Рис. 1. Влияние 4-дневного ICV-введения уабаина в латеральный желудочек мозга мышей линии C57Bl/6 ($n = 5$) на время прохождения расстояния (A), количество ошибок в тесте «лесенка с перекладинами» (B), расстояние (C), количество ошибок в тесте «удержание на планке» (D). Данные представлены в виде mean \pm SEM; * $p < 0,05$.

Fig. 1. The effect of 4-day ICV ouabain administration to C57Bl/6 mice ($n = 5$) on the traversal time (A), the number of errors in ladder rung walking test (B), distance (C), the number of errors in the beam balance test (D). The data are presented as mean \pm SEM; * $p < 0.05$.

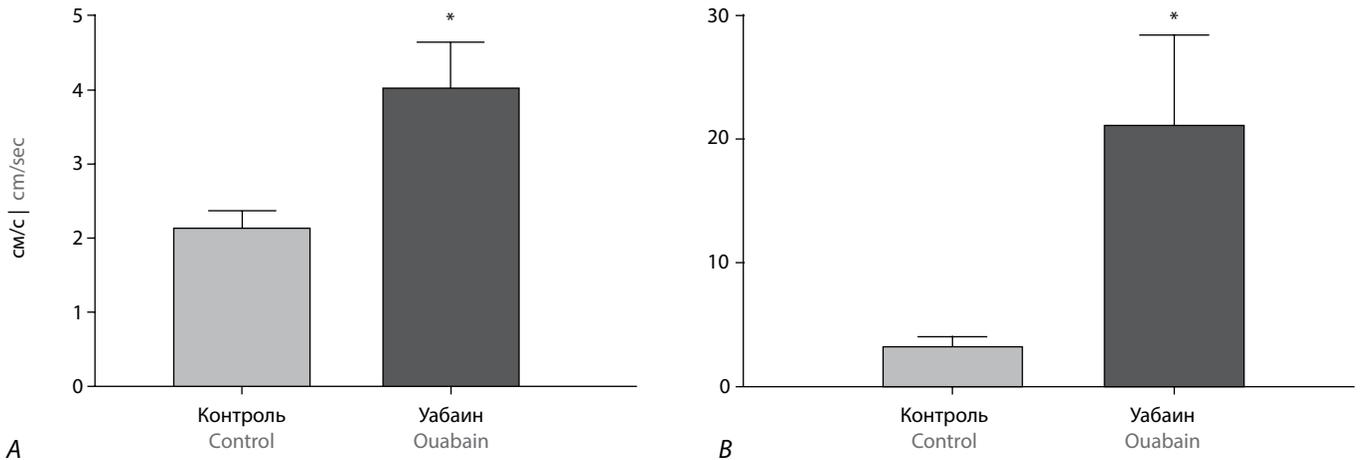


Рис. 2. Влияние 4-дневного ICSV-введения убаина в латеральный желудочек мозга мышей линии C57Bl/6 ($n = 5$) на двигательную активность (A) и I_{Alt} (B) в 20-минутном тесте «открытое поле». Данные представлены в виде $mean \pm SEM$; * $p < 0,05$.

Fig. 2. The effect of 4-day ICSV uabain administration to C57Bl/6 mice ($n = 5$) on motor activity (A) and I_{Alt} (B) values acquired from the 20-minute open field test.

The data are presented as $mean \pm SEM$; * $p < 0.05$.

Через 24 ч после 4-дневного ICSV-введения убаина животные, которым вводили убаин, проходили тест «лесенка с перекладинами» в 1,6 раза медленнее ($p = 0,045$), чем животные из контрольной группы, и делали в 3 раза больше ошибок ($p < 0,028$; рис. 1, A). Тест «удержание на планке» на 5-й день животные, которым вводили убаин, проходили в 2 раза медленнее ($p < 0,031$), чем животные из контрольной группы, и делали в 3,6 раза больше ошибок ($p < 0,02$). Из представленных результатов можно предположить, что многократное введение убаина мышам линии C57Bl/6 приводит к нарушению способности животных удерживать равновесие, а также производить точные движения конечностями.

Для оценки локомоторной активности животных через 24 ч после 4-дневного введения убаина был проведён 20-минутный тест «открытое поле» и определена двигательная активность животных, выраженная в средней скорости передвижения. Для оценки стереотипичности передвижений животных также был рассчитан I_{Alt} .

Через 24 ч после 4-дневного ICSV-введения убаина двигательная активность животных, выраженная в средней скорости передвижения, увеличивалась в 1,9 раза ($p = 0,029$) по сравнению с контрольной группой (рис. 2, A). I_{Alt} животных в тесте «открытое поле» через 24 ч после 4-дневного введения убаина был в 7 раз выше, чем у животных контрольной группы ($p = 0,036$; рис. 2, B), что говорит о выраженной стереотипичности передвижений у группы животных, которым вводили убаин. Из представленных данных можно сделать вывод о том, что при многократных введениях убаина увеличение двигательной активности и стереотипность передвижений животных сохраняется через 1 сут после последнего введения, а также что у животных развивается нарушение координации движений.

Влияние убаина на каталитическую активность Na^+, K^+ -АТФазы в мозге мышей

Для того, чтобы оценивать влияние убаина в ЦНС мышей линии C57Bl/6, необходимо выяснить, как используемая при ICSV-введении доза убаина влияет на ферментативную

активность Na^+, K^+ -АТФазы разных отделов мозга животных. Активность Na^+, K^+ -АТФазы была измерена в грубой синаптосомальной фракции стриатума, гиппокампа, ствола и мозжечка животных из контрольной группы и через 10, 30 мин после введения убаина.

Через 10 мин после введения убаина активность Na^+, K^+ -АТФазы синаптосомальной фракции стриатума животных увеличилась в 1,4 раза ($p < 0,05$), а через 30 мин достоверно не отличалась от активности фермента в контрольной группе (рис. 3, A). Устойчивая к ингибированию 5 мМ убаином активность составила 4,1 мкМ Pi/мг белка/мин.

Активность Na^+, K^+ -АТФазы синаптосомальной фракции гиппокампа животных через 10 и 30 мин после введения убаина достоверно не отличалась от активности фермента в контрольной группе (рис. 3, B). Устойчивая к ингибированию 5 мМ убаином активность составила 4,4 мкМ Pi/мг белка/мин.

В синаптосомальной фракции ствола мозга животных через 10 мин после введения убаина активность Na^+, K^+ -АТФазы достоверно не отличалась от активности фермента в контрольной группе, а через 30 мин после введения убаина уменьшилась в 1,8 раза (рис. 3, C; $p < 0,05$). Устойчивая к ингибированию 5 мМ убаином активность составила 5 мкМ Pi/мг белка/мин.

Исходя из полученных данных можно сказать, что ICSV-введение 1,5 мкл 50 мкМ убаина в латеральный желудочек мозга через 10 мин после введения приводит к непродолжительному увеличению активности Na^+, K^+ -АТФазы в стриатуме и уменьшению активности фермента в стволе мозга животных через 30 мин после введения.

Влияние убаина на активацию внутриклеточных сигнальных киназ и количество белков в стриатуме мышей

Ранее было показано, что однократное ICSV-введение 50 мкМ убаина вызывает активацию Akt и ERK1/2 [16]. На первичной культуре нейронов больших полушарий также

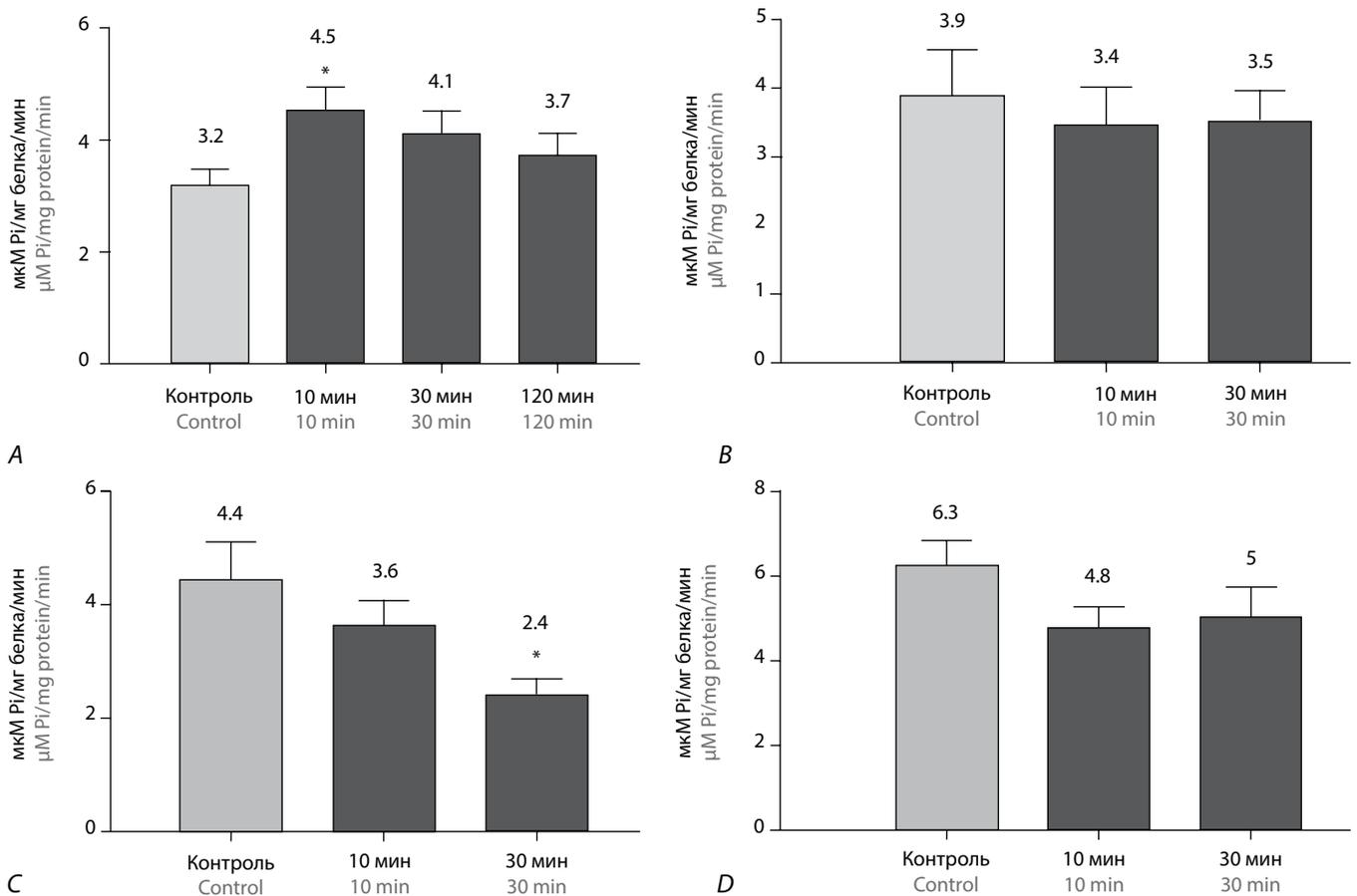


Рис. 3. Влияние 50 мкМ убаина на активность Na⁺, K⁺-АТФазы синапсомальной фракции стриатума (А), гиппокампа (В), ствола (С), мозжечка (D) мышей линии C57Bl/6 (n = 5) через 10 и 30 мин после ICV-введения 1,5 мкл в латеральный желудочек мозга.

Данные представлены в виде mean ± SEM; *p < 0,05.
Fig. 3. The ouabain effects on Na⁺/K⁺-ATPase activity in the synaptosomal fraction derived from the striatum (A), hippocampus (B), brainstem (C), and cerebellum (D) in C57Bl/6 mice (n = 5) at 10 and 30 minutes after the ICV injection into a lateral cerebral ventricle. The data are presented as mean ± SEM; *p < 0.05.

установлено, что продолжительное воздействие убаина (6–18 ч) вызывает инактивацию другой МАР-киназы — JNK [7]. Для того чтобы выяснить, как многократное ICV-введение 50 мкМ убаина влияет на активацию внутриклеточных сигнальных каскадов, связанных с дофаминовыми рецепторами и ранее исследованными эффектами убаина, проанализирована активация киназ Akt, ERK1/2 и JNK в стриатуме животных после 4-кратного ежедневного введения 50 мкМ убаина (на 5-е сутки через 24 ч после последнего введения). Анализ активации киназ проводили, сравнивая соотношение фосфорилированной формы киназы к количеству её общей формы у контрольных и получавших убаин животных при помощи иммуноблоттинга.

Четырёхкратное ежедневное введение 50 мкМ убаина вызывает уменьшение активации Akt на 62,2% (p < 0,05) в стриатуме животных через 24 ч после последнего введения по сравнению с контролем (рис. 4, А). В то же время активация ERK1/2 и JNK по сравнению с контролем не изменялась (рис. 4, В, С). Из полученных данных можно заключить, что долговременные эффекты убаина не включают изменения активации МАР-киназ ERK1/2 и JNK. При этом можно предположить, что происходит переключение

внутриклеточных сигнальных каскадов на «медленный» ответ на активацию дофаминовых рецепторов, который приводит к инактивации киназы Akt [34].

На первичной культуре нейронов крысы было показано, что убаин может вызывать уменьшение количества NR2B-субъединицы NMDA-рецептора [35]. Сделано предположение о том, что многократное введение убаина может приводить к изменению количества Na⁺, K⁺-АТФазы, а также взаимодействующего с ней NMDA-рецептора. Для проверки данного предположения была проведена оценка влияния ICV-введения убаина на количество α1- и α3-изоформ α-субъединицы Na⁺, K⁺-АТФазы и количество NR2B-субъединицы NMDA-рецептора в стриатуме мышей.

Многократное введение убаина не вызвало изменения количества α1- и α3-изоформ α-субъединицы Na⁺, K⁺-АТФазы (рис. 5, А, В). Количество NR2B-субъединицы NMDA-рецептора в стриатуме животных через 24 ч после последнего введения уменьшилось на 37,4% (p < 0,05) у животных, которым вводили убаин, по сравнению с контролем (рис. 5, С).

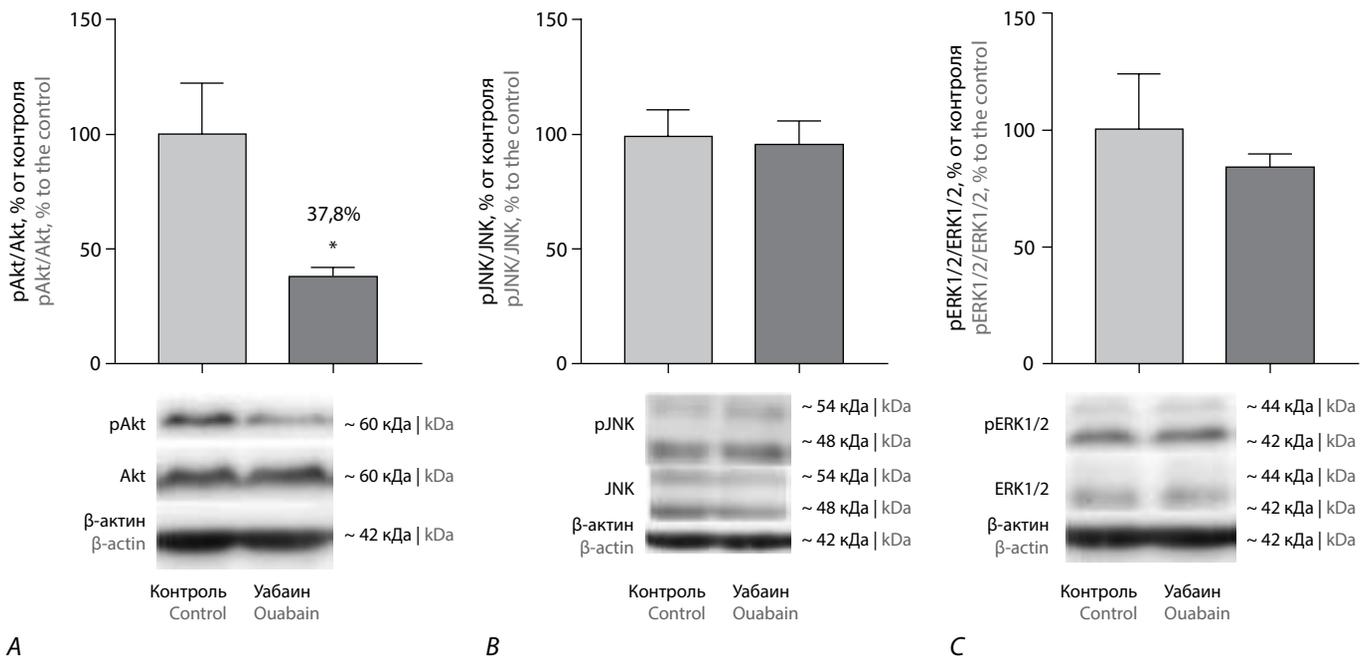


Рис. 4. Влияние 4-кратного ежедневного введения 50 мкМ убаина на активацию Akt (A), ERK1/2 (B) и JNK (C) в стриатуме мышей линии C57Bl/6 через 24 ч после последнего введения. Данные представлены в виде mean ± SEM; **p* < 0,05. Под графиками приведены репрезентативные изображения иммунореактивных полос.
Fig. 4. The effects of once daily 4-day administration of 50 μM ouabain on Akt (A), ERK1/2 (B), and JNK (C) activation in the C57Bl/6 mice striatum measured 24 hours after the last injection. The data are presented as mean ± SEM; **p* < 0.05. Under the charts representative immunoreactive bands are presented.

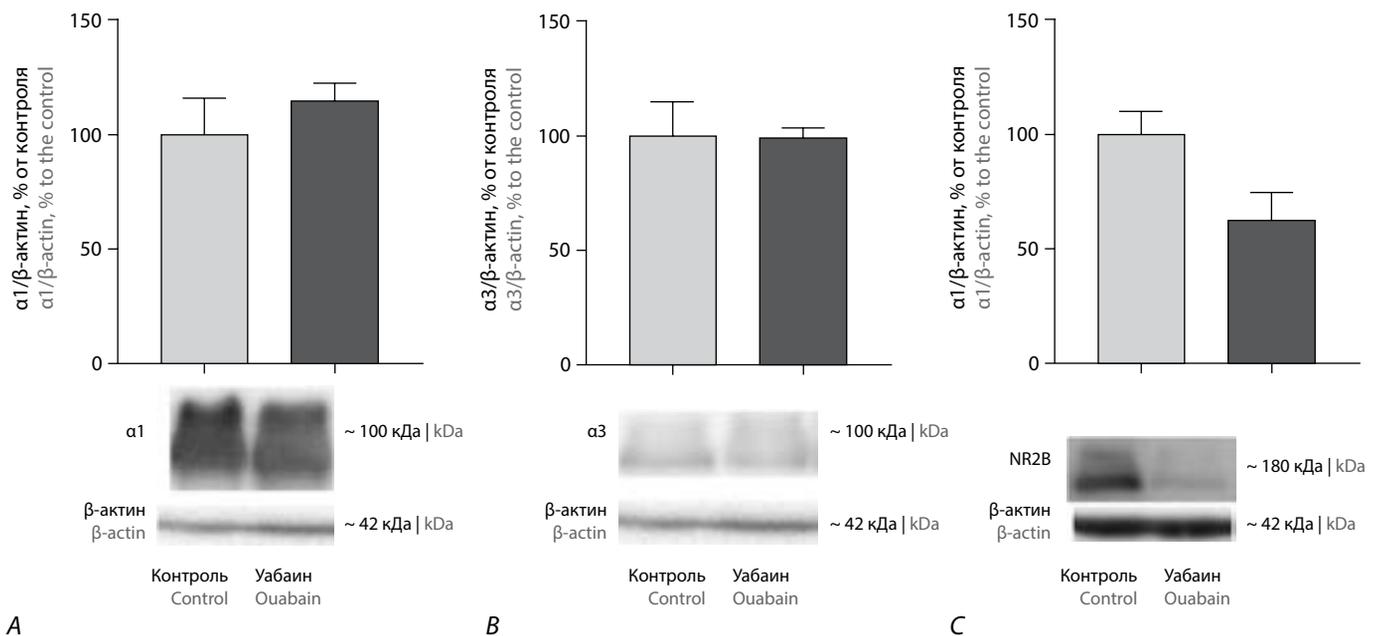


Рис. 5. Влияние 4-кратного ежедневного введения 50 мкМ убаина на количество α1- (A) и α3- (B) изоформ α-субъединицы Na⁺/K⁺-АТФазы, а также количество NR2B-субъединицы NMDA-рецептора (C) в стриатуме мышей линии C57Bl/6 через 24 ч после последнего введения. Данные представлены в виде mean ± SEM; **p* < 0,05. Под графиками приведены репрезентативные изображения иммунореактивных полос.
Fig. 5. The effect of once daily 4-day administration of 50 μM ouabain on the levels of α1 (A) and α3 (B) isoforms in α subunit of Na⁺/K⁺-ATPase and the levels of NR2B subunits in NMDA-receptors (C) in the mice's striatum measured 24 hours after the last injection. The data are presented as mean ± SEM; **p* < 0.05. Under the charts representative immunoreactive bands are presented.

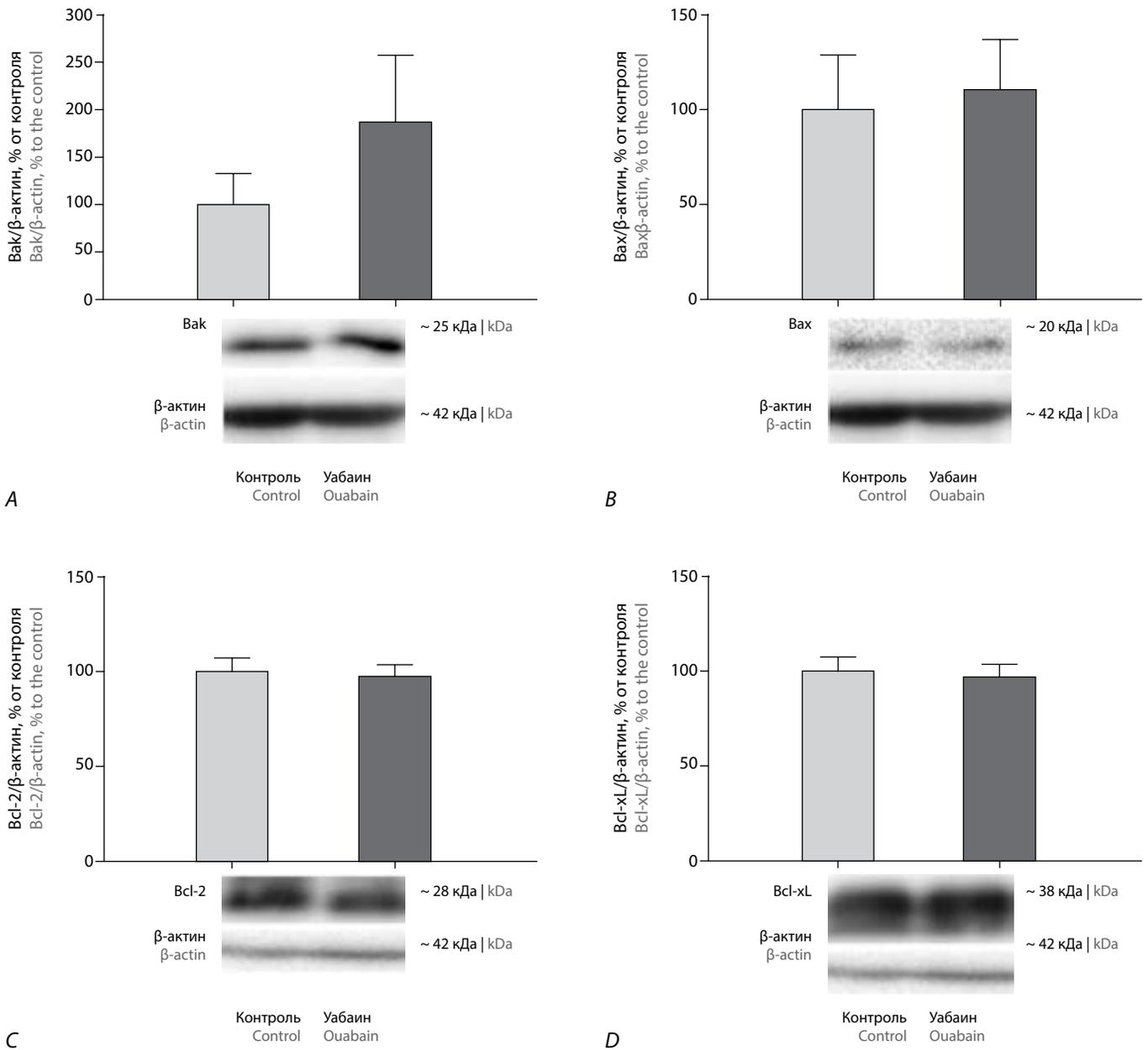


Рис. 6. Влияние четырехкратного ежедневного введения 50 мкМ убаина на количество Bak (A), Bax (B), Bcl-2 (C), Bcl-xL (D) в стриатуме мышей линии C57Bl/6 через 24 ч после последнего введения. Данные представлены в виде mean ± SEM; **p* < 0,05. Под графиками приведены репрезентативные изображения иммуореактивных полос.
Fig. 6. The effects of once-daily 4-day administration of 50 μM ouabain on the levels of Bak (A), Bax (B), Bcl-2 (C), Bcl-xL (D) proteins in the C57Bl/6 mouse striatum measured 24 hours after the last injection. The data are presented as mean ± SEM; **p* < 0.05. Under the charts representative immunoreactive bands are presented.

Хотя, согласно ранее полученным данным, однократное ИСВ-введение 50 мкМ убаина не вызывает гибели нейронов [16], было сделано предположение, что многократное воздействие 50 мкМ убаина может вызывать нарушение гомеостаза белков — регуляторов митохондриального пути апоптоза. Для того чтобы проверить данное предположение, было исследовано влияние 4-кратного ежедневного ИСВ-введения 50 мкМ убаина на количество проапоптотических и антиапоптотических белков семейства Bcl-2 в стриатуме животных через 24 ч после последнего введения.

Как видно из рис. 6, 4-кратное ежедневное введение 50 мкМ убаина не вызывает изменения количества Bak, Bax, Bcl-2, Bcl-xL в стриатуме животных через 24 ч после последнего введения по сравнению с контролем. Исходя из этого можно заключить, что либо в данном дизайне эксперимента убаин не оказывает нейротоксического действия в стриатуме животных, либо нейротоксичность убаина не связана с изменением основных белков-регуляторов митохондриального пути апоптоза семейства Bcl-2.

Обсуждение

Для оценки равновесия и координации движений животных использовали два теста: «удержание на планке» и «лесенка с перекладинами». В обоих тестах животные, получавшие убаин, совершили значительно большее количество ошибок, чем контрольные животные, и затратили большее количество времени на прохождение тестов. Наблюдаемые различия можно объяснить тем, что хроническое введение убаина может вызывать нарушение способности держать равновесие и совершать точные движения. Данные тесты используются для оценки широкого спектра моторных нарушений, в том числе в моделях паркинсонизма [36, 37]. Ранее было показано, что однократное введение убаина грызунам вызывает мание-подобное поведение [16]. Однако подобные нарушения не наблюдаются в моделях мании на животных [38], что свидетельствует о возникновении функциональных либо органических нарушений дофаминергической системы в ответ на многократное введение нетоксической дозы убаина.

Поскольку однократное введение убаина вызывало увеличение двигательной активности и стереотипичности передвижений животных, опосредованных активацией D2-зависимых внутриклеточных сигнальных каскадов [16], было проведено исследование воздействия 4-дневного ICV-введения убаина на моторику и двигательную активность животных, а также активацию дофаминзависимых внутриклеточных сигнальных каскадов. Через 1 сут после 4-го введения убаина двигательная активность, а также стереотипичность передвижений животных, получавших убаин, в «открытом поле» была выше, чем соответствующие показатели животных контрольной группы, чего не наблюдалось при однократном введении [16].

Существует ряд исследований, свидетельствующих о том, что в низких концентрациях КТС способны приводить к повышению активности Na⁺,K⁺-АТФазы [3, 4]. Было показано, что Na⁺,K⁺-АТФаза присутствует на мембране в тетрамерных комплексах, и при связывании убаина с одним из ферментов данные комплексы распадаются [4]. Распад комплекса приводит к высвобождению ферментов и их активации, таким образом увеличивая общую наблюдаемую активность Na⁺,K⁺-АТФазы в клетке. Наблюдаемое повышение активности Na⁺,K⁺-АТФазы в стриатуме через 10 мин после ICV-введения убаина свидетельствует о том, что до стриатума доходят низкие концентрации убаина, которые способны вызывать изменения в сигнальной функции Na⁺,K⁺-АТФазы, однако при этом не вызывают снижения её активности. Наблюдаемое увеличение активности может также быть опосредовано другими механизмами, в том числе встраиванием в мембрану депонированного белка. Напротив, наблюдаемое снижение активности в стволе мозга через 30 мин после введения косвенно указывает на высокие концентрации убаина в данной структуре. Однако без масс-спектрометрического определения количества КТС непосредственно в образцах мозга невозможно сделать вывод о том, какие концентрации КТС доходят до тех или иных структур. Можно предположить, что для достижения тех же эффектов в мозге человека потребовались бы значительно меньшие концентрации КТС,

чем в данном эксперименте, поскольку как α1-, так и α2-, α3-изоформы Na⁺,K⁺-АТФазы у человека на 1–2 порядка (по данным разных исследований) более чувствительны к убаину, чем у мыши [39, 40].

На основе повышения активности Na⁺,K⁺-АТФазы в стриатуме можно сделать предположение о том, что при ICV-введении в стриатуме убаин находится в низких концентрациях и влияет на сигнальную функцию Na⁺,K⁺-АТФазы. Известно, что мание-подобное поведение, наблюдаемое у мышей после однократного введения убаина, сопровождается активацией киназ ERK 1/2 и Akt [16], а также что запуск данных каскадов осуществляется через активацию D2-дофаминовых рецепторов. Можно предположить, что снижение активности Akt с последующей активацией киназы GSK3β происходит вследствие активации более медленного β-аррестинового пути [34].

Высокие концентрации КТС способны вызывать неспецифичную гибель клеток путём активации сигнальных каскадов, приводящих к апоптозу [41]. Для исключения данного процесса были оценены уровни содержания как антиапоптотических (Bcl-2, Bcl-xL), так и проапоптотических (Bax, Bak) белков в стриатуме экспериментальных животных. Отсутствие достоверных изменений в количестве белка свидетельствует о том, что концентрации КТС, используемые в данной работе, не вызывали запуска неспецифичного митохондриального пути апоптоза.

Снижение количества NR2B-субъединицы NMDA-рецептора в стриатуме после 4-дневного введения 50 мкМ убаина мышам согласуется с ранее полученными данными на первичной культуре клеток мозжечка крысы [35]. Данный эффект может объясняться полученными ранее другими исследователями данные об ухудшении пространственной памяти у крыс при ICV-введении убаина [15], поскольку NR2B-субъединица важна для процессов формирования памяти [42, 43]. Отсутствие влияния введения убаина на количество α1- и α3-изоформ Na⁺,K⁺-АТФазы свидетельствует о том, что долговременные физиологические эффекты введения убаина не связаны с изменением общего количества Na⁺,K⁺-АТФазы.

Заключение

Четырёхдневное ICV-введение 50 мкМ убаина мышам линии C57Bl/6 вызывает гиперлокомоцию, сохраняющуюся на 5-й день эксперимента и сопровождающуюся нарушением координации движений. Наблюдаемые изменения в поведении обусловлены изменениями в дофаминергической передаче, предположительно с запуском медленного β-аррестинового пути, и снижением активности Na⁺,K⁺-АТФазы в стволе мозга. В стриатуме, напротив, наблюдается повышение её активности.

Представленные в данном исследовании результаты показывают, что хроническое воздействие КТС на Na⁺,K⁺-АТФазу ЦНС приводит к функциональным нарушениям работы дофаминергической системы, а также открывают перспективу фармакологического воздействия на функции Na⁺,K⁺-АТФазы для коррекции данных нарушений.

Список источников / References

1. Ogawa H., Shinoda T., Cornelius F., Toyoshima C. Crystal structure of the sodium-potassium pump (Na^+ , K^+ -ATPase) with bound potassium and ouabain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106:13742–13747. DOI: 10.1073/pnas.0907054106
2. Лопачев А.В., Лопачева О.М., Никифорова К.А. и др. Сравнительное действие кардиотонических стероидов на внутриклеточные процессы в корковых нейронах крыс. *Биохимия*. 2018;83:140–151. Lopachev A.V., Lopacheva O.M., Nikiforova K.A. et al. Comparative action of cardiotonic steroids on intracellular processes in rat cortical neurons. *Biochemistry*. 2018;83:140–151. DOI: 10.1134/S0006297918020062
3. Тверской А.М., Сидоренко С.В., Климанова Е.А. и др. Влияние убаина на пролиферацию эндотелиальных клеток человека коррелирует с активностью Na^+ , K^+ -АТФазы и внутриклеточным соотношением Na^+ и K^+ . *Биохимия*. 2016;81:876–883. Tverskoi A.M., Sidorenko S.V., Klimanova E.A. et al. Effects of ouabain on proliferation of human endothelial cells correlate with Na^+ , K^+ -ATPase activity and intracellular ratio of Na^+ and K^+ . *Biochemistry*. 2016;81:876–883. DOI: 10.1134/S0006297916080083
4. Song H., Karashima E., Hamlyn J.M., Blaustein M.P. Ouabain-digoxin antagonism in rat arteries and neurons. *J. Physiol.* 2014;592:941–969. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.266866
5. Lingrel J.B., Argüello J.M., Van Huysse J., Kuntzweiler T.A. Cation and cardiac glycoside binding sites of the Na , K -ATPase. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1997;834:194–206. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb52251.x
6. McGrail K.M., Phillips J.M., Swadner K.J. Immunofluorescent localization of three Na , K -ATPase isozymes in the rat central nervous system: both neurons and glia can express more than one Na , K -ATPase. *J. Neurosci.* 1991;11:381–391. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.11-02-00381.1991
7. Лопачев А.В., Лопачева О.М., Осипова Е.А. и др. Индуцированные убаином изменения фосфорилирования MAP-киназы в первичной культуре клеток мозжечка крыс. *Биохимическая функция клетки*. 2016;34:367–377. Lopachev A.V., Lopacheva O.M., Osipova E.A. et al. Ouabain-induced changes in MAP kinase phosphorylation in primary culture of rat cerebellar cells. *Cell Biochem. Funct.* 2016;34: 367–377. DOI: 10.1002/cbf.3199
8. Антонов С.М., Кривой И.И., Драбкина Т.М. и др. Нейропротекторный эффект экспрессии убаина и пептида Bcl-2 при гиперактивации NMDA-рецепторов в нейронах коры головного мозга крыс *in vitro*. *Доклады биологических наук*. 2009;426:207–209. Antonov S.M., Krivoi I.I., Drabkina T.M. et al. Neuroprotective effect of ouabain and Bcl-2 peptide expression during hyperactivation of NMDA receptors in rat brain cortical neurons *in vitro*. *Dokl. Biol. Sci.* 2009;426:207–209. DOI: 10.1134/s0012496609030041
9. Sibarov D.A., Bolshakov A.E., Abushik P.A. et al. Na^+ , K^+ -ATPase functionally interacts with the plasma membrane Na^+ , Ca^{2+} exchanger to prevent Ca^{2+} overload and neuronal apoptosis in excitotoxic stress. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012;343(3):596–607. DOI: 10.1124/jpet.112.198341
10. Kapelios C.J., Lund L.H., Benson L. et al. Digoxin use in contemporary heart failure with reduced ejection fraction: an analysis from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2022;8:756–767. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvab079
11. Bagrov A.Y., Shapiro J.L., Fedorova O.V. Endogenous cardiotonic steroids: physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets. *Pharmacol. Rev.* 2009;61:9–38. DOI: 10.1124/pr.108.000711
12. el-Mallakh R.S., Hedges S., Casey D. Digoxin encephalopathy presenting as mood disturbance. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995;15:82–83. DOI: 10.1097/00004714-199502000-00013
13. Piemonti L., Monti P., Allavena A. et al. Glucocorticoids affect human dendritic cell differentiation and maturation. *J. Immunol.* 1999;162:6473–6481.
14. el-Mallakh R.S., Harrison L.T., Li R. et al. An animal model for mania: preliminary results. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1995;19:955–962. DOI: 10.1016/0278-5846(95)00123-d
15. Valvassori S.S., Dal-Pont G.C., Resende W.R. et al. Validation of the animal model of bipolar disorder induced by Ouabain: face, construct and predictive perspectives. *Transl. Psychiatry.* 2019;9:158. DOI: 10.1038/s41398-019-0494-6
16. Lopachev A., Volnova A., Evdokimenko A. et al. Intracerebroventricular injection of ouabain causes mania-like behavior in mice through D2 receptor activation. *Sci. Rep.* 2019;9:15627. DOI: 10.1038/s41598-019-52058-z
17. Kurup R.K., Kurup P.A. Hypothalamic digoxin-mediated model for Parkinson's disease. *Int. J. Neurosci.* 2003;113:515–536. DOI: 10.1080/00207450390162263
18. Sun Y., Dong Z., Khodabakhsh H. et al. Zebrafish chemical screening reveals the impairment of dopaminergic neuronal survival by cardiac glycosides. *PLoS One.* 2012;7:e35645. DOI: 10.1371/journal.pone.0035645
19. Lichtstein D., Ilani A., Rosen H. et al. Na^+ , K^+ -ATPase signaling and bipolar disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(8):2314. DOI: 10.3390/ijms19082314
20. Kulich S.M., Chu C.T. Sustained extracellular signal-regulated kinase activation by 6-hydroxydopamine: implications for Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2001;77(4):1058–1066. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00304.x
21. Fu J.F., Klyuzhin I., McKenzie J. et al. Joint pattern analysis applied to PET DAT and VMAT2 imaging reveals new insights into Parkinson's disease induced presynaptic alterations. *Neuroimage Clin.* 2019;23:101856. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101856
22. Gustafsson H., Nordström A., Nordström P. Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology.* 2015;84:2422–2429. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001684
23. Huang M.H., Cheng C.M., Huang K.L. et al. Bipolar disorder and risk of Parkinson disease: A nationwide longitudinal study. *Neurology.* 2019;92:e2735–e2742. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007649
24. Faustino P.R., Duarte G.S., Chendo I. et al. Risk of developing Parkinson disease in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2020;77:192–198. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.3446
25. Fan H.C., Chang Y.K., Tsai J.D. et al. The association between Parkinson's disease and attention-deficit hyperactivity disorder. *Cell Transplant.* 2020;29:963689720947416. DOI: 10.1177/0963689720947416
26. Mulvihill K.G. Presynaptic regulation of dopamine release: role of the DAT and VMAT2 transporters. *Neurochem. Int.* 2019;122:94–105. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.11.004
27. Goldstein D.S., Sullivan P., Holmes C. et al. Determinants of buildup of the toxic dopamine metabolite DOPAL in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2013;126:591–603. DOI: 10.1111/jnc.12345
28. Sbdio J.I., Snyder S.H., Paul B.D. Redox mechanisms in neurodegeneration: from disease outcomes to therapeutic opportunities. *Antioxid. Redox Signal.* 2019;30:1450–1499. DOI: 10.1089/ars.2017.7321
29. Ng J., Zhen J., Meyer E. et al. Dopamine transporter deficiency syndrome: phenotypic spectrum from infancy to adulthood. *Brain.* 2014;137:1107–1119. DOI: 10.1093/brain/awu022
30. Jennings D., Siderowf A., Stern M. et al. Conversion to Parkinson disease in the PARS hypomic and dopamine transporter-deficit prodromal cohort. *JAMA Neurol.* 2017;74:933–940. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.0985
31. Pregeljc D., Teodorescu-Perijoc D., Vianello R. et al. How important is the use of cocaine and amphetamines in the development of Parkinson disease? A computational study. *Neurotox. Res.* 2020;37:724–731. DOI: 10.1007/s12640-019-00149-0
32. Ferreira C., Almeida C., Tenreiro S., Quintas A. Neuroprotection or neurotoxicity of illicit drugs on Parkinson's disease. *Life.* 2020;10(6):86. DOI: 10.3390/life10060086
33. Kazanskaya R.B., Lopachev A.V., Fedorova T.N. et al. A low-cost and customizable alternative for commercial implantable cannula for intracerebral administration in mice. *HardwareX.* 2020;8:e00120. DOI: 10.1016/j.ohx.2020.e00120
34. Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 2011;63:182–217. DOI: 10.1124/pr.110.02642
35. Akkuratov E.E., Lopacheva O.M., Kruusmägi M. et al. Functional interaction between Na/K -ATPase and NMDA receptor in cerebellar neurons. *Mol. Neurobiol.* 2015;52:1726–1734. DOI: 10.1007/s12035-014-8975-3
36. Metz G.A., Whishaw I.Q. The ladder rung walking task: a scoring system and its practical application. *J. Vis. Exp.* 2009;(28):1204. DOI: 10.3791/1204
37. Prasad E.M., Hung S.Y. Behavioral tests in neurotoxin-induced animal models of Parkinson's disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2020;9:1007. DOI: 10.3390/antiox9101007
38. Young J.W., Henry B.L., Geyer M.A. Predictive animal models of mania: hits, misses and future directions. *Br. J. Pharmacol.* 2011;164:1263–1284. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01318.x
39. Wang J., Velotta J.B., McDonough A.A., Farley R.A. All human Na^+ - K^+ -ATPase alpha-subunit isoforms have a similar affinity for cardiac glycosides. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001;281:C1336–C1343. DOI: 10.1152/ajpcell.2001.281.4.C1336
40. Gable M.E., Ellis L., Fedorova O.V. et al. Comparison of digitalis sensitivities of Na/K -ATPases from human and pig kidneys. *ACS Omega.* 2017;2(7):3610–3615. DOI: 10.1021/acsomega.7b00591
41. Kulich S.M., Chu C.T. Sustained extracellular signal-regulated kinase activation by 6-hydroxydopamine: implications for Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2001;77:1058–1066. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00304.x
42. Zhao M.G., Toyoda H., Lee Y.S. et al. Roles of NMDA NR2B subtype receptor in prefrontal long-term potentiation and contextual fear memory. *Neuron.* 2005;47:859–872. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.08.014
43. Monaco S.A., Gulchina Y., Gao W.J. NR2B subunit in the prefrontal cortex: a double-edged sword for working memory function and psychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015;56:127–138. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.06.022

Информация об авторах

Тимошина Юлия Анатольевна — аспирант, кафедра высшей нервной деятельности биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; м.н.с. лаб. экспериментальной и трансляционной нейробиологии Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0546-8767>

Казанская Рогнеда Борисовна — аспирант биологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной и трансляционной нейробиологии Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2194-6749>

Завьялов Владислав Андреевич — аспирант, лаборант лаборатории нейробиологии и молекулярной фармакологии Института трансляционной биомедицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-6576-3373>

Вольнова Анна Борисовна — д.б.н., с.н.с. каф. общей физиологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0724-887X>

Латанов Александр Васильевич — д.б.н., проф., зав. каф. высшей нервной деятельности биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2729-4013>

Федорова Татьяна Николаевна — д.б.н., г.н.с., зав. лаб. экспериментальной и трансляционной нейробиологии Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0483-1640>

Гайнетдинов Рауль Радикович — к.м.н., зав. лаб. нейробиологии и молекулярной фармакологии, научный руководитель Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, директор Института трансляционной биомедицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2951-6038>

Лопачев Александр Васильевич — к.б.н., н.с., лаб. экспериментальной и трансляционной нейробиологии Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; н.с. лаб. нейробиологии и молекулярной фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5688-3899>

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 A. Timoshina — postgraduate student, Department of higher nervous activity, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; junior researcher, Laboratory of experimental and translational neurochemistry, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0546-8767>

Rogneda B. Kazanskaya — postgraduate student, Faculty of biology, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; research laboratory assistant, Laboratory of experimental and translational neurochemistry, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2194-6749>

Vladislav A. Zaviyalov — graduate student, laboratory assistant, Laboratory of neurobiology and molecular pharmacology, Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-6576-3373>

Anna B. Volnova — D. Sci. (Biol.), senior researcher, Department of general physiology, Biological department, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0724-887X>

Alexander V. Latanov — D. Sci. (Biol.), Prof., Head, Department of higher nervous activity, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2729-4013>

Tatiana N. Fedorova — D. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of experimental and translational neurochemistry, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0483-1640>

Raul R. Gainetdinov — Cand. Sci. (Med.), Head, Laboratory of neurobiology and molecular pharmacology, Scientific director, Clinic of high medical technologies named after N.I. Pirogov, Director, Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2951-6038>

Alexander V. Lopachev — Cand. Sci. (Biol.), researcher, Laboratory of experimental and translational neurochemistry, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; researcher, Laboratory of neurobiology and molecular pharmacology, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5688-3899>

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.



Ионы меди снижают токсическое действие азид натрия и липополисахарида на культивированные зернистые нейроны мозжечка

Е.В. Стельмашук¹, О.П. Александрова¹, Е.Е. Генрихс¹, Е. Верма², А.Б. Салмина¹, Н.К. Исаев^{1,3}

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²Университет Чаудхари Чаран Сингх, Мирут, Индия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Ионы меди (Cu^{2+}) являются структурными элементами белков, в том числе цитохром с-оксидазы (комплекс IV) — фермента, катализирующего конечный этап переноса электронов на кислород в процессе окислительного фосфорилирования в митохондриях. Поддержание гомеостаза Cu^{2+} в головном мозге очень важно, и его нарушение в центральной нервной системе вовлечено в патогенез многих нейродегенеративных заболеваний и патологических состояний головного мозга.

Цель исследования — определить влияние нетоксических концентраций ионов меди на гибель культивированных зернистых нейронов мозжечка, вызванную липополисахаридом (ЛПС; модель воспаления *in vitro*) и азидом натрия (NaN_3 , ингибитор цитохром с-оксидазы).

Материалы и методы. ЛПС (10 мкг/мл) или NaN_3 (250 мкМ) добавляли на 7–8-й день *in vitro* в среду культивирования клеток мозжечка крыс на 24 ч. Уровень нитритов измеряли в среде культивирования методом Грисса, оптическую плотность регистрировали при длине волны 540 нм с помощью спектрофотометра, а число живых нейронов оценивали методом подсчёта морфологически интактных клеток.

Результаты. Добавление в среду культивирования ЛПС снижало выживаемость нейронов до $15 \pm 2\%$ относительно контроля, а NaN_3 — до $20 \pm 3\%$. В присутствии Cu^{2+} (0,5–5,0 мкМ) выживаемость нейронов дозозависимо повышалась: на фоне 5 мкМ Cu^{2+} при токсическом воздействии ЛПС — до $78 \pm 4\%$, а при действии NaN_3 — до $86 \pm 6\%$. В среде культивирования контрольных культур содержание нитритов составляло $2,0 \pm 0,2$ мкМ. Добавление ЛПС вызывало повышение уровня нитритов до $8,5 \pm 0,5$ мкМ. Ионы меди не оказывали достоверного влияния на накопление нитритов в среде культивирования.

Заключение. Показана возможность защитного действия ионов меди на нейроны при токсичности, вызванной ЛПС и NaN_3 . Видимо, эта защита обусловлена взаимодействием Cu^{2+} с комплексом IV цепи переноса электронов в митохондриях, а не подавлением продукции оксида азота, не исключено также влияние Cu^{2+} на белки путей апоптоза.

Ключевые слова: нейроны; ионы меди; азид натрия; оксид азота

Этическое утверждение. Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23.07.2010). Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 5-5/22 от 01.06.2022).

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: 105064, Москва, пер. Обуха, д. 5, стр. 2, Институт мозга ФГБНУ НЦН. E-mail: estelmash@mail.ru. Стельмашук Е.В.

Для цитирования: Стельмашук Е.В., Александрова О.П., Генрихс Е.Е., Верма Е., Салмина А.Б., Исаев Н.К. Ионы меди снижают токсическое действие азид натрия и липополисахарида на культивированные зернистые нейроны мозжечка. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(4):52–57.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.6>

Поступила 10.05.2023 / Принята в печать 20.06.2023 / Опубликовано 25.12.2023

Copper Ions Reduced Toxicity of Sodium Azide and Lipopolysaccharide on Cultured Cerebellar Granule Neurons

Elena V. Stelmashook¹, Olga P. Alexandrova¹, Elizaveta E. Genrikhs¹, Yeshvandra Verma², Alla B. Salmina¹, Nickolay K. Isaev^{1,3}

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Chaudhary Charan Singh University, Meerut, India;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Copper ions (Cu^{2+}) are structural elements of proteins such as cytochrome *c* oxidase (Complex IV), an enzyme that catalyzes the final step of electron transfer to oxygen during oxidative phosphorylation in the mitochondria. With Cu^{2+} homeostasis being of utmost importance, its disturbances in the central nervous system are involved in the mechanisms of many neurodegenerative and other brain disorders.

This study aimed to assess the effects of non-toxic copper ion levels on death of cerebellar granule neurons associated with lipopolysaccharide (LPS; *in vitro* inflammation model) or azide sodium (NaN_3 ; cytochrome *c* oxidase inhibitor).

Materials and methods. LPS (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) or NaN_3 (250 μM) was added on day 7 to 8 to the culture medium with rat cerebellar cells for 24 hours *in vitro*. Nitrite concentrations were measured in the culture medium by Griess assay; absorbance was recorded with a spectrophotometer at 540 nm, and morphologically intact cells were counted as survived neurons.

Results. Added to the culture medium, LPS or NaN_3 reduced neuron survival to $15 \pm 2\%$ or $20 \pm 3\%$ vs. control, respectively. Cu^{2+} (0.5 to 5.0 μM) increased neuron survival in a dose-dependent manner to $78 \pm 4\%$ with toxic levels of LPS and to $86 \pm 6\%$ with NaN_3 with 5 μM Cu^{2+} . The concentration of nitrites in the control culture medium was $2.0 \pm 0.2 \mu\text{M}$. Added to the cell cultures, LPS increased the concentration of nitrites to $8.5 \pm 0.5 \mu\text{M}$. Cu^{2+} 5 μM did not show any significant effects on nitrite accumulation in the culture medium.

Conclusions. We showed that copper ions can exert protective effects on neurons against LPS-induced or NaN_3 -induced toxicity. This protection is likely to be associated rather with Cu^{2+} interaction with Complex IV of the electron transfer chain in the mitochondria than with inhibition of NO production. Effects of Cu^{2+} on apoptosis pathway proteins also cannot be ruled out.

Keywords: neurons; copper ions; sodium azide; nitrogen oxide

Ethics approval. Authors confirm compliance with institutional and national standards for the use of laboratory animals in accordance with «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23 July 2010). The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 5-5/22, June 1, 2022).

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: 105064, Russia, Moscow, Obukha per., 5, build. 2. Brain Research Institute, Research Center of Neurology.

E-mail: estelmash@mail.ru. Stelmashook E.V.

For citation: M: Stelmashook E.V., Alexandrova O.P., Genrikhs E.E., Verma Ye., Salmina A.B., Isaev N.K. Copper ions reduced toxicity of sodium azide and lipopolysaccharide on cultivated cerebellar granule neurons. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(4):52–57. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.6>

Received 10.05.2023 / Accepted 20.06.2023 / Published 25.12.2023

Введение

Медь является одним из наиболее распространённых переходных металлов в организме: участвует в кислородном обмене, синтезе коллагена и пигментации кожи, поддерживая целостность кровеносных сосудов, а также в гомеостазе железа, антиоксидантной защите и синтезе нейромедиаторов [1]. Ионы Cu^{2+} в виде структурных элементов входят в состав ряда белков. Например, медь является необходимым компонентом цитохром *c*-оксидазы (комплекс IV) — фермента, который катализирует конечный этап переноса электронов на кислород в процессе окислительного фосфорилирования в митохондриях. Кроме того, ионы меди содержатся в молекуле важнейшего антиоксиданта — супероксиддисмутазы, входят в состав церулоплазмينا — белка плазмы крови, вовлечённого в механизмы прооксидантных и антиоксидантных реакций.

Медь также необходима для ряда важных процессов в ткани головного мозга: регуляции передачи внутриклеточных сигналов, поддержания баланса катехоламинов, миелинизации аксонов нейронов и осуществления синаптической передачи в центральной нервной системе (ЦНС) [2].

Содержание меди в головном мозге — около 3–5 мкг/г сырого веса [1]. Рекомендуемое для поддержания системного гомеостаза потребление меди взрослыми должно составлять 0,8–2,4 мг/сут [3]. Стабильный гомеостаз Cu^{2+} в головном мозге очень важен, и отклонения от него могут быть фатальными для нейронов. Нарушение гомеостаза Cu^{2+} в ЦНС вовлечено в патогенез многих нейродегенеративных заболеваний и патологических состояний головного мозга, таких как болезни Вильсона–Коновалова и Альцгеймера [4–6].

Нарушение внутриклеточного баланса меди или железа может вызывать усиление продукции свободных радикалов и окислительный стресс [78], т.к. эти металлы с переменной валентностью принимают непосредственное участие в реакции Фентона, продуктами которой являются высокотоксичные гидроксильные радикалы [9]. В двухвалентном состоянии медь может участвовать в выработке перекиси водорода тау-белком [9] и усиливать действие прооксидантов. Показано, что антиоксидант ацетилцистеин, присутствуя в среде культивирования в микромолярных концентрациях, проявляет прооксидантные свойства на фоне наномолярных концентраций меди [10]. Однако данные литературы о непосредственном влиянии этих ионов на ключевые процессы нейродегенерации, в том числе при воспалительных процессах в ЦНС и ингибировании работы митохондрий, весьма ограничены.

Цель исследования — определить влияние нетоксических концентраций Cu^{2+} на гибель культивированных зернистых нейронов мозжечка, вызванную липополисахаридом (ЛПС; модель воспаления *in vitro*) и азидом натрия (NaN_3) — ингибитором цитохрома *c*-оксидазы.

Материалы и методы

В экспериментах использовали 7–8-суточные культуры мозжечка 8-дневных крыс, полученные методом ферментно-механической диссоциации: 15 мин при $36,5^\circ\text{C}$ в растворе трипсина (0,05%) и ЭДТА (0,02%) на фосфатном буфере («Gibco Life Technologies»), далее ступенчатое пипетирование в среде [10]. Культивирование производили в 96-луночных пластиковых планшетах («Eppendorf»), покрытых полилизинном («Sigma»). Питательная среда содержала 90% минимальной среды Игла на солях Эрла («Gibco»), 10% эмбриональной телячьей сыворотки («HyClone»), 2 мМ глутамина (glutaMAX, «Gibco»), 25 мМ KCl и 10 мМ буфера HEPES, pH 7,2–7,4 («VWR Life Science»). В каждую ячейку планшета добавляли 0,1 мл суспензии клеток, создавая конечную плотность $3\text{--}5 \times 10^3$ клеток на мм^2 . Культуры развивались в CO_2 -инкубаторе, при $36,5^\circ\text{C}$ и относительной влажности 98%.

Хлорид меди (II) (0,5–5,0 мкМ, «Sigma»), ЛПС (10 мкг/мл, «Sigma») или NaN_3 (250 мкМ) добавляли на 7–8-й день *in vitro* в среду культивирования клеток мозжечка 7-дневных крыс на 24 ч.

После эксперимента культуры фиксировали в смеси этанол + формальдегид + уксусная кислота (7 : 2 : 1) и окрашивали трипановым синим. Культуры фотографировали на инвертированном микроскопе «Olympus CKX41» или в системе визуализации изображения «EVOS M7000» («Termo Fisher Scientific») при увеличении объектива $\times 40$. Процент выживших нейронов оценивали при подсчёте морфологически интактных культивированных зернистых нейронов в 5 последовательных полях зрения. Выживаемость в экспериментальных культурах выражали в процентах относительно контроля.

Уровень оксида азота (NO) определяли методом Грисса, основанном на получении диазосоединений, которые в результате реакции с альфа-нафтиламином окрашивают раствор в красный цвет. Фотометрию выполняли с помощью микропланшетного сканера («SpectraMax M2», «Molecular Devices») при длине волны 540 нм.

Для статистической обработки данных использовали программу «Statistica v. 13.3» («StatSoft Inc.»), однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорным тестом Newman–Keuls или *t*-тест. Отличия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты выражали как среднее с ошибкой среднего ($M \pm SEM$).

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утверждённым правовыми актами России, принципам Базельской декларации и рекомендациям локального этического комитета ФГБНУ НЦН (протокол № 5-5/22 от 01.06.2022).

Результаты

Токсическое действие Cu^{2+} на культивированные клетки наблюдалось при концентрации этого иона в культурах от 25 мкМ. С дальнейшим повышением концентрации Cu^{2+} выживаемость нейронов снижалась дозозависимо (рис. 1). Добавление в среду культивирования ЛПС снижало выживаемость нейронов до $15 \pm 2\%$ (рис. 2) относительно контроля, а NaN_3 — до $20,0 \pm 2,5\%$ (рис. 3). Если обработка нейронов токсинами проводилась в присутствии нетоксических концентраций ионов меди, то выживаемость нейронов дозозависимо повышалась.

На фоне 5 мкМ Cu^{2+} при токсическом действии ЛПС выживаемость нейронов возрастала до $78 \pm 4\%$ (рис. 2), а при действии NaN_3 — до $86 \pm 6\%$ (рис. 3). Уровень нитритов в среде культивирования контрольных культур составлял $2,0 \pm 0,2$ мкМ. Добавление ЛПС к клеточным культурам вызывало повышение содержания нитритов до $8,5 \pm 0,5$ мкМ (рис. 4). Хлорид меди в концентрации 5 мкМ не оказывал достоверного влияния на накопление нитрита в среде культивирования при воздействии ЛПС (рис. 4).

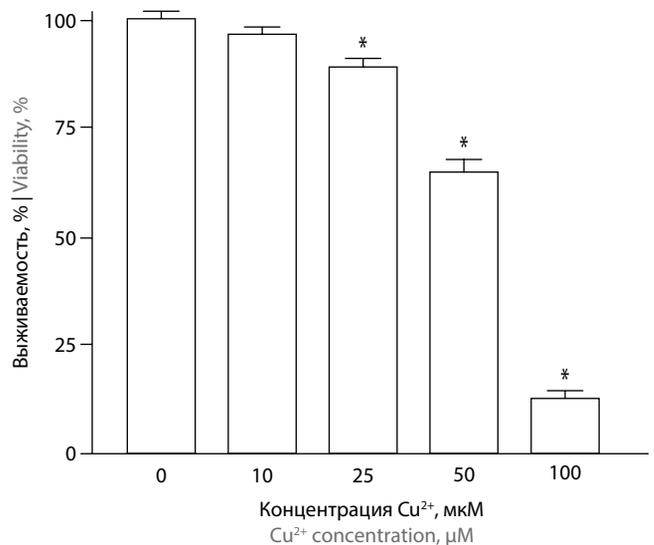


Рис. 1. Влияние различных концентраций ионов меди на выживаемость культивированных зернистых нейронов мозжечка крыс. * $p < 0,05$ по сравнению с контролем (0 мкМ).

Fig. 1. Effects of different copper ion levels on survival of cultured rat cerebellar granule neurons.

* $p < 0.05$ vs. control (0 μM).

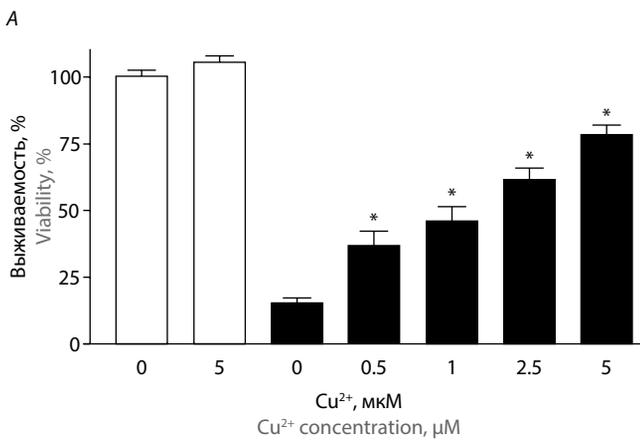
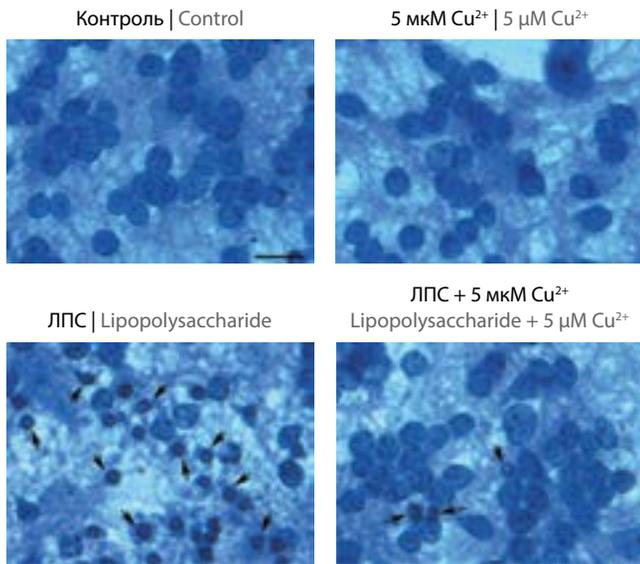


Рис. 2. Ионы меди снижают токсическое действие ЛПС на культивируемые зернистые нейроны мозжечка крыс.

A — окраска трипановым синим фиксированных культур. Стрелки указывают на ядра погибших нейронов. Масштаб 15 мкм.

B — количественные данные подсчёта морфологически интактных нейронов без (белые столбики) и при действии ЛПС (чёрные столбики).

* $p < 0,05$ по сравнению с 0 мкМ Cu^{2+} при действии ЛПС.

Fig. 2. Copper ions reduced LPS toxicity in cultured rat cerebellar granule neurons.

A: fixed cultures stained with trypan blue. Dead neuron nuclei are shown with arrows. Scale 15 μm.

B: quantitative data obtained by counting morphologically intact neurons without (white bars) and with LPS (black bars).

* $p < 0.05$ compared to 0 μM Cu^{2+} with LPS.

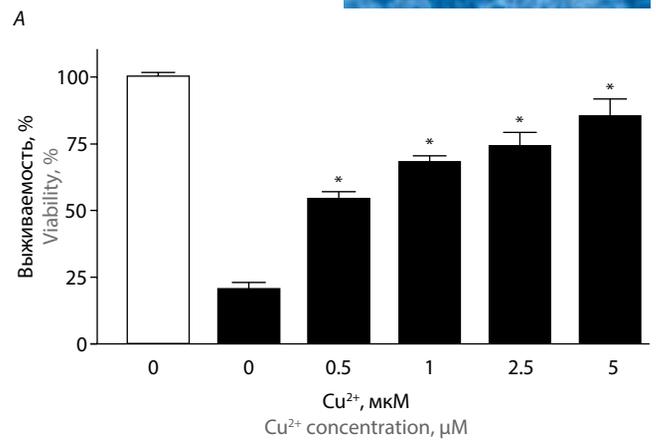
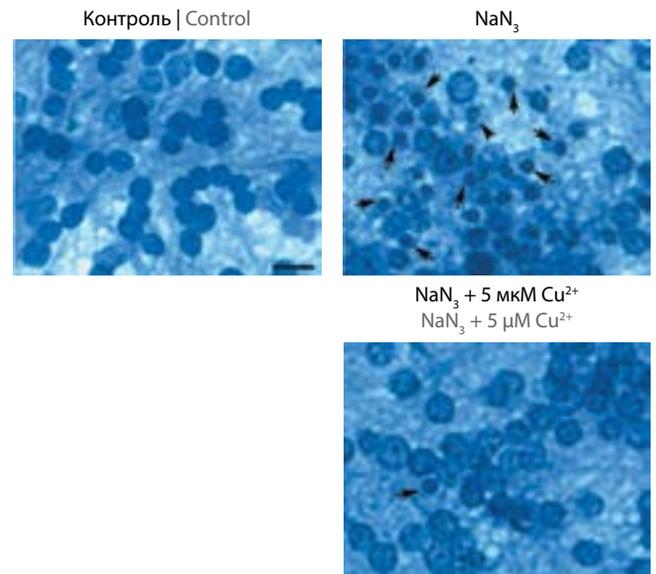


Рис. 3. Ионы меди снижают токсическое действие NaN_3 (чёрные столбики) на культивируемые зернистые нейроны мозжечка крыс.

A — окраска трипановым синим фиксированных культур. Стрелки указывают на ядра погибших нейронов. Масштаб 15 мкм.

B — количественные данные подсчёта морфологически интактных нейронов без (белые столбики) и при действии NaN_3 (чёрные столбики).

* $p < 0,05$ по сравнению с 0 мкМ Cu^{2+} при действии NaN_3 .

Fig. 3. Copper ions reduce NaN_3 toxicity (black bars) in cultured rat cerebellar granule neurons.

A: fixed cultures stained with trypan blue. Dead neuron nuclei are shown with arrows. Scale 15 μm.

B: quantitative data obtained by counting morphologically intact neurons without (white bars) and with NaN_3 (black bars).

* $p < 0.05$ compared to 0 μM Cu^{2+} with NaN_3 .

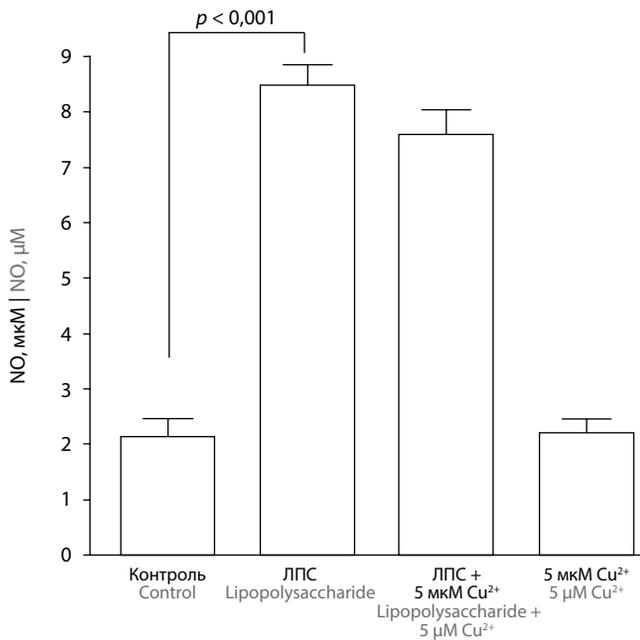


Рис. 4. Количество нитритов (NO) в среде культивирования зернистых нейронов мозжечка крыс. Добавление ЛПС (10 мкг/мл, 24 ч) вызывает повышение уровня нитритов в среде культивирования. Cu²⁺ (5 мкМ) не оказывает достоверного влияния на накопление нитрита в среде культивирования при воздействии ЛПС.

Fig. 4. The levels of nitrites (NO) in the culture medium of rat cerebellar granule neurons.

The addition of LPS (10 μg/ml, 24 h) causes an increase in nitrites in the culture medium. Cu²⁺ (5 μM) have no significant effect on the accumulation of nitrite in the culture medium under LPS action.

Обсуждение

Считается, что дисбаланс ионов некоторых металлов, особенно цинка и меди, играет важную роль в патогенезе многих нейродегенеративных заболеваний, включая мультисистемную атрофию, боковой амиотрофический склероз, болезни Крейтцфельда–Якоба, Вильсона–Коновалова, Альцгеймера и Паркинсона [1, 11, 12]. В норме ионы меди являются структурными элементами большого числа белков, в том числе белка плазмы крови церулоплазмина, участвующего в механизмах различных прооксидантных и антиоксидантных реакций. Медь необходима для функционирования антиоксидантной системы клетки, т.к. содержится в молекуле супероксиддисмутазы. Производные Cu(II) являются эффективными противовоспалительными средствами [13, 14], а Cu-связывающие пептиды проявляют противовоспалительную активность в первичных культурах микроглии [15].

Одним из важных медиаторов воспаления является NO. Ранее было показано, что клетки глии при воспалительной активации, наблюдаемой при большинстве патологий ЦНС, способны оказывать токсическое воздействие на нейроны, которое предотвращается ингибиторами индуцируемой синтазы NO [16]. Избыточное образование NO или актив-

ных форм NO, пероксинитрита ухудшает функционирование митохондрий и, в конечном итоге, влияет на метаболизм и выживаемость нейрональных клеток [17, 18]. Было обнаружено, что помимо множества регуляторных функций NO отвечает за модуляцию клеточного дыхания путём обратимого ингибирования цитохром *c*-оксидазы [19, 20].

В настоящем исследовании мы показали, что добавление в среду культивирования нейроглиальных культур ЛПС снижает выживаемость культивированных зернистых нейронов мозжечка крыс и сопровождается накоплением нитрита в среде культивирования за счёт продукции NO. Добавление Cu²⁺ в нетоксических концентрациях в среду культивирования достоверно снижало клеточную гибель, вызванную ЛПС. Известно, что NO может действовать как лиганд для атомов меди, а также может вступать в окислительно-восстановительную реакцию с металлом после его связывания. Кроме того, NO обладает неспаренным электроном, который может соединяться с неспаренным электроном Cu²⁺ [21]. В наших экспериментах медь не оказывала достоверного влияния на накопление нитрита в среде культивирования при воздействии ЛПС. В то же время NO может нарушать митохондриальное дыхание, главным образом, за счёт конкурентного ингибирования связывания кислорода с содержащей Cu²⁺ цитохром *c*-оксидазой (комплекс IV) [22] и прямого взаимодействия Cu²⁺ с ферментами цикла трикарбоновых кислот [23]. В выполненных нами экспериментах продемонстрировано, что защита нейронов ионами меди происходит при токсическом действии NaN₃, который является ингибитором комплекса IV цепи переноса электронов в митохондриях.

Полученные нами данные коррелируют с более ранними результатами, демонстрирующими, что вызванное 1-метил-4-фенилпиридином (MPP⁺) снижение активности митохондриальных комплексов I, II, IV, V и Cu/Zn-супероксиддисмутазы в стриатуме крыс предотвращалось предварительной обработкой CuSO₄ [24]. Кроме того, в этой модели нейродегенерации CuSO₄ снижал индуцированное MPP⁺ повышение уровня ферментативной активности каспаз 8, 9 и 3 и вызывал уменьшение апоптотического повреждения клеток [25], предотвращал гипокинетическое состояние мышей, обработанных MPP⁺ [26]. Введение мышам хелатора меди приводит к снижению уровня активности комплекса IV в нейронах и падению активности антиоксидантной системы в ткани головного мозга [27, 28]. Исходя из приведённых выше данных, можно предположить, что защитное действие ионов меди при ингибировании комплексов цепи переноса электронов может происходить за счёт прямого воздействия на медь-зависимые белки или косвенного воздействия на белки путей апоптоза.

Заключение

Показана возможность защитного действия Cu²⁺ на нейроны при токсичности, вызванной индуктором воспаления ЛПС и ингибитором цитохром *c*-оксидазы NaN₃. Видимо, эта защита обусловлена взаимодействием Cu²⁺ с комплексом IV цепи переноса электронов в митохондриях, а не подавлением продукции NO, не исключено также влияние Cu²⁺ на белки путей апоптоза.

Список источников / References

- Gromadzka G., Tarnacka B., Flaga A., Adamczyk A. Copper dyshomeostasis in neurodegenerative diseases—therapeutic implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(23):9259. DOI: 10.3390/ijms21239259
- An Y., Li S., Huang X. et al. The role of Copper homeostasis in brain disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(22):13850. DOI: 10.3390/ijms232213850
- Bost M., Houdart S., Oberli M. et al. Dietary copper and human health: current evidence and unresolved issues. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2016;35:107–115. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.02.006
- Сальков В.Н., Худоерков Р.М., Сухоруков В.С. Патогенетические аспекты повреждений головного мозга при болезни Вильсона—Коновалова. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;65(6):22–28. Salkov V.N., Khudoerkov R.M., Sukhorukov V.S. Pathogenetic aspects of brain lesions in Wilson—Konovalov disease. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;65(6):22–28 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-22-28
- Isaev N.K., Stelmashook E.V., Genriks E.E. Role of zinc and copper ions in the pathogenetic mechanisms of traumatic brain injury and Alzheimer's disease. *Rev. Neurosci.* 2020;31(3):233–243. DOI: 10.1515/revneuro-2019-0052
- Гулевская Т.С., Чайковская Р.П., Ануфриев П.Л. Патоморфология головного мозга при гепатолентикулярной дегенерации (болезни Вильсона—Коновалова). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020;14(2):50–61. Gulevskaya T.S., Chaykovskaya R.P., Anufriev P.L. Cerebral pathology in hepatolenticular degeneration (Wilson disease). *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2020;14(2):50–61. (in Russ) DOI: 10.25692/ACEN.2020.27
- Fujimoto Y., Maruta S., Yoshida A., Fujita T. Effect of transition metal ions on lipid peroxidation of rabbit renal cortical mitochondria. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1984;44(3):495–498.
- Jimenez Del Rio M., Velez-Pardo C. Transition metal-induced apoptosis in lymphocytes via hydroxyl radical generation, mitochondria dysfunction, and caspase-3 activation: an in vitro model for neurodegeneration. *Arch. Med. Res.* 2004;35(3):185–193. DOI: 10.1016/j.arcmed.2004.01.001
- Su X.Y., Wu W.H., Huang Z.P. et al. Hydrogen peroxide can be generated by tau in the presence of Cu(II). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007;358(2):661–665. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.04.191
- Stelmashook E.V., Genriks E.E., Kapkaeva M.R. et al. N-acetyl-l-cysteine in the presence of Cu²⁺ induces oxidative stress and death of granule neurons in dissociated cultures of rat cerebellum. *Biochemistry (Mosc.).* 2017;82(10):1176–1182. DOI: 10.1134/S0006297917100108
- Stelmashook E.V., Isaev N.K., Genriks E.E., et al. Role of zinc and copper ions in the pathogenetic mechanisms of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Biochemistry (Mosc.).* 2014;79(5):391–396. DOI: 10.1134/S0006297914050022
- Agarwal P., Ayton S., Agrawal S. et al. Brain copper may protect from cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: a community-based study. *Mol. Psychiatry.* 2022;27(10):4307–4313. DOI: 10.1038/s41380-022-01802-5
- Whitehouse M.W., Walker W.R. Copper and inflammation. *Agents Actions.* 1978;8(1-2):85–90. DOI: 10.1007/BF01972407
- Berthon G. Is copper pro- or anti-inflammatory? A reconciling view and a novel approach for the use of copper in the control of inflammation. *Agents Actions.* 1993;39(3-4):210–217. DOI: 10.1007/BF01998975
- Caetano-Silva M.E., Rund L.A., Vailati-Riboni M. et al. Copper-binding peptides attenuate microglia inflammation through suppression of NF-κB pathway. *Mol. Nutr. Food Res.* 2021;65(22):e2100153. DOI: 10.1002/mnfr.202100153
- Bal-Price A., Brown G.C. Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide from activated glia-inhibiting neuronal respiration, causing glutamate release and excitotoxicity. *J. Neurosci.* 2001;21(17):6480–6491. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-17-06480.2001
- Ghasemi M., Mayasi Y., Hannoun A. et al. Nitric oxide and mitochondrial function in neurological diseases. *Neuroscience.* 2018;376:48–71. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.02.017
- Singh S., Zhuo M., Gorgun F.M., Englander E.W. Overexpressed neuroglobin raises threshold for nitric oxide-induced impairment of mitochondrial respiratory activities and stress signaling in primary cortical neurons. *Nitric Oxide.* 2013;32:21–28. DOI: 10.1016/j.niox.2013.03.008
- Brunori M., Giuffrè A., Forte E. et al. Control of cytochrome c oxidase activity by nitric oxide. *Biochim. Biophys. Acta.* 2004;1655(1-3):365–371. DOI: 10.1016/j.bbabi.2003.06.008
- Mason M.G., Nicholls P., Wilson M.T., Cooper C.E. Nitric oxide inhibition of respiration involves both competitive (heme) and noncompetitive (copper) binding to cytochrome c oxidase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006;103(3):708–713. DOI: 10.1073/pnas.0506562103
- Torres J., Wilson M.T. The reactions of copper proteins with nitric oxide. *Biochim. Biophys. Acta.* 1999;1411(2-3):310–322. DOI: 10.1016/S0005-2728(99)00022-5
- Larsen F.J., Schiffer T.A., Weitzberg E., Lundberg J.O. Regulation of mitochondrial function and energetics by reactive nitrogen oxides. *Free Radic. Biol. Med.* 2012;53(10):1919–1928. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.580
- Tsvetkov P., Coy S., Petrova B. et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science.* 2022;375(6586):1254–1261. DOI: 10.1126/science.abf0529
- Rubio-Orsorio M., Orozco-Ibarra M., Díaz-Ruiz A. et al. Copper sulfate pretreatment prevents mitochondrial electron transport chain damage and apoptosis against MPP⁺-induced neurotoxicity. *Chem. Biol. Interact.* 2017;271:1–8. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.04.016
- Islas-Cortez M., Rios C., Rubio-Orsorio M. et al. Characterization of the antiapoptotic effect of copper sulfate on striatal and midbrain damage induced by MPP⁺ in rats. *Neurotoxicology.* 2021;82:18–25. DOI: 10.1016/j.neuro.2020.10.011
- Alcaraz-Zubeldia M., Boll-Woehrlin M.C., Montes-López S. et al. Copper sulfate prevents tyrosine hydroxylase reduced activity and motor deficits in a Parkinson's disease model in mice. *Rev. Invest. Clin.* 2009;61(5):405–411.
- Varhaug K.N., Kråkenes T., Alme M.N. et al. Mitochondrial complex IV is lost in neurons in the cuprizone mouse model. *Mitochondrion.* 2020;50:58–62. DOI: 10.1016/j.mito.2019.09.003
- Shiri E., Pasbakhsh P., Borhani-Haghighi M. et al. Mesenchymal stem cells ameliorate cuprizone-induced demyelination by targeting oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2021;41(7):1467–1481. DOI: 10.1007/s10571-020-00910-6

Информация об авторах

Стедьмашук Елена Викторовна — д.б.н., в.н.с. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2533-7673>
Александрова Ольга Петровна — к.б.н., н.с. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-9109-1463>
Генрикс Елизавета Евгеньевна — к.б.н., с.н.с. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3203-0250>
Верма Ешвандра — магистр филологии, доктор философии, первый старший доцент кафедры токсикологии Университет Чаудхари Чаран Сингх, Мирут, Индия, <https://orcid.org/0000-0002-5994-7501>
Салмина Алла Борисовна — д.м.н., г.н.с., руководитель лаб. нейробиологии и тканевой инженерии и отдела молекулярных и клеточных механизмов нейропластичности Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4012-6348>
Исаев Николай Константинович — д.б.н., в.н.с. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; доцент каф. клеточной биологии и гистологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8427-1163>

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

Elena V. Stelmashook — D. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2533-7673>
Olga P. Alexandrova — Cand. Sci. (Biol.), researcher, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-9109-1463>
Elizaveta E. Genriks — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3203-0250>
Verma Yeshvandra — Department of Toxicology, Chaudhary Charan Singh University, Meerut, India. 0000-0002-5994-7501
Alla B. Salmina — Professor, chief researcher. Head, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Department of molecular and cellular mechanisms of neuroplasticity, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4012-6348>
Nickolay K. Isaev — D. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Department of cell biology and histology, Biological faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8427-1163>

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.



Оценка активности митохондриальных генов в культурах дофаминергических нейронов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от пациентов с болезнью Паркинсона

А.С. Ветчинова, М.Р. Капкаева, Н.М. Муджири, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Технологии культивирования индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) предоставляют возможность для моделирования нейродегенеративных заболеваний *in vitro* и поиска их ранних биомаркеров.

Цель исследования — оценить активность генов, вовлечённых в функционирование митохондрий, на культурах дофаминергических нейронов — производных ИПСК — при генетических формах болезни Паркинсона (БП).

Материалы и методы. Культуры дофаминергических нейронов были получены путём клеточного репрограммирования от пациентов с БП, являющихся носителями мутаций в генах *SNCA* и *LRRK2*, а также от здорового донора (контроль). С помощью технологии мультиплексного профилирования генной экспрессии на платформе «NanoString» оценивали экспрессию 112 генов, участвующих в структурно-функциональной организации митохондрий и собранных в специальную «митохондриальную» панель.

Результаты. При сравнении характеристик нейронов, полученных от пациентов с генетическими формами БП и в контроле, выявлены различия в активности генов, продукты которых связаны с работой митохондриального дыхательного комплекса, ферментами цикла трикарбоновых кислот, биосинтезом аминокислот, окислением жирных кислот, метаболизмом стероидов, гомеостазом кальция в клетке, утилизацией свободных радикалов. Ряд генов показал также дифференцированную экспрессию в культурах с мутациями *SNCA* и *LRRK2*; в дополнение к указанным выше функциям данные гены контролируют митофагию, синтез митохондриальной ДНК, окислительные реакции, процессы детоксикации клетки и апоптоз, метаболизм белков и нуклеотидов.

Заключение. Выявленные в настоящем пилотном исследовании изменения экспрессии генных сетей подтверждают роль нарушений митохондриального гомеостаза в молекулярном патогенезе БП и могут способствовать разработке биомаркеров и поиску новых терапевтических мишеней при *SNCA*- и *LRRK2*-ассоциированных формах заболевания.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; *SNCA*; *LRRK2*; индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; дофаминергические нейроны; транскриптомика; митохондрии

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-15-00320).

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

Адрес для корреспонденции: 105064, Москва, пер. Обуха, д. 5. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: annvet@mail.ru. Ветчинова А.С.

Для цитирования: Ветчинова А.С., Капкаева М.Р., Муджири Н.М., Иллариошкин С.Н. Оценка активности митохондриальных генов в культурах дофаминергических нейронов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от пациентов с болезнью Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023; 17(4):58–63.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.7>

Поступила 03.10.2023 / Принята в печать 20.10.2023 / Опубликовано 25.12.2023

Assessment of Mitochondrial Gene Activity in Dopaminergic Neuron Cultures Derived from Induced Pluripotent Stem Cells Obtained from Parkinson's Disease Patients

Anna S. Vetchinova, Marina R. Kapkaeva, Natalia M. Mudzhiri, Sergey N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Abstract

Introduction. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) culturing allows modelling of neurodegenerative diseases *in vitro* and discovering its early biomarkers.

Our objective was to evaluate the activity of genes involved in mitochondrial dynamics and functions in genetic forms of Parkinson's disease (PD) using cultures of dopaminergic neurons derived from iPSCs.

Materials and methods. Dopaminergic neuron cultures were derived by reprogramming of the cells obtained from PD patients with SNCA and LRRK2 gene mutations, as well as from a healthy donor for control. Expression levels of 112 genes regulating mitochondrial structure, dynamics, and functions were assessed by multiplex gene expression profiling using NanoString nCounter custom mitochondrial gene expression panel.

Results. When comparing the characteristics of the neurons from patients with genetic forms of PD to those of the control, we observed variations in the gene activity associated with the mitochondrial respiratory chain, the tricarboxylic acid cycle enzyme activities, biosynthesis of amino acids, oxidation of fatty acids, steroid metabolism, calcium homeostasis, and free radical quenching. Several genes in the cell cultures with SNCA and LRRK2 gene mutations exhibited differential expression. Moreover, these genes regulate mitophagy, mitochondrial DNA synthesis, redox reactions, cellular detoxification, apoptosis, as well as metabolism of proteins and nucleotides.

Conclusions. The changes in gene network expression found in this pilot study confirm the role of disrupted mitochondrial homeostasis in the molecular pathogenesis of PD. These findings may contribute to the development of biomarkers and to the search for new therapeutic targets for the treatment of SNCA- and LRRK2-associated forms of the disease.

Keywords: Parkinson's disease; SNCA; LRRK2; induced pluripotent stem cells; dopaminergic neurons; transcriptomics; mitochondria

Ethics approval. Authors confirm compliance with institutional and national standards for the use of laboratory animals in accordance with «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23 July 2010). The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 5-5/22, June 1, 2022).

Source of funding. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 19-15-00320.

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

For correspondence: 105064, Russia, Moscow, Obukha per., 5. Research Center of Neurology. E-mail: annvet@mail.ru. Vetchinova A.S.

For citation: Vetchinova A.S., Kapkaeva M.R., Mudzhiri N.M., Illarioshkin S.N. Assessment of mitochondrial gene activity in dopaminergic neuron cultures derived from induced pluripotent stem cells obtained from Parkinson's disease patients. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(4):58–63. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.7>

Received 03.10.2023 / Accepted 20.10.2023 / Published 25.12.2023

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является распространённым возрастным нейродегенеративным заболеванием, поражающим преимущественно дофаминергические нейроны в компактной части чёрной субстанции (ЧС) и приводящим к сложному комплексу моторных и немоторных клинических симптомов. По предварительным прогнозам, к 2040 г. количество лиц, страдающих данным недугом, может достигнуть 12,9 млн [1]. Современные методы лечения БП носят симптоматический характер и не предотвращают прогрессирование заболевания. Первые моторные симптомы БП проявляются при гибели около 60% дофаминергических нейронов ЧС, поэтому инициация терапии происходит весьма поздно [2]. Современные технологии получения и культивирования индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), полученных от пациентов, открыли новые возможности для изучения патологических механизмов нейродегенеративных заболеваний. Модели БП *in vitro* и нейроны, полученные из ИПСК пациентов с мутациями в каузальных генах БП, оказались высокоинформативными в выяснении молекулярного патогенеза нейродегенеративного процесса [3]. Важно отметить, что модели на основе ИПСК помогут выявлять самые ранние изменения в морфологии и функциональности нейронов и выявлять динамику развивающейся патологии на самых ранних, досимптомных стадиях.

Интенсивное развитие молекулярных технологий, позволяющих эффективно и с высокой производительностью осуществлять качественную и количественную оценку различных генетических показателей, вывело исследования в области маркеров прогрессирования заболевания на новый уровень. Одной из таких технологий является мультиплексная технология «NanoString nCounter» («NanoString Technologies»), позволяющая осуществлять одновремен-

ное измерение экспрессии сотен генов-мишеней в одной реакции [4, 5]. Преимуществами данной технологии по сравнению с традиционными методами анализа экспрессии генов являются высокая автоматизация, производительность и воспроизводимость полученных результатов. Чувствительность метода сопоставима с ПЦР в реальном времени [6]. В основу рассматриваемой технологии измерения положено мечение исследуемых мишеней уникальными цветовыми штрих-кодами, прикреплёнными к мишень-специфичным зондам, с их последующей детекцией [7]. За счёт исключения из технологического процесса предварительных этапов обратной транскрипции и амплификации [8] и, как следствие, связанных с ними ошибок метод демонстрирует высокий уровень точности и чувствительности, позволяющий использовать малые концентрации и объёмы исходного материала [4, 5].

В настоящее время при анализе механизмов развития БП значительное внимание уделяется исследованию динамики митохондрий [9, 10]. В нашей работе мы использовали технологию мультиплексного профилирования геной экспрессии с помощью шрихкодирования на платформе «NanoString» для оценки активности генов, вовлечённых в функционирование митохондрий, на культурах дофаминергических нейронов — производных ИПСК — у пациентов с генетическими формами БП.

Материал и методы

Получение клеточных культур

Кожные биоптаты для исследования были получены от 3 испытуемых: 2 пациентов с известными генетическими формами БП и клинически здорового донора. Один из пациентов с БП был носителем гетерозиготной дупликации экзонов 2–7 гена SNCA, второй — носителем гетерозигот-

ной точковой мутации *G2019S* в гене *LRRK2*. Все пациенты были ознакомлены с условиями проведения исследования и подписали информированное согласие на участие в нем; проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 11/12 от 12.09.2012).

После получения гомогенных культур первичных фибробластов кожи клетки были репрограммированы в ИПСК. Для репрограммирования фибробластов использовали вирус Сендай, т.к. данный метод не вызывает интеграции репрессирующих факторов и вирусной ДНК в геном. Все линии ИПСК культивировали в среде mTeSR («STEMCELL Technologies») на подложках, покрытых Matrigel. Репрограммирование фибробластов и дифференцировку ИПСК в нейрональные предшественники и далее в культуры нейрональных клеток, обогащённые дофаминергическими нейронами, проводили, как описано ранее [11].

Выделение РНК из культуры нейронов

Тотальную РНК из зрелых нейронов линий пациентов и здорового донора выделяли с помощью набора «Total RNA purification kit» («Norgen») согласно рекомендации производителя. Количественно РНК оценивали в спектрофотометре «Nanodrop 2000» («Thermo Scientific»). РНК была использована немедленно или хранилась до экспериментов при температуре -80°C .

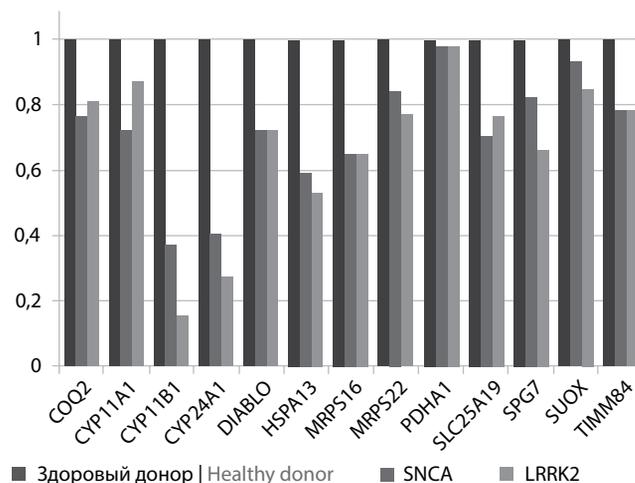
Анализ экспрессии генов

Анализ экспрессии генов проводили с помощью методики «NanoString» («NanoString Technologies»). В исследовании использовалась пользовательская панель, содержащая 12 генных сетей, ассоциированных с работой митохондриального аппарата. Панель включает 112 генов, подобранных на основе данных литературы об их участии в структурно-функциональной организации митохондрий, а также 5 генов «домашнего хозяйства» в качестве контрольных. После гибридизации тотальной РНК (100 нг) с набором специфических флуоресцентных меток образцы загружали в подготовительную станцию «nCounter Analysis System» («NanoString Technologies») и анализировали согласно протоколу производителя.

Данные обрабатывали с помощью пакета программного обеспечения «nSolver v. 4.0». Нормализацию первичных данных проводили по референсным генам «домашнего хозяйства»: β -актину (NM_001101.2), GAPDH (NM_002046.3), HPRT1 (NM_000194.1), RPL19 (NM_000981.3) и β -тубулину (NM_178014.2). Данные, полученные с помощью системы nCounter, выражены в единицах, отражающих концентрацию целевых молекул РНК в образце.

Результаты

Для ИПСК пациентов с БП и здорового донора были проведены все необходимые по международным стандартам тесты на экспрессию маркеров плюрипотентности и экспрессию генов, характерных для плюрипотентных клеток; подтверждены также нормальность кариотипа и способность к образованию эмбрионидных тел и производных 3 зародышевых листков. ИПСК от пациентов и здорового человека запускались в дифференцировку до нейрональных предшественников параллельно. Выбор линии был



Снижение экспрессии ряда генов, ассоциированных с функционированием митохондрий, в нейронах пациентов с генетическим формами БП.

Decreased expression of some genes associated with mitochondrial dynamics and functions in neurons derived from patients with genetic form of PD.

обусловлен результатами проведённых тестов. Линии ИПСК, демонстрирующие в тесте на спонтанную дифференцировку *in vitro* тенденцию к преимущественному образованию нейтральных производных, были использованы в первую очередь. Терминальную дифференцировку в дофаминергические нейроны проводили в два этапа согласно протоколам, отработанным ранее [12].

Далее были проанализированы изменения в профилях экспрессии митохондриальных генов для 3 культур нейронов, полученных из ИПСК, на платформе «NanoString». Оценивали экспрессию 112 генов, собранных в специальную «митохондриальную» панель «NanoString Human». Проведённый сравнительный анализ выявил для 13 генов однонаправленные изменения уровня экспрессии в виде её снижения (рисунок) в культурах обоих пациентов с генетическими формами БП в сравнении с экспрессией данных генов в контрольных нейронах. Для изученных генетических форм БП оказалось характерным угнетение экспрессии генов, имеющих отношение к процессам окислительного фосфорилирования, циклу трикарбоновых кислот, биосинтезу аминокислот, окислению жирных кислот, метаболизму стероидов, поддержанию гомеостаза кальция в клетке, утилизации свободных радикалов [13–15].

Для ряда генов нами была выявлена дифференцированная экспрессия в культурах нейронов, полученных от больных БП с мутациями в генах *LRRK2* и *SNCA*. В нейронах с мутацией в гене *LRRK2* наблюдалось повышение экспрессии для 10 генов и снижение экспрессии для 16 генов по сравнению с контрольной культурой и нейронами с мутацией *SNCA* (табл. 1). Продукты выявленных генов с дифференцированной экспрессией участвуют в функционировании дыхательной цепи митохондрий, цикле трикарбоновых кислот, митофагии, процессинге и метаболизме белков в клетке, метаболизме нуклеотидов и витаминов, трансмембранном переносе железа и других субстратов [16, 17].

В нейронах, полученных от пациента с мутацией в гене *SNCA*, наблюдалось повышение экспрессии для 44 генов и

Таблица 1. Изменения экспрессии генов в культуре нейронов с мутацией в гене *LRRK2*

Table 1. Gene expression changes in the neurons with the *LRRK2* gene mutation

Метаболический путь Metabolic pathway	Гены Gene	Уровень экспрессии генов Gene expression level
Дыхательная цепь митохондрий Mitochondrial respiratory chain	<i>SDHA</i>	Повышен Increased
	<i>CYCS, ATP5E, ATPAF2, NDUFA1, NDUFB9, NDUFS4</i>	Понижен Decreased
Транспорт клеточных субстратов Transmembrane transport of substrates	<i>SLC25A12, SLC25A13, SLC25A FXN, TMLHE</i>	Повышен Increased
Цикл трикарбоновых кислот Tricarboxylic acid cycle	<i>FH</i>	Повышен Increased
Метаболизм аминокислот, нуклеотидов и витаминов Metabolism of the proteins, nucleotides, and vitamins	<i>AMT, PCCA, TMLH</i>	Повышен Increased
	<i>GATM, GCDH, PCCB, HADHA</i>	Понижен Decreased
Белки теплового шока Heat shock proteins	<i>HSPA1A, HSPA4L, HSPA6, HSPB1</i>	Понижен Decreased
Митофагия Mitophagy	<i>PINK1</i>	Понижен Decreased
Трансляция белков Protein translation	<i>TSMF</i>	Понижен Decreased

Таблица 2. Изменения экспрессии генов в культуре нейронов с мутацией в гене *SNCA*

Table 2. Gene expression changes in the neurons with the *SNCA* gene mutation

Метаболический путь Metabolic pathway	Гены Gene	Уровень экспрессии генов Gene expression level
Дыхательная цепь митохондрий Mitochondrial respiratory chain	<i>COX15, COX6B1, CYP11B2, CYP27A1, ETFA, MT-ATP6, MT-ATP8, MT- CO1, MT-CO2, MT-CO3, MT-CYB, MT-ND1, MT-ND2, MT-ND3, MT-ND4, MT-ND4L, MT-ND5, MT-ND6, NDUFA10, NDUFA11, NDUFB3, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS6, NDUFV1, SDHB, SDHC, SDHD</i>	Повышен Increased
	<i>UQCRB, COX10</i>	Понижен Decreased
Транспорт клеточных субстратов Transmembrane transport of substrates	<i>ABCB6, CPT1A, SLC25A20, SLC25A4, TIMM44</i>	Повышен Increased
	<i>SLC25A15, SLC25A22, SLC9A6</i>	Понижен Decreased
Цикл трикарбоновых кислот Tricarboxylic acid cycle	<i>SUCLA2, PDHB, PDHX</i>	Повышен Increased
Митофагия Mitophagy	<i>GSR</i>	Повышен Increased
	<i>HIF-1α, Mfn2, OPA1</i>	Понижен Decreased
Метаболизм аминокислот Amino acid metabolism	<i>HADHB</i>	Повышен Increased
	<i>ALDH18A1, NDUFV2, SARDH</i>	Понижен Decreased
Белки теплового шока Heat shock proteins	<i>HSPA9</i>	Повышен Increased
	<i>HSPA14</i>	Понижен Decreased
Репликация и репарация митохондриальной ДНК Replication and repair of mitochondrial DNA	<i>DGUOK, POLG, C10orf2</i>	Понижен Decreased
Трансляция белков Protein translation	<i>TUFM, MRPL3</i>	Понижен Decreased
Синтез гема Gem synthesis	<i>PPOX</i>	Понижен Decreased

снижение экспрессии для 21 гена по сравнению с контролем и нейронами с мутацией в гене *LRRK2* (табл. 2). Повышение экспрессии касалось генов, продукты которых участвуют в окислительном фосфорилировании, митофагии, репликации и репарации митохондриальной ДНК, цикле трикарбоновых кислот, процессинге белков, белковом и липидном метаболизме, а также контроле окислительных реакций, апоптозе и защите от нейротоксичности. Выявленные гены со сниженной экспрессией вовлечены, главным образом, в сортинг и сборку белков, метаболизм белков и нуклеотидов [18–23].

Обсуждение

Митохондрии играют ключевую роль в регуляции клеточной биоэнергетики, участвуют посредством многочисленных сигнальных путей в развитии, пластичности и дифференцировке нейронов, а также реализации механизмов апоптоза [24].

В нашем пилотном исследовании, благодаря использованию платформы «NanoString», была оценена экспрессия

более 100 генов, ассоциированных с работой митохондриального аппарата. При сравнении характеристик нейронов, полученных от пациентов с генетическими формами БП и здорового донора, были выявлены различия в экспрессии генов, продукты которых связаны с активностью окислительного фосфорилирования, циклом трикарбоновых кислот, биосинтезом аминокислот, окислением жирных кислот, метаболизмом стероидов, гомеостазом кальция в клетке, утилизацией свободных радикалов. Ряд генов показал также дифференцированную экспрессию в культурах с мутациями *SNCA* и *LRRK2*, при этом, помимо ряда уже указанных выше функций, данные гены контролируют митофагию, синтез митохондриальной ДНК, окислительные реакции, процессы детоксикации клетки и апоптоз, метаболизм белков и нуклеотидов.

Выявленные изменения экспрессии генных сетей подтверждают роль нарушений митохондриального гомеостаза в молекулярном патогенезе БП и могут способствовать разработке биомаркеров и поиску новых терапевтических мишеней при *SNCA*- и *LRRK2*-ассоциированных формах заболевания.

Список источников / References

- Dorsey E.R., Bloem B.R. The Parkinson pandemic — a call to action. *JAMA Neurol.* 2018;75:9–10. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3299
- Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006;5:235–2454. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8.
- MacDougall G., Brown L.Y., Kantor B. et al. The path to progress preclinical studies of age-related neurodegenerative diseases: a perspective on rodent and hiPSC-derived models. *Mol. Ther.* 2021;29(3):949–972. DOI: 10.1016/j.yjmt.2021.01.001
- Geiss G.K., Bumgarner R.E., Birditt B. et al. Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs. *Nat. Biotechnol.* 2008;26(3):317–325. DOI: 10.1038/nbt1385.
- Gentien D., Piqueret-Stephan L., Henry E. et al. Digital multiplexed gene expression analysis of mRNA and miRNA from routinely processed and stained cytological smears: a proof-of-principle study. *Acta Cytol.* 2021;65(1):88–98. DOI: 10.1159/000510174
- Vázquez-Prokopec G.M., Bisanzio D., Stoddard S.T. et al. Using GPS technology to quantify human mobility, dynamic contacts and infectious disease dynamics in a resource-poor urban environment. *PLoS One.* 2013;8(4):e58802. DOI: 10.1371/journal.pone.0058802
- Geiss G.K., Bumgarner R.E., Birditt B. et al. Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs. *Nat. Biotechnol.* 2008;26(3):317–325. DOI: 10.1038/nbt1385
- Yu L., Bhayana S., Jacob N.K., Fadda P. Comparative studies of two generations of NanoString nCounter System. *PLoS One.* 2019;14(11):e0225505. DOI: 10.1371/journal.pone.0225505
- Osellame L.D., Duchon M.R. Defective quality control mechanisms and accumulation of damaged mitochondria link Gaucher and Parkinson diseases. *Autophagy.* 2013;9(10):1633–1635. DOI: 10.4161/aut.25878
- Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Литвинова Н.А. и др. Роль индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК в патогенезе болезни Паркинсона. *Генетика.* 2020;56(4):392–400. Sukhorukov V.S., Voronkova A.S., Litvinova N.A. The role of individual features of mitochondrial DNA in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Genetics.* 2020;56(4):392–400. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0016675820040141
- Новосадова Е.В., Арсеньева Е.Л., Мануилова Е.С. и др. Исследование нейропротекторных свойств эндоканнабиноидов N-арахидоноилдофамин и N-докозагексаеноилдофамин на нейрональных предшественниках человека, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека. *Биохимия.* 2017;82(11):1732–1739. Novosadova E.V., Arsenyeva E.L., Manuilova E.S. et al. Neuroprotective properties of endocannabinoids N-arachidonoyl dopamine and N-docosahexaenoyl dopamine examined in neuronal precursors derived from human pluripotent stem cells. *Biochemistry.* 2017; 82: 1367–1372. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0006297917110141
- Novosadova E.V., Nenasheva V.V., Makarova I.V. et al. Parkinson's disease-associated changes in the expression of neurotrophic factors and their receptors upon neuronal differentiation of human induced pluripotent stem cells. *J. Mol. Neurosci.* 2020;70(4):514–521. DOI: 10.1007/s12031-019-01450-5
- Abeti R., Abramov A.Y. Mitochondrial Ca²⁺ in neurodegenerative disorders. *Pharmacol. Res.* 2015;99:377–381. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.05.007
- Rothbauer U., Hofmann S., Mühlenbein N. et al. Role of the deafness dystonia peptide 1 (DDP1) in import of human Tim23 into the inner membrane of mitochondria. *J. Biol. Chem.* 2001;276(40):37327–37334. DOI: 10.1074/jbc.M105313200
- Dolgacheva L., Fedotova E.I., Abramov A. et al. Alpha-synuclein and mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Biological Membranes: Journal of Membrane and Cell Biology.* 2017;34:4–14. DOI: 10.1134/S1990747818010038
- Fernandez-Vizarra E., Zeviani M. Mitochondrial disorders of the OXPHOS system. *FEBS Lett.* 2021;595:1062–1106. DOI: 10.1002/1873-3468.13995
- Kwong J.Q., Beal M.F., Manfredi G. The role of mitochondria in inherited neurodegenerative diseases. *J. Neurochem.* 2006;97(6):1659–1675. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03990.x
- Allen S.P., Seehra R.S., Heath P.R. et al. Transcriptomic analysis of human astrocytes in vitro reveals hypoxia-induced mitochondrial dysfunction, modulation of metabolism, and dysregulation of the immune response. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:8028. DOI: 10.3390/ijms21218028
- Zhang Z., Yan J., Chang Y. et al. Hypoxia inducible factor-1 as a target for neurodegenerative diseases. *Curr. Med. Chem.* 2011;18(28):4335–4343. DOI: 10.2174/092986711797200426
- de Brito O.M., Scorrano L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria. *Nature.* 2008;456(7222):605–610. DOI: 10.1038/nature07534
- Olichon A., Baricault L., Gas N. et al. Loss of OPA1 perturbs the mitochondrial inner membrane structure and integrity, leading to cytochrome c release and apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2003;278(10):7743–7746. DOI: 10.1074/jbc.C200677200
- Baker N., Patel J., Khacho M. Linking mitochondrial dynamics, cristae remodeling and supercomplex formation: how mitochondrial structure can regulate bioenergetics. *Mitochondrion.* 2019;49:259–268. DOI: 10.1016/j.mito.2019.06.003
- Kim D., Hwang H.Y., Ji E.S. et al. Activation of mitochondrial TUFM ameliorates metabolic dysregulation through coordinating autophagy induction. *Commun. Biol.* 2021;4(1):1–17. DOI: 10.1038/s42003-020-01566-0.
- Murata D., Arai K., Iijima M., Sesaki H. Mitochondrial division, fusion and degradation. *J. Biochem.* 2020;167(3):233–241. DOI: 10.1093/jb/mvz106

Информация об авторах

Ветчинова Анна Сергеевна — к.б.н., с.н.с. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии отдела молекулярных и клеточных механизмов нейропластичности Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3367-5373>

Капкаева Марина Рафаиловна — н.с. лаб. нейробиологии и тканевой инженерии отдела молекулярных и клеточных механизмов нейропластичности Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2833-2897>

Муджири Наталья Мурадовна — м.н.с. лаб. нейроморфологии Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3835-6622>

Иллариошкин Сергей Николаевич — д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе, директор Института мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Вклад авторов: *Ветчинова А.С.* — курирование данных, анализ данных, проведение исследования; *Капкаева М.Р., Муджири Н.М.* — проведение исследования; *Иллариошкин С.Н.* — руководство научно-исследовательской работой, идеи, формулирование и проработка целей и задач.

Information about the authors

Anna S. Vetchinova — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Department of molecular and cellular mechanisms of neuroplasticity, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3367-5373>

Marina R. Kapkaeva — researcher, Laboratory of neurobiology and tissue engineering, Department of molecular and cellular mechanisms of neuroplasticity, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2833-2897>

Natalia M. Mudjiri — junior researcher, laboratory of neuromorphology, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3835-6622>

Sergey N. Illarioshkin — D. Sci. (Med.), Prof., RAS Full Member, Deputy Director for Science; Director, Brain Science Institute, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Author contribution: *Vetchinova A.S.* — curation of data, data analysis, research; *Kapkaeva M.R., Mujiri N.M.* — conducting research; *Illarioshkin S.N.* — management of research work, ideas, formulation and elaboration of goals and objective



Астеническое расстройство после инсульта

М.А. Кутлубаев¹, А.И. Ахметова²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия

Аннотация

Астенические расстройства отмечаются примерно у половины пациентов после инсульта. Механизмы развития постинсультной астении (ПИА) связаны с поражением коннектома головного мозга, нейровоспалительными и нейроэндокринными механизмами. Для ПИА характерны нехватка энергии, вялость, быстрая утомляемость, которые не уменьшаются после отдыха или сна; её дифференцируют с депрессией, апатией и дневной сонливостью. Факторами риска по развитию ПИА являются женский пол, тревожно-депрессивные расстройства, выраженный неврологический дефицит, нарушения сна, сахарный диабет и др. В лечении ПИА используются методы когнитивно-поведенческой терапии, дозированные физические нагрузки, фармакотерапия.

Ключевые слова: инсульт; астения; усталость; утомляемость; депрессия

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: 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3. ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет». E-mail: mansur.kutlubayev@yahoo.com. Кутлубаев М.А.

Для цитирования: Кутлубаев М.А., Ахметова А.И. Астеническое расстройство после инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(4):64–71.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.8>

Поступила 25.08.2022 / Принята в печать 18.10.2022 / Опубликовано 25.12.2023

Poststroke Asthenic Disorder

Mansur A. Kutlubayev¹, Albina I. Akhmetova²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa, Russia

Abstract

Asthenic disorders are seen in approximately half of poststroke patients. The mechanisms underlying poststroke asthenia (PSA) are related to brain connectome damage, as well as neuroinflammatory and neuroendocrine mechanisms. PSA is associated with a lack of energy, lassitude, and fatigue that do not improve after rest or sleep; it is differentiated from depression, apathy, and daytime drowsiness. Risk factors for PSA include female gender, anxiety and depressive disorders, severe neurological deficit, sleep disorders, diabetes etc. Treatment of PSA includes cognitive behavioral therapy graded physical activity, and pharmacotherapy.

Keywords: stroke; asthenia; fatigue; tiredness; depression

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: 450008, Russia, Ufa, Lenina str., 3. Bashkir State Medical University. E-mail: mansur.kutlubayev@yahoo.com. Kutlubayev M.A.

For citation: Kutlubayev M.A., Akhmetova A.I. Poststroke Asthenic Disorder. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(4):64–71. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.8>

Received 25.08.2022 / Accepted 18.10.2022 / Published 25.12.2023

Астенические расстройства представляют собой болезненное состояние, проявляющееся повышенной утомляемостью с крайней неустойчивостью настроения, ослаблением самообладания, нетерпеливостью, неусидчивостью, нарушением сна, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению,

непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов [1]. Они составляют ядро клинической картины одной из форм невроза — неврастении, а также наблюдаются в структуре заболеваний внутренних органов и при органическом поражении центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2]. Частота астенических расстройств в общей

популяции колеблется от 1,5 до 15% [1]. При болезни Паркинсона астения отмечается у половины пациентов [3], а при рассеянном склерозе её частота может достигать 78% [4].

В западной научной литературе традиционно используется более общий термин *fatigue* (англ. — усталость), который отражает только основное проявление астении. В данном случае имеется в виду патологическая усталость, которая, в отличие от физиологической утомляемости, не зависит от предшествующих нагрузок и не уменьшается после отдыха или сна [5].

Явления астении (патологической усталости) представляют значительную проблему для пациентов, перенёвших инсульт. По мнению экспертов, изучение данного феномена является одним из приоритетных направлений исследования последствий инсульта [6]. Учитывая, что по сути термины «астения» и «патологическая усталость» являются синонимами, в данной статье будет использоваться термин «постинсультная астения» (ПИА). В настоящее время отсутствует общепринятое определение ПИА. Некоторые авторы определяют её как состояние субъективного ощущения усталости и изнеможения, которое развивается вне зависимости от предшествующих нагрузок и не уменьшается после отдыха или сна [7].

Эпидемиология

Явления ПИА наблюдаются у значительного числа пациентов, по данным некоторых авторов, её частота может достигать 90% [7]. Т.В. Cumming и соавт. провели систематический обзор, проанализировав результаты 22 исследований, в которых для оценки ПИА использовалась Шкала тяжести усталости (*Fatigue severity scale, FSS*). Средняя частота ПИА составила 50% (95% доверительный интервал (ДИ) 43–57%). Сравнительный анализ продемонстрировал более низкие показатели частоты ПИА в исследованиях, проведённых в странах Азии, которые соответствовали 35% (95% ДИ 20–50%) [8]. Метаанализ, проведенный I. Alghamdi и соавт. в 2021 г., включал 35 работ (6851 пациентов) и дал сопоставимый результат: по *FSS* частота ПИА составила 48% (95% ДИ 42–53%), по Субъективной шкале оценки астении (*MFI*) — 48% (95% ДИ 43–53%) [9].

Частота ПИА сохраняется высокой как в остром периоде, так и через несколько лет после инсульта. В наблюдении А. Pedersen и соавт. было показано, что через 7 лет после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) до 80% пациентов отмечают явления ПИА [10].

Патофизиологические механизмы

В настоящее время механизмы развития астении при заболеваниях нервной системы рассматриваются с точки зрения теории сет-пойнтов (*set-point* (англ.) — контрольная точка). Согласно этой теории, оптимальное функционирование организма возможно в состоянии баланса различных разнонаправленных физиологических процессов. Такое состояние и называется сет-пойнтом. Нарушение физиологического сет-пойнта ведёт к развитию астенических состояний. Механизмы, приводящие к данному нарушению, разнообразны [2]. Они могут быть подразделены на нейроиммунные, нейроэндокринные, нейрохимические, нейрофизиологические и пр. [11].

Патогенез ПИА в настоящее время изучен недостаточно. Единственное экспериментальное исследование ПИА было проведено А. Kunze и соавт. [12]. Его результаты показали значительные отличия в выраженности поведенческих коррелятов астении и депрессии у различных линий крыс в течение 50 дней после экспериментального инсульта. В частности, у крыс линий Спрэг-Доули и Вистар отмечалось повышение спонтанной активности в светлое время суток, когда грызуны не активны, и, наоборот, снижение двигательной активности в тёмное время суток, когда они должны быть активны, что соответствовало астеническому синдрому. У крыс линии Льюис спонтанная активность в тёмное время суток была высокой, но увеличивалось время иммобилизации при проведении теста с принудительным плаванием, что соответствовало феномену «выученной беспомощности» и интерпретировалось как эквивалент депрессивного расстройства у животного. У последних также был достоверно выше уровень интерлейкина-10 в крови, чем у первых двух. Авторы сделали вывод о том, что в основе выявленных изменений лежат различия в развитии иммунного ответа у животных различных линий, а в основе ПИА и депрессии — различные нейроиммунные механизмы, связанные с асептической воспалительной реакцией, которая наблюдается после ОНМК [12]. Воспаление сопровождается повышением уровня цитокинов в крови и приводит к нейрохимическим нарушениям в ЦНС за счёт ингибирования индоламин-2,3-диоксигеназы и переключения метаболизма триптофана с серотонина на нейротоксическое соединение — кинуренин [13].

Нейроиммунные механизмы, вероятно, играют наиболее значимую роль в развитии так называемой ранней астении, которая наблюдается в течение 1-го года после инсульта [14]. W. de Doncker и соавт. привели сведения о том, что уровень цитокинов и кинуренина в крови были выше, а триптофановый индекс (соотношение уровня триптофана к конкурирующим аминокислотам) — ниже у пациентов с явлениями астении через 12 мес после ОНМК. Через 18 мес данная закономерность уже не наблюдалась [15].

В дальнейшем нейроиммунологическая теория развития ПИА получила подтверждение в молекулярно-генетических исследованиях, которые показали, что носители аллеля *S* гена, кодирующего синтез белка — агониста рецепторов ИЛ-1, повышающего уровень цитокинов в крови, более подвержены развитию астении после ОНМК. Носительство же аллеля *TLR-4*, обладающего противовоспалительными свойствами, напротив, снижало риск развития ПИА [16].

Нейроэндокринная теория объясняет развитие астенических расстройств после ОНМК недостаточностью желез внутренней секреции и метаболическими нарушениями. По данным различных авторов, частота гипоталамической дисфункции после ОНМК может достигать 82%. Чаще всего наблюдается недостаточность соматотропного гормона. Последний синтезируется в латеральной области аденогипофиза, который наиболее подвержен повреждению при ОНМК. Данные о взаимосвязи между гипоталамической недостаточностью и ПИА неоднозначны. Для уточнения роли нейроэндокринных расстройств в развитии ПИА в настоящее время проходит исследование PIT-FAST [17].

Исследование с применением магнитно-резонансной томографии в режиме DTI и функционального картирования

в состоянии покоя показало, что важная роль в развитии ПИА у пациентов после инсульта в бассейне средней мозговой артерии принадлежит структурному и функциональному разобщению лобных долей двух полушарий. Наибольшее значение имеет нарушение связей роstralной части средней лобной извилины на стороне инсульта, степень которого достоверно коррелировала с тяжестью астении [18].

В последнее время предложен ряд нейробиологических теорий развития ПИА. Двигательная активность в норме сопровождается восприятием усилия, необходимого для мышечного сокращения. Воспринимаемое усилие является результатом интеграции афферентной импульсации от мышц и сенсорного прогноза. Модель сенсорного ослабления объясняет развитие астении повышенным восприятием усилия, обусловленным нарушением механизма воротного контроля моторных ощущений [15].

Метакогнитивная модель дисгомеостаза связана с теорией прогнозирующего кодирования (прогнозной обработки). Согласно данной теории головной мозг постоянно создаёт и обновляет внутреннюю модель окружающего мира. Он генерирует внутреннюю афферентную импульсацию, которая затем сравнивается с реальной афферентной импульсацией. При несовпадении двух потоков импульсации формируются ошибки прогнозирования, которые впоследствии используются для обновления внутренней модели. Большое число ошибок прогнозирования приводит к тому, что головной мозг начинает уделять больше внимания внутренней импульсации, что в свою очередь снижает уверенность в собственных силах — самоэффективности, и это может лежать в основе развития астенических расстройств.

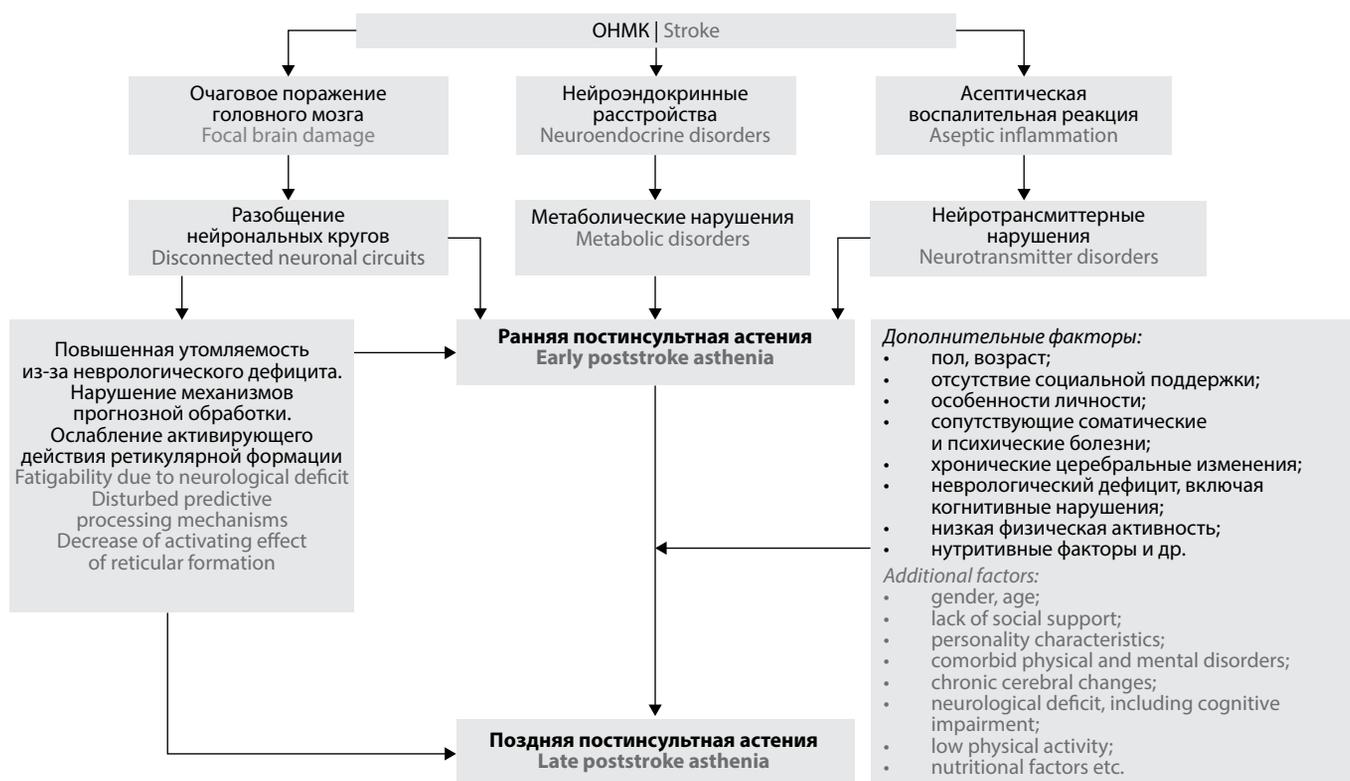
Модель ингибиторной сенситизации объясняет развитие астении тем, что чрезмерное возбуждение активирующих систем головного мозга повышает чувствительность тормозных систем ЦНС. Это приводит к тому, что в головном мозге постоянно генерируется сигнал о необходимости в отдыхе, в результате появляется чувство истощения и усталости.

Исходя из представленных данных, можно предположить, что в основе ранней и поздней ПИА могут лежать различные механизмы. Биологические механизмы (нейроиммунные, нейроэндокринные и др.) играют более значимую роль в развитии ранней астении, в то время как присутствие дополнительных факторов (возраст, наличие коморбидности и др.) приводит к хронизации процесса и развитию поздней астении (рисунок). Названные теории лишь частично могут объяснить развитие ПИА, поэтому изучение механизмов её развития продолжается [15].

Факторы, связанные с развитием ПИА

S. Zhang и соавт. [19] провели метаанализ результатов 14 исследований (3933 пациента), который позволил выявить факторы, связанные с ПИА (таблица).

Особый интерес представляют данные о связи между развитием ПИА и локализацией очага инсульта. Предполагается, что поражение ствола мозга может приводить к развитию астении за счёт повреждения восходящей активирующей ретикулярной формации, а поражение базальных ганглиев — за счёт изменений в волевой сфере. В то же время метаанализ, проведённый J. Shu и соавт., не подтвердил достоверность



Модель патогенеза ПИА.
PSA pathogenesis model.

Факторы, связанные с развитием ПИА

Factors associated with PSA

Группа факторов Group of factors	Факторы Factors
Демографические и социально-экономические Demographic and socioeconomic	Женский пол, низкая социальная поддержка Female gender, low social support
Психологические/психофизиологические Psychological/psychophysiological	Депрессия, тревога, когнитивные нарушения, экстернальный локус контроля, копинг-стратегия (избегание, конфронтация), нарушения сна Depression, anxiety, cognitive impairment, external locus of control, coping strategy (avoidance, confrontation), sleep disorders
Неврологические Neurological	Тяжёлый неврологический дефицит по NIHSS, mRs, геморрагический тип инсульта [20] Severe neurological deficit (assessed by NIHSS, mRs), hemorrhagic stroke [20]
Лабораторные Laboratory	Снижение уровня тиреотропного гормона [22], повышение уровня мочевой кислоты [23], цитокинов, нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, снижение прогностического нутриционного индекса [24], повышение уровня С-реактивного белка [25] Decreased thyroid-stimulating hormone [22], increased uric acid [23], cytokines, neutrophil-lymphocyte ratio, decreased prognostic nutritional index [24], increased C-reactive protein [25]
Соматические Physical	Артериальная гипер- и гипотензия, сахарный диабет 2-го типа, скелетно-мышечная боль, сердечная аритмия, ожирение [26] Arterial hypertension and hypotension, type 2 diabetes, musculoskeletal pain, cardiac arrhythmia, obesity [26]
Нейровизуализационные Neuroimaging	Инсульты с поражением таламуса, базальных ганглиев, инфратенториальных структур, лейкоареоз Strokes involving the thalamus, basal ganglia, or infratentorial structures; leukoaraiosis
Фармакологические Pharmacological	Статины, антидепрессанты, миорелаксанты, полипрагмазия Statins, antidepressants, muscle relaxants, polypharmacy

Примечание. NIHSS — шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья; mRs — модифицированная шкала Рэнкина.
Note. NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; mRs, modified Rankin scale.

связи между локализацией очага инсульта и развитием ПИА [20]. Вероятно, наличие самого очага ОНМК и, как следствие, частичное разобщение коннектома головного мозга достаточно для достоверного увеличения вероятности развития астенических расстройств. Это положение подтверждается данными С. Winward и соавт, которые показали, что частота астении достоверно выше у пациентов с малым инсультом, чем у больных с транзиторными ишемическими атаками, другими словами, клинически в обеих группах наблюдалась проходящая симптоматика, но у пациентов с ОНМК выявлялся очаг острой ишемии, который, вероятно, и обуславливал более высокую частоту астении в данной группе [21].

Некоторые факторы могут играть двоякую роль в развитии ПИА. Например, ожирение играет протективную роль в отношении астении в остром периоде инсульта, но предрасполагает к её развитию через 6 мес после ОНМК [26].

Систематический обзор исследований, посвящённых связи между ПИА и когнитивными нарушениями, дал неоднозначный результат. Четыре работы выявили достоверную корреляцию между ПИА и нарушением памяти, внимания, скоростью обработки информации и скоростью чтения ($r = -0,36-0,46$), в то время как в 7 работах авторы не обнаружили связи между ними [27]. Роль речевых нарушений в развитии ПИА окончательно не установлена, в связи с тем, что афазия, как правило, является критерием исключения из многих исследований [28].

Низкий уровень физической активности до и после инсульта могут предрасполагать к развитию астении. Результаты систематического обзора F. Duncan и соавт. не смогли продемонстрировать явной связи между выраженностью физического состояния и ПИА [29], однако D. Tai и соавт. в своём метаанализе показали, что физические упражнения оказывают положительное влияние на снижение выраженности патологической усталости после ОНМК [30].

Особенно важен поиск модифицируемых факторов риска по развитию ПИА, к их числу можно отнести хроническую боль, повышенную тревожность, полипрагмазию, некомпенсированную соматическую патологию, низкий уровень физической активности. Коррекция этих факторов может рассматриваться как один из подходов к профилактике и лечению ПИА.

Социально-экономические факторы играют важную роль в развитии как самого ОНМК, так и его осложнений [31]. Низкий уровень социальной поддержки повышает риск развития ПИА [7].

Учитывая высокую частоту астенических расстройств после перенесённой новой коронавирусной инфекции, можно предположить, что после ОНМК, ассоциированного с COVID-19 [32], будет повышен риск развития ПИА. Однако данный вопрос в настоящее время не исследован.

Оценка постинсультной астении

Для оценки ПИА используются различные опросники. Наиболее популярна FSS, состоящая из 9 вопросов, каждый из которых оценивается по шкале от 1 до 7. Она позволяет дифференцировать ПИА от депрессии, однако её чувствительность при оценке патологической усталости в динамике, возможно, недостаточна. Опросник FIS состоит из 40 вопросов, ответы на которые оцениваются от 0 до 4. Недостатком данного психометрического инструмента является относительно большое количество вопросов. Этого недостатка лишён модифицированный вариант названной шкалы — Modified Fatigue Impact Scale, который состоит из 21 вопроса. К числу его недостатков можно отнести то, что он в основном направлен на оценку влияния патологической усталости на повседневную жизнь пациента. Другие опросники включают Шкалу оценки усталости, подшкалу «Витальность» Опросника для оценки качества жизни SF-36. Наиболее простой метод оценки ПИА — использование визуально-аналоговой шкалы усталости. Однако его надёжность значительно ниже, чем вышеперечисленных опросников [7]. При использовании шкал диагноз ПИА устанавливается в том случае, если количество баллов, которое набрал пациент, больше определённого значения. Значения, полученные при оценке по шкалам, также могут использоваться для суждения о тяжести астенического расстройства.

J. Lynch и соавт. предложили клиническое определение патологической усталости у пациентов после ОНМК в стационарных и амбулаторных условиях. Оно также позволяет дифференцировать ПИА с дневной сонливостью [5].

Клиническое определение ПИА для амбулаторных пациентов. За последний месяц, минимум в течение 2 нед, пациент отмечал усталость, нехватку энергии и повышенную потребность в отдыхе каждый день или почти каждый день. Эта усталость нарушает участие в повседневной активности.

Клиническое определение ПИА для стационарных пациентов. С момента развития инсульта пациент отмечал усталость, нехватку энергии и повышенную потребность в отдыхе каждый день или почти каждый день. Эта усталость нарушает участие в повседневной активности (для стационарных пациентов это может включать лечебную физкультуру, необходимость раннего приостановления занятий). Если состояние пациента соответствует данному определению, говорят о наличии у него ПИА.

Сравнительный анализ приведённых выше определений показал, что они больше оценивают влияние ПИА на повседневную жизнь, в то время как многие шкалы больше отражают наличие симптомов ПИА. К недостатку клинического определения можно отнести невозможность оценить тяжесть ПИА, а также её характеристик. Для выявления ПИА допустимо использование как шкал, так и клинического определения, однако в настоящее время продолжается поиск наиболее чувствительных и специфичных инструментов для оценки ПИА.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ПИА проводится с клинически схожими расстройствами: апатией, депрессией и гиперсомнией. Все перечисленные феномены характеризуются снижением двигательной активности, вялостью,

нарушением социального функционирования и оказывают негативное влияние на исход ОНМК [33].

Апатия представляет собой распространённый постинсультный феномен, который характеризуется снижением мотивации, ограничением целенаправленного поведения, включая его эмоциональную составляющую, и ограничение целенаправленной познавательной деятельности. Её частота после ОНМК — 50% и более [34]. Развитие апатии после ОНМК связано с пожилым возрастом пациента, поражением лобно-подкорковой области головного мозга, снижением когнитивных функций. Исследования апатии и астении после ОНМК показали, что эти два феномена не связаны между собой [35, 36].

Астения может наблюдаться в рамках депрессивного расстройства. Однако депрессия, в отличие от астении, — более сложный и многогранный феномен, клиническая картина которого включает 3 компонента: эмоциональные нарушения (дистимия, ангедония, чувство безнадёжности), негативное мышление (идеи самообвинения, самоуничтожения) и поведенческие расстройства (снижение аппетита, заторможенность, астения) [37]. E. Douven и соавт. показали, что эти два феномена связаны между собой как в остром, так и в восстановительном периоде ОНМК. Однако ряд исследований доказали наличие принципиальных различий между двумя феноменами. В частности, только у половины пациентов с ПИА наблюдаются явления депрессии, а назначение антидепрессанта (например, флуоксетина) уменьшает выраженность депрессии, но не астении, более того, некоторые антидепрессанты, в частности трициклические, могут усугублять астению [36].

Гиперсомния (дневная сонливость) может напоминать астению, но представляет собой повышенную вероятность засыпания в определённых ситуациях. В отличие от гиперсомнии, ПИА не уменьшается после сна. Однако примечательно, что оба феномена в той или иной степени связаны с нарушением сна после ОНМК [7].

Некоторые авторы наряду с патологической усталостью выделяют патологическую утомляемость. Последняя представляет собой реакцию на повышенную нагрузку при выполнении определённых действий вследствие неврологического дефицита. Например, у пациента с дисфазией будет наблюдаться выраженное утомление после обычного разговора, а у пациента с парезом ноги — после ходьбы. Однако патологическая утомляемость, как правило, наблюдается в сочетании с патологической усталостью, которая наблюдается вне зависимости от нагрузок. В связи с этим выделение патологической утомляемости как отдельного феномена сомнительно, и обычно она рассматривается лишь как один из механизмов формирования астенического синдрома после ОНМК [38].

Диагностика ПИА обычно не требует использования дополнительных методов обследования, однако в тех случаях, когда у пациентов наблюдаются дополнительные симптомы (отёки, брадикардия, бледность кожных покровов, ломкость ногтей и др.) или необычное течение астении, когда она ухудшается со временем, можно заподозрить соматическую патологию: анемию, гипотиреоз, хронические воспалительные заболевания, сахарный диабет, сонные апноэ и др. [7]. В таких случаях целесообразно провести скрининг на названные расстройства.

Лечение

Лечение ПИА в настоящее время разработано недостаточно [39]. Среди потенциально эффективных средств для лечения ПИА можно выделить препараты психостимулирующего действия. В частности, в рандомизированном контролируемом испытании (РКИ) MIDAS продемонстрирована эффективность модафинила в дозировке 200 мг/сут [40]. В то же время в другом РКИ модафинил не оказал достоверного эффекта на показатель по шкале MFI-20, но снизил выраженность астенических явлений по шкале FSS и подшкале «Витальность» шкалы SF-36. Анализ, проведённый в Австралии, продемонстрировал экономическую эффективность применения модафинила у пациентов с ПИА трудоспособного возраста [41]. Единичные открытые исследования отечественных авторов продемонстрировали эффект в лечении ПИА таких препаратов, как сульбутиамин, фонтурацетам и идебенон [7, 39].

В литературе имеются данные о положительном эффекте витамина D на выраженность астении у пациентов после ОНМК с гиповитаминозом D [42]. Работы китайских авторов выявили положительный эффект методов лечения, популярных в восточной медицине: фитотерапии в виде использования препаратов на основе астрагала перепончатого (*Astragalus membranaceus*) и электроакупунктуры [39].

Транскраниальная электрическая стимуляция — метод неинвазивной нейромодуляции, основанный на воздействии на кору головного мозга слабым электрическим полем. Результаты РКИ, проведенного X.L. Dong и соавт., продемонстрировал, что 4-недельный курс транскраниальной электрической стимуляции достоверно снижает выраженность ПИА по сравнению с группой плацебо. Однако при оценке ПИА через 8 мес различия в двух группах нивелировались [43].

Немедикаментозные методы лечения ПИА включают также обучение пациентов и когнитивно-поведенческую терапию, многокомпонентные программы и снятие стресса путём медитативного сосредоточения [44], а также комплексную реабилитацию [45]. Результаты систематического обзора D. Tai и соавт. показали, что физические упражнения снижают выраженность ПИА [30]. По данным РКИ COGART, наиболее эффективна комбинация когнитивно-поведенческой терапии с дозированными физическими нагрузками [46].

С.Н. Teng и соавт. провели систематический обзор путей адаптации пациентов к ПИА [47]. Важная роль в адаптации к ПИА принадлежит членам семьи, работодателю, коллегам, однако авторам не удалось выяснить, как именно близкие люди помогают в данном процессе. По мнению людей, перенёвших инсульт, проблема ПИА заслуживает отдельного обучения пациентов и их близких основным подходам к её коррекции.

Процесс адаптации включает в себя адаптацию к самой астении, повседневной активности и собственной роли в

обществе с учётом ограничений, связанных с перенесённым ОНМК. Астения оказывает негативное влияние на все сферы деятельности человека, перенёвшего инсульт: физическую, когнитивную, психическую и социальную. В связи с этим задачей мультидисциплинарной команды является разработка всесторонней стратегии максимальной адаптации к ПИА совместно с самим пациентом и ухаживающими за ним.

Влияние на жизнь после инсульта

ПИА оказывает негативное влияние на различные аспекты жизни пациента, перенёвшего инсульт, ухудшает восстановление неврологического дефицита после инсульта [48–51]. В частности, ПИА в остром периоде первого инсульта является предиктором низкой активности повседневной жизни на момент выписки [51] и через 1,5 года [50], вне зависимости от наличия депрессии. На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что лечение ПИА может рассматриваться как метод повышения эффективности реабилитационных мероприятий, однако необходимы клинические испытания, которые подтвердили бы это предположение.

ПИА снижает качество жизни [52, 53], инструментальную активность повседневной жизни [54], повышает риск суицидального поведения [55], снижает вероятность возвращения на работу после ОНМК даже в отсутствие значимого неврологического дефицита [56].

Заключение

До половины пациентов, перенёвших ОНМК, страдают от астенического расстройства. Механизмы развития ПИА находятся на стадии изучения, но, вероятно, связаны с поражением коннектома головного мозга, нейровоспалительными и нейроэндокринными механизмами. Для выявления ПИА в ходе беседы с пациентом уточняют наличие таких симптомов, как нехватка энергии, вялость, быстрая утомляемость, которые не уменьшаются после отдыха или сна; проводят также дифференциальную диагностику ПИА с депрессией, апатией и дневной сонливостью. Среди факторов, предрасполагающих к развитию ПИА, можно выделить женский пол, пожилой возраст, тревожно-депрессивные расстройства, выраженный неврологический дефицит, нарушения сна, сахарный диабет и др. Наиболее эффективными методами лечения ПИА является когнитивно-поведенческая терапия, дозированные физические нагрузки, в более тяжёлых случаях используются препараты психостимулирующего действия.

Будущие исследования должны уточнить механизмы развития ПИА и на основе этих данных разработать высокоэффективные методы её лечения. При планировании реабилитации пациентов после ОНМК необходимо принимать во внимание высокую вероятность развития ПИА у данной категории пациентов.

Список источников | References

1. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю. Астенические расстройства. История и современность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):131–136. Chutko L.S., Surushkina S.Yu. Asthenic disorders. History and modernity. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):131–136. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2020120061131
2. Chaudhuri A., Behan P.O. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004;363(9413):978–988. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15794-2
3. Siciliano M., Trojano L., Santangelo G. et al. Fatigue in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2018;33(11):1712–1723. DOI: 10.1002/mds.27461
4. Oliva Ramirez A., Keenan A., Kalau O. et al. Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. *BMC Neurol.* 2021;21(1):468. DOI: 10.1186/s12883-021-02396-1
5. Lynch J., Mead G., Greig C. et al. Fatigue after stroke: the development and evaluation of a case definition. *J. Psychosom. Res.* 2007;63(5):539–544. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2007.08.004
6. Pollock A., St George B., Fenton M., Firkins L. Top 10 research priorities relating to life after stroke – consensus from stroke survivors, caregivers, and health professionals. *Int. J. Stroke.* 2014;9(3):313–320. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00942.x
7. Aali G., Drummond A., das Nair R., Shokraneh F. Post-stroke fatigue: a scoping review. *F1000Res.* 2020;9:242. DOI: 10.12688/f1000research.22880.2
8. Cumming T.B., Packer M., Kramer S.F., English C. The prevalence of fatigue after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke.* 2016;11(9):968–977. DOI: 10.1177/1747493016669861
9. Alghamdi I., Ariti C., Williams A. et al. Prevalence of fatigue after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Stroke J.* 2021;6(4):319–332. DOI: 10.1177/23969873211047681
10. Pedersen A., Almkvist E., Holmegaard L. et al. Fatigue 7 years post-stroke: predictors and correlated features. *Acta Neurol. Scand.* 2022; 146(3):295–303. DOI: 10.1111/ane.13665
11. Kutlubaev M.A., Duncan F.H., Mead G.E. Biological correlates of post-stroke fatigue: a systematic review. *Acta Neurol. Scand.* 2012;125(4):219–227. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01618.x
12. Kunze A., Zierath D., Drogomiretskiy O., Becker K. Strain differences in fatigue and depression after experimental stroke. *Transl. Stroke Res.* 2014;5(5):604–611. DOI: 10.1007/s12975-014-0350-1
13. Choi Y.H., Laaker C., Hsu M. et al. Molecular mechanisms of neuroimmune crosstalk in the pathogenesis of stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9486. DOI: 10.3390/ijms22179486
14. Wen H., Weymann K.B., Wood L., Wang Q.M. Inflammatory signaling in post-stroke fatigue and depression. *Eur. Neurol.* 2018;80(3–4):138–148. DOI: 10.1159/000494988
15. De Doncker W., Dantzer R., Ormstad H., Kuppaswamy A. Mechanisms of poststroke fatigue. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2018;89(3):287–293. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316007
16. Becker K., Kohlen R., Lee R. et al. Poststroke fatigue: hints to a biological mechanism. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015;24(3):618–621. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.10.008
17. Booi H.A., Gaykema W.D.C., Kuijpers K.A.J. et al. Pituitary dysfunction and association with fatigue in stroke and other acute brain injury. *Endocr. Connect.* 2018;7(6):R223–R237. DOI: 10.1530/EC-18-0147
18. Schaechter J., Kim M., Hightower B. et al. Disruptions in structural and functional connectivity relate to poststroke fatigue. *Brain Connect.* 2023;13(1):15–27. DOI: 10.1089/brain.2022.0021
19. Zhang S., Cheng S., Zhang Z. et al. Related risk factors associated with post-stroke fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2021;42(4):1463–1471. DOI: 10.1007/s10072-020-04633-w
20. Shu J., Ren Y., Liu G., Wei W. Association between stroke characteristics and post-stroke fatigue: a meta-analysis. *Neurol. India.* 2022;70(2):676–681. DOI: 10.4103/0028-3886.344612
21. Winward C., Sackley C., Metha Z., Rothwell P.M. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischaemic attack and minor stroke. *Stroke.* 2009;40(3):757–761. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.527101
22. Wang J., Li F., Xiao L. et al. Depressed TSH level as a predictor of poststroke fatigue in patients with acute ischemic stroke. *Neurology.* 2018;91(21):e1971–e1978. DOI: 10.1212/WNL.00000000000006534
23. Ren W., Wu J., Wu Z. et al. Serum uric acid levels at admission could predict the chronic post-stroke fatigue. *Front. Nutr.* 2022;9:850355. DOI: 10.3389/fnut.2022.850355
24. Huang S., Fan H., Shi Y. et al. Immune biomarkers are associated with post-stroke fatigue at six months in patients with ischemic stroke. *J. Clin. Neurosci.* 2022;101:228–233. DOI: 10.1016/j.jocn.2022.05.020
25. Liu X., Wang B., Wang X. et al. Elevated plasma high-sensitivity C-reactive protein at admission predicts the occurrence of post-stroke fatigue at 6 months after ischaemic stroke. *Eur. J. Neurol.* 2020;27(10):2022–2030. DOI: 10.1111/ene.14430
26. Gu M., Xiao L., Wang J. et al. Obesity and poststroke fatigue: a 2-year longitudinal study. *Neurol. Ther.* 2021;10(2):955–969. DOI: 10.1007/s40120-021-00276-x
27. Lagogianni C., Thomas S., Lincoln N. Examining the relationship between fatigue and cognition after stroke: a systematic review. *Neuropsychol. Rehabil.* 2018;28(1):57–116. DOI: 10.1080/09602011.2015.1127820
28. Riley E.A., Hart E., Preston J.L. et al. Pervasiveness of speech-language disorders and fatigue in stroke: a systematic scoping review. *J. Commun. Disord.* 2021;93:106145. DOI: 10.1016/j.jcomdis.2021.106145
29. Duncan F., Kutlubaev M.A., Dennis M.S. et al. Fatigue after stroke: a systematic review of associations with impaired physical fitness. *Int. J. Stroke.* 2012;7(2):157–162. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00741.x
30. Tai D., Falck R.S., Davis J.C. et al. Can exercise training promote better sleep and reduced fatigue in people with chronic stroke? A systematic review. *J. Sleep Res.* 2022;31(6):e13675. DOI: 10.1111/jsr.13675
31. Рахматуллин А.Р., Кутлубаев М.А., Кутлубаева Р.Ф., Озерова А.И. Социально-экономические факторы и церебральный инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(3 вып. 2):45–51. Rakhmatullin A.R., Kutlubaev M.A., Kutlubaeva R.F., Ozerova A.I. Socioeconomic factors and stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(3. Вып. 2):45–51. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202212203245
32. Кутлубаев М.А. Клинико-патогенетические особенности поражения нервной системы при COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9):130–136. Kutlubaev M.A. Clinical and pathogenetic aspects of nervous system impairments in COVID-19. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9):130–136. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2020120091130
33. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Симптомы патологической усталости, апатии и депрессии у пациентов после церебрального инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2):16–21. Kutlubaev M.A., Akhmadeeva L.R. The symptoms of pathological fatigue, apathy, and depression in patients after stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(2):16–21. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2015-2-16-21
34. Tay J., Morris R.G., Markus H.S. Apathy after stroke: Diagnosis, mechanisms, consequences, and treatment. *Int. J. Stroke.* 2021;16(5):510–518. DOI: 10.1177/1747493021990906
35. Петрова Е.А., Понежевская Е.В., Савина М.А., Кольцова Е.А. Постинсультная апатия. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):33–37. Petrova E.A., Ponevskaya E.V., Savina M.A., Koltsova E.A. Post-stroke apathy. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):33–37. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200274
36. Douven E., Köhler S., Schievink S.H.J. et al. Temporal associations between fatigue, depression, and apathy after stroke: results of the cognition and affect after stroke, a prospective evaluation of risks study. *Cerebrovasc. Dis.* 2017;44(5–6):330–337. DOI: 10.1159/000481577
37. Chun H.Y., Ford A., Kutlubaev M.A. et al. Depression, anxiety, and suicide after stroke: a narrative review of the best available evidence. *Stroke.* 2022;53(4):1402–1410. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035499
38. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Патологическая усталость и утомляемость после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(3–2):43–47. Kutlubaev M.A., Akhmadeeva L.R. Pathological fatigue and fatigability after stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(3–2):43–47. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20161163243-47
39. Wu S., Kutlubaev M.A., Chun H.Y. et al. Interventions for post-stroke fatigue. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015(7):CD007030. DOI: 10.1002/14651858
40. Bivard A., Lillcrap T., Krishnamurthy V. et al. MIDAS (Modafinil in Debilitating Fatigue After Stroke): a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Stroke.* 2017;48(5):1293–1298. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016293
41. Bajorek B., Gao L., Lillcrap T. et al. Exploring the economic benefits of modafinil for post-stroke fatigue in Australia: a cost-effectiveness evaluation. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020;29(11):105213. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105213
42. Wang L., Zhao X.M., Wang F.Y. et al. Effect of vitamin D supplementation on the prognosis of post-stroke fatigue: a retrospective cohort study. *Front. Neurol.* 2021;12:690969. DOI: 10.3389/fneur.2021.690969
43. Dong X.L., Sun X., Sun W.M. et al. A randomized controlled trial to explore the efficacy and safety of transcranial direct current stimulation on patients with post-stroke fatigue. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(41):e27504. DOI: 10.1097/MD.00000000000027504
44. Smetheram T., Amiana M.E., Hébert D. et al. Occupational therapy interventions for poststroke fatigue: a scoping review. *OTJR (Thorofare N. J.)*. 2022;42(3):182–188. DOI: 10.1177/15394492221087968
45. Фирилёва Ж.Е., Родичкин П.В., Бузник Г.В. Физическая реабилитация и фармакотерапия когнитивных функций и астенических расстройств у пациентов, перенесших инсульт. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019;17(1):87–92. Firileva J.E., Rodichkin P.V., Buznik G.V. Physical rehabilitation and pharmacotherapy of cognitive functions and asthenic disorders in stroke patients. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):87–92. DOI: 10.7816/RCF17187-92

46. Zedlitz A.M., Rietveld T.C., Geurts A.C., Fasotti L. Cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2012;43(4):1046–1051. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.632117

47. Teng C.H., Phonyiam R., Davis L.L., Anderson R.A. Adaptation to post-stroke fatigue in stroke survivors and their care partners: a scoping review. *Disabil. Rehabil.* 2023;45(13):2233–2247. DOI: 10.1080/09638288.2022.2084775

48. Mandliya A., Das A., Unnikrishnan J.P. et al. Post-stroke fatigue is an independent predictor of post-stroke disability and burden of care: a path analysis study. *Top Stroke Rehabil.* 2016;23(1):1–7. DOI: 10.1080/10749357.2015.1110273

49. MacIntosh B.J., Edwards J.D., Kang M. et al. Post-stroke fatigue and depressive symptoms are differentially related to mobility and cognitive performance. *Front. Aging Neurosci.* 2017;9:343. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00343

50. Lerdal A., Gay C.L. Acute-phase fatigue predicts limitations with activities of daily living 18 months after first-ever stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017;26(3):523–531. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.130

51. Oyake K., Otaka Y., Matsuura D. et al. Poststroke fatigue at admission is associated with independence levels of activities of daily living at discharge from subacute rehabilitation wards. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2021;102(5):849–855. DOI: 10.1016/j.apmr.2020.10.117

52. Ramirez-Moreno J.M., Muñoz-Vega P., Alberca S.B., Peral-Pacheco D. Health-related quality of life and fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019;28(2):276–284. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.046

53. Almhdawi K.A., Jaber H.B., Khalil H.W. et al. Post-stroke fatigue level is significantly associated with mental health component of health-related quality of life: a cross-sectional study. *Qual. Life Res.* 2021;30(4):1165–1172. DOI: 10.1007/s11136-020-02714-z

54. Blomgren C., Samuelsson H., Blomstrand C. et al. Long-term performance of instrumental activities of daily living in young and middle-aged stroke survivors — impact of cognitive dysfunction, emotional problems and fatigue. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216822. DOI: 10.1371/journal.pone.0216822

55. Tang W.K., Lu J.Y., Mok V. et al. Is fatigue associated with suicidality in stroke? *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2011;92(8):1336–1338. DOI: 10.1016/j.apmr.2011.02.018

56. Rutkowski N.A., Sabri E., Yang C. Post-stroke fatigue: a factor associated with inability to return to work in patients < 60 years — a 1-year follow-up. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255538. DOI: 10.1371/journal.pone.0255538

Информация об авторах

Кутлубаев Мансур Амирович — д.м.н., доцент, зав. каф. неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Ахметова Альбина Ильдаровна — врач-невролог ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9769-869X>

Вклад авторов: *Кутлубаев М.А.* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; *Ахметова А.И.* — сбор и обработка материала, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Mansur A. Kutlubaev — D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head, Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

Albina I. Akhmetova — attending neurologist, Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9769-869X>

Authors' contribution: *Kutlubaev M.A.* — concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text; *Akhmetova A.I.* — collecting and processing material, writing text. All authors read and approved the final version before publication.



Нейроповеденческое тестирование как инструмент оценки когнитивных функций при экспериментальной нейродегенерации у мышей

Ю.А. Панина, О.Л. Лопатина, А.И. Мосягина, Ю.К. Комлева, А.В. Моргун, Я.В. Горина, Е.Д. Хилажева

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

Аннотация

Нейродегенерация — это сложный и многофакторный процесс, являющийся одной из серьёзных проблем фундаментальной науки и клинической медицины ввиду распространённости, множества нозологических форм и вариаций патогенетических механизмов. Трансляционные исследования способствуют изучению нейродегенеративных заболеваний, а немаловажной частью данного процесса является моделирование патологий. Поведенческое тестирование животных с различными моделями нейродегенеративных заболеваний позволяет оценить степень достоверности моделирования, а также рассмотреть эффективность потенциальной лекарственной терапии и других типов коррекции. В данном обзоре представлена подборка батарей тестов, применяемых для оценки поведения, когнитивных функций, эмоционального статуса у животных с экспериментальной нейродегенерацией.

Ключевые слова: нейродегенерация; память; кондиционирование страха; условно-рефлекторное замирание; нейрогенез

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных — докторов наук, проект МД-2368.2022.3.

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

Адрес для корреспонденции: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: yulia.panina@list.ru. Панина Ю.А.

Для цитирования: Панина Ю.А., Лопатина О.Л., Мосягина А.И., Комлева Ю.К., Моргун А.В., Горина Я.В., Хилажева Е.Д. Нейроповеденческое тестирование как инструмент оценки когнитивных функций при экспериментальной нейродегенерации у мышей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023;17(4):72–81.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.9>

Поступила 15.07.2022 / Принята в печать 28.02.2023 / Опубликовано 25.12.2023

Neurobehavioral Testing as Cognitive Function Evaluation tool in Experimentally Induced Neurodegeneration in Mice

Yulia A. Panina, Olga L. Lopatina, Angelina I. Mosyagina, Yulia K. Komleva, Andrey V. Morgun, Yana V. Gorina, Elena D. Khilazheva

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Neurodegeneration is a complex and multifactorial process presenting one of the major issues of fundamental science and clinical medicine due to its high prevalence, multiple nosological entities, and variations in pathogenesis. Translational research contributes to the study of neurodegenerative diseases, with modeling of such pathologies being an important part of this research. Behavioral testing in various animal models of neurodegenerative diseases allows to assess the model validity and reliability, as well as to investigate the potential efficacy of pharmacotherapy and other management approaches. In this overview we present test batteries that evaluate behavior, cognitive performance, and emotional states in animals with experimentally induced neurodegeneration.

Keywords: neurodegeneration; memory; fear conditioning; conditioned freezing; neurogenesis

Source of funding. The study was supported by the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists — doctors of science, project MD-2368.2022.3.

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

For correspondence: 660022, Krasnoyarsk, P. Zheleznyak str. 1. Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: yulia.panina@list.ru. Panina Yu.A.

For citation: Panina Yu.A., Lopatina O.L., Mosyagina A.I., Komleva Yu.K., Morgun A.V., Gorina Ya.V., Khilazheva E.D. Neurobehavioral testing as cognitive function evaluation tool in experimentally induced neurodegeneration in mice. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2023;17(4):72–81. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.9>

Received 15.07.2022 / Accepted 28.02.2023 / Published 25.12.2023

Введение

Изучение патогенеза различных неврологических и нейродегенеративных заболеваний, а также процессов старения уже долгие годы остаётся одной из самых важных задач современной нейробиологии. Актуальность изучения этих процессов обусловлена потребностью улучшения качества и продолжительности жизни пациентов, ввиду чего моделирование нейродегенерации и разработка терапии представляет собой один из самых больших вызовов современному человечеству.

Нейродегенеративные заболевания включают ряд нозологий, обусловленных нейродегенерацией — как хронической (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Хантингтона, деменция с тельцами Леви), так и острой (инфаркт головного мозга, травмы центральной нервной системы) [1, 2]. Ключевыми звеньями патогенеза заболеваний этой группы являются дегенеративные изменения нейронов, снижение церебрального кровообращения и нарушение функций гематоэнцефалического барьера, что приводит к прогрессирующему поведенческому и когнитивному дефициту. Актуальными становятся поиски подходов к восстановлению, коррекции и профилактике когнитивной дисфункции, ввиду чего персонализированные подходы в терапии требуют глубоких трансляционных исследований *in vivo*. Система трансляционных исследований позволяет не только выявить субстраты и механизмы, лежащие в основе патогенеза заболеваний и их проявлений, но и переносить полученные данные из доклинических исследований в практическую медицину.

При выборе способа моделирования той или иной патологии важно учитывать её валидность, доступность и воспроизведение патогномичных заболеванию неврологических симптомов и поведенческих расстройств [3]. Нейроповеденческое фенотипирование экспериментальных животных позволяет оценивать влияние различных лекарственных препаратов, способов и подходов в терапии, риски проводимой терапии, обеспечивая возможность трансляционного подхода в нейробиологии [4].

Экспериментальные модели нейродегенеративных заболеваний на мышах

Чаще всего для экспериментального моделирования используются грызуны, наиболее часто — мыши ввиду их сходства с людьми в ряде аспектов, в том числе генетических [4–7]. Согласно данным В. Ellenbroek и соавт., в сфере исследований в области нейронаук количество работ, выполняемых на мышах как экспериментальных объектах, увеличилось с 20% в 1970-х гг. до почти 50% в последние годы [8].

Крысы и мыши являются представителями семейства Мышиных и имеют ряд сходств по многим аспектам, в то же время обладая различиями, что важно и порой принципиально для исследований в области нейробиологии. Несмотря на высокое сходство анатомической структуры головного мозга мышей и крыс, есть существенная разница в их функциональном строении, что впоследствии может повлиять на поведение животных и результаты исследований [8]. У крыс головной и спинной мозг имеют больший размер, что удобнее для проведения операций и прицель-

ного воздействия на определённую структуру мозга [8, 9], однако при этом мыши больше подходят для оптогенетических исследований [10, 11], т.к. меньший размер головного мозга способствует более лёгкому проникновению света к более глубоким структурам.

Более 95% генома мышей идентичны геному человека [12, 13], что позволяет в исследованиях с их участием изучать различные генетические заболевания человека, в том числе связанные с нейродегенерацией.

Жизненный цикл мышей является более коротким и ускоренным в сравнении с человеком, и по грубому соотношению 1 человеческий год приблизительно равен 9 мышинным дням при сопоставлении всей продолжительности жизни [6]. В научных целях используются референсные точки соответствия возрастов мыши и человека, а также соответствующие возрастные диапазоны [14–16].

Нейродегенеративное поражение на грызунах можно моделировать разными способами. Наиболее часто используется прицельное инъекционное введение разрушающего агента в центральную нервную систему, реже — использование генетически модифицированных животных. Например, интрагиппокампальное введение бета-амилоида является классической инъекционной моделью болезни Альцгеймера [17–19]; для болезни Хантингтона применяются хинолиновую кислоту, а для моделирования болезни Паркинсона можно использовать введение 6-гидроксидофамин [20, 21], 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) системно или активного метаболита МФТП — 1-метил-4-фенилпиридина интранигрально, ротенона [22] и лактацистина [23].

Генетические аспекты нейродегенерации можно изучать на нокаутных и трансгенных линиях мышей, при этом трансгенные животные имеют ряд преимуществ ввиду наиболее полного отражения патогенеза и прогрессирования изменений в организме при ряде генетически обусловленных заболеваний. Например, для исследования болезни Альцгеймера используются трансгенные мыши *hTau40/ΔK280*, *hTau40/ΔK280/PP* (прионные свойства тау-белка) [24, 25], трансгенные мыши по генам *ApoE4* [26, 27], *PSEN-1* и *PSEN-2* [28, 29], *APP-PS1* мыши [30], мыши линии *APP23* [31, 32] и другие [33, 34]. Для изучения болезни Паркинсона были выведены мыши с нокаутом гена синуклеинов (α , β , γ) [35], а для болезни Хантингтона — мыши линий *BACHD*, *R6/2*, *R6/1*, *YAC 128* [36–38].

Таким образом, исследования нейродегенеративных заболеваний на мышах становятся более точными и воспроизводимыми, имея в своей основе ряд преимуществ в сравнении с исследованиями на других грызунах.

Современные методы оценки фенотипа и когнитивных функций у мышей с моделями нейродегенеративных заболеваний

При работе с моделями нейродегенерации на мышах особое внимание уделяется оценке поведения и когнитивных функций. Реализация процессов дегенерации нервной ткани транслируется в окружающий мир через изменения поведения и памяти, что позволяет фиксировать нейродегенеративные изменения неинвазивными методами.

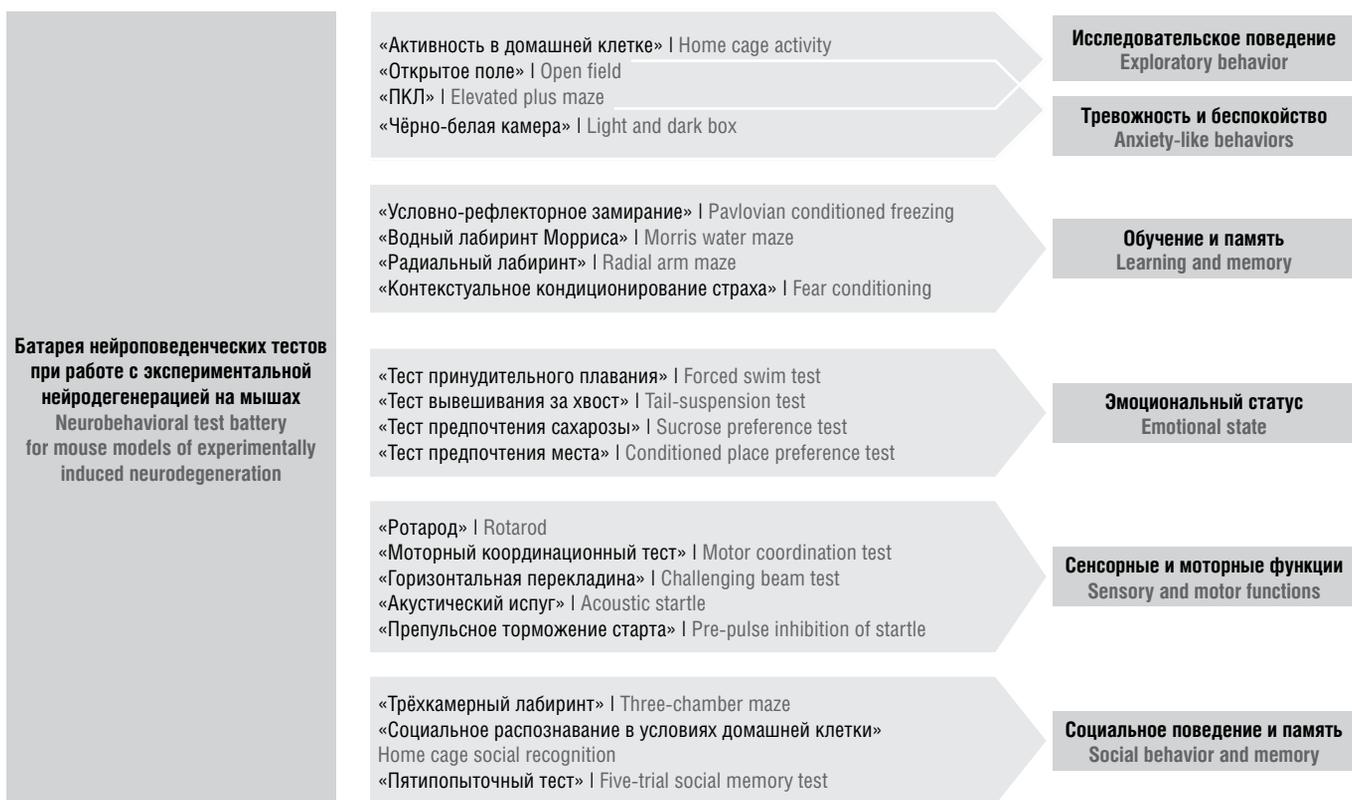


Рис. 1. Схема нейроповеденческого тестирования при работе с экспериментальными моделями нейродегенерации на мышах.

Fig. 1. A diagram of neurobehavioral testing in experimental mouse models of neurodegeneration.

Нейроповеденческие тесты можно разделить на несколько больших групп в зависимости от оцениваемого аспекта поведения (рис. 1):

- 1) общая оценка тревожности или экспериментальные психиатрические тесты;
- 2) тесты на обучение и память;
- 3) оценка эмоционального статуса;
- 4) сенсорные и моторные тесты;
- 5) тесты на исследовательское поведение;
- 6) тесты на социальное поведение.

Далее остановимся подробнее на актуальных тестах при работе с экспериментальными моделями нейродегенеративных заболеваний на мышах.

Общая оценка тревожности

При экспериментальном моделировании нейродегенерации важно знать, отвечает ли данная модель фенотипически клиническому проявлению того или иного заболевания. Актуальна классическая триада первичной оценки поведения с применением тестов «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Чёрно-белая камера», которая может являться отправной точкой для дальнейшей работы. Все три теста позволяют оценить уровень тревожности животного, эмоциональное поведение, двигательную и исследовательскую активность [39]. Они просты в исполнении, не требуют дорогостоящего оборудования, при этом дополняя друг друга. Получение схожих результатов в этих тестах позволяет делать заключение об уровне тревожности и беспокойства у животного. В то же время

исключение одного из тестов либо выбор только одного из них может привести к искажённой трактовке базового уровня поведенческих реакций.

Память

Одно из наиболее тяжёлых клинических проявлений нейродегенерации — снижение когнитивных функций и, в частности, потеря памяти [43, 44]. Учитывая ключевую роль памяти в процессах познания, важно понять нейронные механизмы кодирования, хранения, консолидации и воспроизведения информации. Актуальной стратегией для достижения данной цели является разбор интересующей структуры мозга на отдельные нейроны и их объединение по типам, отличающимся друг от друга экспрессией генов, морфологией, физиологией и связями с другими нейронами. При выполнении когнитивных задач, в том числе память-ассоциированных, наиболее характерно включение в процесс целой нейронной цепи, распределённой по всему головному мозгу. При этом важно выявить, какой именно тип нейронов локализован в той или иной области головного мозга и как осуществляется передача сигналов в ниже лежащие области [45, 46].

В настоящее время выявлены различные формы памяти, включая семантическую, эпизодическую, декларативную, пространственную, эмоциональную, память о навыках и привычках [47]. Основным всё же является разделение памяти на декларативную, или явную, и недеklarативную, или скрытую, при этом указанные виды памяти легче различить у человека, нежели у животных [47, 48]. Обе формы

памяти являются независимыми, но при этом взаимодействуют друг с другом, что обеспечивает слаженный контроль познавательных процессов и поведения.

Декларативная память работает с воспоминаниями из жизни (эпизодическая память) и фактами (семантическая память) [49, 50]. Однако накопленная информация о нашей жизни не ограничивается набором фактов и эпизодов, существует также процедуральная недеklarативная память, хранящая информацию о навыках, привычках, поведении, благодаря чему у нас и складывается полная картина воспоминаний [51].

В течение последних десятилетий было проведено бесчисленное количество исследований для определения участков и систем головного мозга, отвечающих за различные виды памяти. Некоторые исследования были успешными в понимании её механизмов, но не привели к выделению конкретных энграмм — субпопуляций нейронов, несущих следы конкретных воспоминаний. Для их выделения потребовалось применение комбинации новых технологий: изучения генов немедленного ответа, трансгенетики, оптогенетики, фармакогенетики, *in vivo* и *in vitro* физиологии отдельной клетки и нейроповеденческого тестирования [43, 52]. Есть особенные успехи в изучении памяти классического кондиционирования, за которую отвечает гиппокамп и/или миндалевидное тело [48].

Изучение процедуральной недеklarативной памяти

Процедуральная память, включающая приобретение навыка двигательного ответа на сенсорный раздражитель [45], имеет ряд особенностей. Приобретение процедуральных воспоминаний происходит с участием двух механизмов обучения: неассоциативного и ассоциативного. Неассоциативное обучение описывает изменения в поведенческом

ответе, происходящие со временем под влиянием одного определённого стимула из-за привыкания (снижения активности реакции при многократном воздействии) или сенситизации (повышение активности реакции в ответ на стимул). Ассоциативное же обучение изменяет поведение путём формирования связей между явлениями [53]. Выделяют два типа ассоциативного обучения: классическое и инструментальное кондиционирование [54].

Классическое кондиционирование было открыто и описано российским учёным И.П. Павловым в конце XIX в. Классическое кондиционирование включает ассоциирование стимула А (этот стимул вызывает измеримый ответ А) со стимулом Б (в норме не вызывающим ответа А). Стимул А — «безусловный стимул», для получения ответа на такой стимул не требуется кондиционирование. Стимул Б — «условный стимул», т.к. для получения ответа на такой стимул требуется кондиционирование. Приобретённый ответ на кондиционированный стимул — условный, или кондиционированный, ответ [53, 54]. Согласно современным представлениям, такое обучение в большей степени зависит от функционирования миндалевидного тела [45].

Инструментальное кондиционирование было открыто и изучено в начале XX в. При данном механизме обучения происходит ассоциирование поведения, двигательного акта со значимым стимулом, например, пищевым подкреплением. Поскольку мотивация играет важную роль при инструментальном кондиционировании (сытое животное не будет заинтересовано в выполнении какого-либо действия ради получения пищи), физиология такого кондиционирования намного сложнее, чем в классическом варианте [54].

В настоящее время одним из наиболее интересных и показательных исследований является тест «Условно-рефлекторное замирание» (рис. 2). В его основе лежит класси-

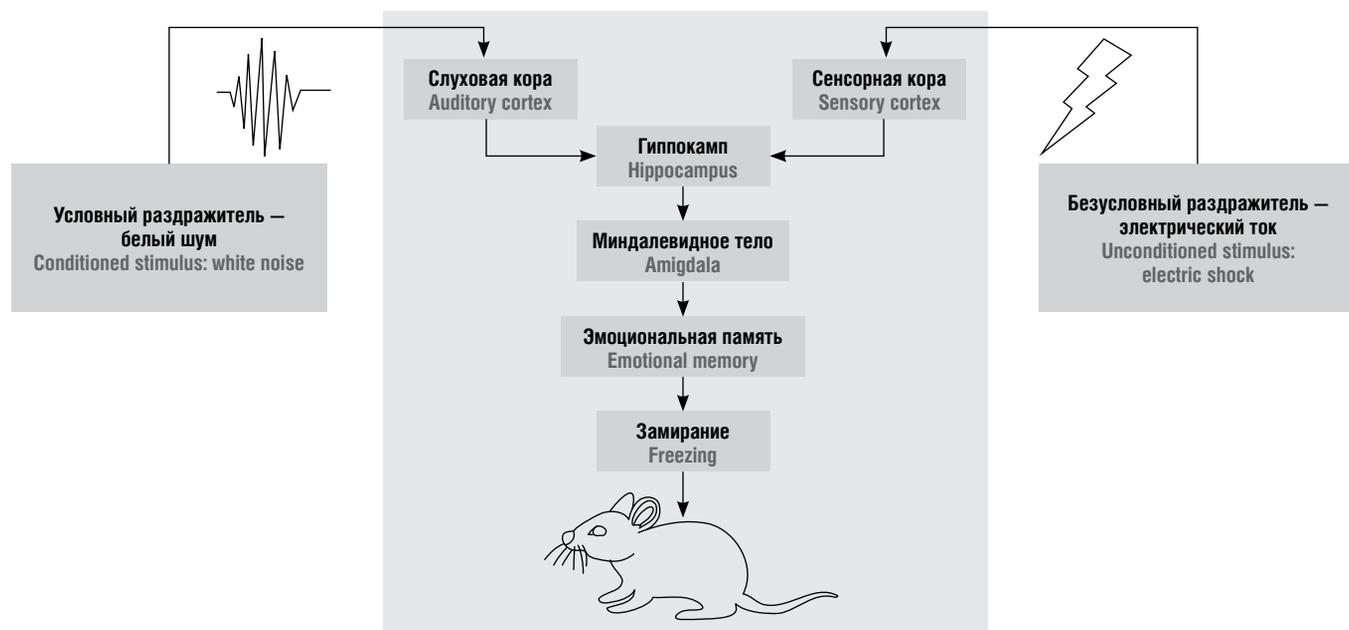


Рис. 2. Тест «Условно-рефлекторного замирания» — взаимодействие слуховой, сенсорной коры, гиппокампа и ядер миндалевидного тела при формировании эмоциональной памяти.

Fig. 2. The fear conditioning test to reveal the interaction between the auditory cortex, the hippocampus, and the amygdala nuclei in formation of the emotional memory.

ческое кондиционирование с использованием повторного воздействия на экспериментальное животное изначально нейтрального условного сигнала — звука — и безусловно-го, вызывающего отвращение, — лёгкого электрического разряда [49]. В норме при повторных тестированиях животное начинает проявлять чувство страха (замирание) при воздействии звукового сигнала [44]. Данная модель может использоваться для изучения энграммы, включающей в себя аудиторную кору, несущую воспоминание о звуковой информации; гиппокамп, где содержится информация о контексте электрических разрядов; миндалевидное тело, хранящее ассоциацию звукового сигнала, электрического разряда и контекста [48, 50].

В литературе также можно встретить ещё один вариант подобного тестирования — контекстуальное кондиционирование страха [44, 45, 50]. Данный вариант будет рассмотрен ниже.

Изучение декларативной памяти

Декларативная память рассматривается как совокупность семантической и эпизодической памяти. Обучение и консолидация в этой системе зависят от гиппокампа и других структур медиальной височной доли [47, 52, 55]. В рамках изучения функции гиппокампа в отношении памяти чаще всего используется оценка пространственной и контекстуальной памяти [45]. Регистрация активации определённых нейронов гиппокампа (так называемых «нейронов места»), когда экспериментальное животное находится в определённом окружении, позволила физиологии *in vivo* внести значительный вклад в понимание механизмов формирования и консолидации пространственной памяти [45, 56].

Самым популярным тестом для оценки пространственной памяти является «Водный лабиринт Морриса». Тест был разработан R.G. Morris и чаще используется для изучения памяти у крыс, т.к. для мышей в естественной среде плавание не характерно, поэтому они плохо приспособлены для водных тестов [8]. В классической версии теста животное помещают в круглый бассейн с непрозрачной водой, и оно плавает в поисках платформы, которая находится непосредственно под поверхностью воды всегда в одном и том же месте. Поскольку поверхность воды не даёт грызуну подсказок о расположении платформы, и каждый раз животное погружается в воду из разных точек, оно вынуждено использовать пространственное ориентирование [50].

Впервые помещённая в лабиринт мышь будет плавать, пока не найдёт скрытую платформу и не заберётся на неё. В норме мыши быстро запоминают локализацию платформы и при последующих тестах тратят на её поиск меньше времени. Более того, как только мышь поняла, что для спасения в данном лабиринте нужно искать платформу, в последующих тестах с другим расположением платформы животное намного быстрее справляется с заданием [8]. При этом мыши с повреждением гиппокампа хуже выполняют данное задание, т.к. либо не могут понять, что им требуется сделать, либо не запоминают расположение платформы [45].

Другими тестами для оценки дефицита пространственной функции гиппокампа являются «Радиальный лабиринт» [57] и «Контекстуальное кондиционирование страха» [50]. Классический вариант радиального лабиринта состоит из 8 рукавов, расходящихся из центральной камеры. Выбира-

ются рукава, отвечающие за справочную память, которые остаются пустыми; и отвечающие за рабочую память, где находится пищевое подкрепление в начале тестирования. Правильный ответ животного — вход в рукав с пищей, ошибка — повторный вход в уже пустой рукав. При каждом тестировании животное может зайти в рукава с пищей в разной последовательности, ему нужно запоминать положение еды при каждом тестировании, поэтому тест отражает его рабочую и долгосрочную память [51]. Главным недостатком теста является его трудоёмкость: описанные протоколы длительны.

В рамках изучения значения гиппокампа в формировании памяти можно встретить термин «когнитивная карта» — это внутреннее представление о расположении объектов в окружающем пространстве, фиксирующее присутствие элементов, их расположение и взаимодействие друг с другом во временных рамках определённого события [45, 50].

Помимо изучения пространственной памяти о расположении объектов в тестах исследуется способность к ассоциативному обучению. Ассоциативное обучение — это адаптивный процесс, который позволяет организму учиться предвидеть события. Одним из способов выяснения механизмов ассоциативного обучения является тест «Контекстуальное кондиционирование страха». Зависимая мера, используемая в контекстуальном и сигнальном формировании условного рефлекса страха, представляет собой реакцию замирания, которая происходит после сочетания безусловного стимула (удара электрического тока) с условным стимулом. Замирание является защитной реакцией и проявляется как отсутствие движения (кроме дыхания) в течение 0,75 с и дольше [44, 47]. В этом тесте реализуется одна из наиболее часто используемых поведенческих задач, зависящих от гиппокампа, для изучения эпизодического обучения и памяти у грызунов, что коррелирует со скоростью нейрогенеза гиппокампа у взрослых.

Нейрогенез — процесс образования новых нейронов. В ходе исследований было выяснено, что нейрогенез в гиппокампе в зрелом и даже престарелом возрасте происходит у многих млекопитающих [44]. Согласно современным представлениям, у взрослых этот процесс локализован в субвентрикулярной зоне и в зубчатой извилине гиппокампа [58, 59]. Установлено, что гиппокамп и происходящий в нём нейрогенез необходимы для процесса формирования долговременной кортикальной памяти через приобретённые воспоминания [58]. Процесс их воспроизведения имеет высокую зависимость от гиппокампа, снижающуюся со временем, что связывают с постепенным увеличением зависимости от экстрагиппокампальных областей, например, неокортекса. Предполагается, что данный процесс необходим для освобождения гиппокампа от старых и неиспользуемых знаний после фиксации воспоминаний в коре, таким образом, давая место для изучения нового [60]. Также трансфер воспоминаний от гиппокампа к коре позволяет сохранить их, потому что постоянная интеграция новых нейронов в уже существующие нейронные цепи нарушила бы структуру ранее существующей информации [44]. Однако точный механизм, благодаря которому воспоминания полностью переходят на кору и становятся независимыми от гиппокампа, пока не известен [44, 58].

При подавлении нейрогенеза в гиппокампе физическими или генетическими способами происходит увеличение пе-

риода гиппокамп-зависимой ассоциативной памяти страха [44, 58]. И, наоборот, усиление взрослого нейрогенеза в гиппокампе путём физических упражнений приводит к уменьшению продолжительности периода гиппокамп-зависимой памяти без потери информации. Эти наблюдения послужили основой для понимания механизмов функционирования системы комплементарного гиппокампально-кортикального обучения [44].

Таким образом, изучение различных видов памяти помогает в оценке когнитивного статуса, процессов нейрогенеза и обучения.

Оценка эмоционального статуса

Нейродегенеративные заболевания часто сопровождаются нарушением эмоционального поведения, когда возможны как неадекватные проявления эмоций (например, при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера) [61], так и появление депрессивно-подобного поведения (физиологическое старение и др.). Не стоит исключать и побочные действия различных антидегенеративных лекарственных препаратов на эмоциональную сферу, что вносит коррективы в жизнь пациентов.

Для оценки эмоционального статуса и депрессивно-подобного поведения у мышей широко используются «Тест принудительного плавания», «Тест подвешивания за хвост», «Тест предпочтения сахарозы», «Тест предпочтения места» [62]. Первые два теста являются наиболее значимыми при доклинических испытаниях антидепрессантов [63], третий позволяет судить о наличии/отсутствии интереса к вознаграждению.

«Тест принудительного плавания» (тест Порсолта) был введён в 1977 г. для исследования новых антидепрессантов [64]. Метод основан на наблюдении, что мышь, вынужденная плавать без возможности бегства, полностью прекращает движение после начального периода интенсивной активности (плавание, лазание) и выполняет только движения, необходимые для удержания головы над водой. Это состояние неподвижности было описано как состояние «отчаяния», когда животное понимает, что побег невозможен [64, 65]. Антидепрессанты [66] уменьшают время этой неподвижности, что используется в качестве основного маркера их антидепрессивного действия. Другим индикатором является латентное время неподвижности, которое используется для отличия антидепрессивного эффекта от стимулирующего [67]. Введение антидепрессантов перед тестом, как правило, вызывает продление реакции на оценку возможности побега. Разные группы антидепрессантов могут оказывать влияние на поведение грызунов в тесте различным образом.

«Тест подвешивания за хвост» вызывает поведение, аналогичное тесту Порсолта. Мышь подвешивают за хвост, а её тело свисает в воздухе [68–70]. Тест основан на предположении, что животное будет пытаться избежать стрессовой ситуации. Через некоторое время животное перестает бороться, и наступает неподвижность. При этом наличие более длительных фаз неподвижности является признаком депрессивного поведения [62]. Преимущество теста заключается в устранении риска переохлаждения грызуна из-за воды, возможности оценки силы и энергии его движения [71].

Чувствительность к вознаграждению может быть оценена с помощью простого «Теста предпочтения сахарозы», в котором животные имеют доступ к воде без добавок и с различными концентрациями сахарозы, а затем анализируется уровень предпочтения. Этот тест часто используется для оценки уровня депрессии [62]. Снижение интереса к вознаграждению (воде с сахарозой) расценивается как проявление депрессивного поведения.

«Тест предпочтения места» необходим для оценки поведения грызунов при вознаграждении [72]. Как правило, тест включает в себя три этапа. В ходе первого происходит адаптация грызунов к экспериментальному аппарату для того, чтобы удостовериться в отсутствии их изначального предпочтения к конкретному месту. Количество времени, необходимое для каждой тренировки, может варьировать в зависимости от тестируемого стимула (препарата). Второй шаг — формирование условного рефлекса на помещение животного в один из отделов установки с разными рисунками стен и пола с параллельным введением аддиктивного препарата, либо пищевым подкреплением. Третий этап включает оценку воспроизведения условного рефлекса — при повторном помещении в аппарат грызун старается проводить больше времени в той стороне, где он получал вознаграждение. При этом предпочтение стороны, сопряжённой с лекарственными средствами, может быть погашено повторным воздействием камеры в отсутствие вознаграждения.

Таким образом, оценка эмоционального статуса важна при работе с животными моделями нейродегенеративных заболеваний как при фенотипировании животных, так и в случае разработки и тестирования новых лекарственных средств.

Сенсорные и моторные тесты

Моторные тесты необходимо использовать в ходе исследования, когда нейродегенерация сопровождается нарушениями в двигательной активности и походке [73, 74]. Например, такие тесты необходимы при изучении болезни Паркинсона [75], проявляющейся значительными двигательными расстройствами [76]. К моторным относятся следующие классические тесты:

- 1) тест «Ротарод» (тест «вращающегося стержня»), позволяющий оценить действие лекарственных средств на моторную координацию или сопротивляемость усталости у животного;
- 2) «Моторный координационный тест» — тест отпечатков шагов или оценка походки [77, 78];
- 3) тест «Горизонтальная перекладина», который представляет собой узкий «пешеходный мост», по которому мышь должна пройти для проверки нейросенсорного равновесия и координации, при этом перекладины могут быть разными в диаметре для изменения сложности задания [79].

Возможно также использование теста «Открытое поле», где проводится подсчёт количества пересечённых линий испытуемым [39]. Тесты «Моторный координационный тест» и «Горизонтальная перекладина» легки в исполнении и не требуют специальных конструкций.

Интерес представляют и сенсорные тесты, т.к. связанная с возрастом потеря слуха возникает у трети людей старше 60 лет и у 80% людей старше 85 лет [80]. Потеря слуха существенно влияет на качество жизни пожилых людей

и способствует снижению активности, социальной изоляции, одиночеству и усилению депрессии. Возрастная потеря слуха также коррелирует с когнитивной дисфункцией у пожилых людей, включая нарушения в долговременной памяти [81]. Многие исследования выявили положительную корреляцию между нарушением слуха и деменцией [82], особенно при болезни Альцгеймера [83]. В некоторых исследованиях отмечено, что нарушение слуха может служить ранним маркером снижения когнитивных функций [82]. К сенсорным относятся тесты «Акустический испуг» и «Препульсное торможение старта», которые являются довольно информативными, но в то же время требуют специального оборудования, программного обеспечения и процедуры тренировки животного.

Тест «Акустический испуг» измеряет реактивность мышей на громкие, непредсказуемые акустические раздражители. При работе с данным тестом есть возможность оценить исходный испуг при каждой интенсивности стимула, а также адаптацию к повторным стимулам с течением времени [84].

Тест «Препульсное торможение старта» является тестом оценки сенсомоторного стробирования. В этом тесте животное сначала подвергается воздействию стимула низкой интенсивности или предимпульса (56–81 дБ), за которым следует тестовый стимул в 120 дБ. Присутствие препульса должно уменьшить реакцию испуга на последующий тестовый стимул, причём более выраженное торможение наблюдается при применении более интенсивных импульсов [85, 86].

Благодаря сенсорным и моторным тестам можно оценить внешние проявления нейродегенеративных изменений и отследить их прогрессирование с течением заболевания, либо замедление и степень коррекции при возможной терапии.

Тесты на исследовательское поведение

Тесты «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» могут быть использованы и для изучения исследовательского поведения [87, 88]. В тесте «Открытое поле» в данном случае важна только первая стадия, когда мышь помещают в исследовательскую камеру и оценивают её возможности нахождения в центре поля, на периферии, количество стоек, эпизодов неподвижности или замирания и т.д. Если же есть необходимость усложнить тест и добавить другие стадии (неодушевлённый предмет в центре поля, одушевлённый предмет в центре поля), то тогда первая исследовательская стадия является адаптационной для последующих [86].

К способам изучения исследовательского поведения можно отнести видеорегистрацию активности в домашней клетке при наблюдении в течение 12–24–48 ч и последующим анализом изображения с помощью специального программного обеспечения [78, 89, 90]. При этом не требуется проведения тренировочных сессий.

Тесты оценки социального поведения

Прогрессирование нарушений в сфере социального поведения (отчуждённость, агрессия) зачастую является важным симптомом при нейродегенеративных заболеваниях. При исследовании социального поведения речь идёт об оценке уровня социализации, включая социальное распознавание [91], память и социальное взаимодействие. Мыши —

социальные животные и демонстрируют сложное социальное поведение по различным моделям, типу и количеству взаимодействий [92].

Тест «Открытое поле расширенное» включает в себя от 2 до 3 стадий, где первая стадия — это пустой короб, на второй стадии в центре поля находится неодушевлённый предмет, на третьей — в центре поля одушевлённый предмет (особо того же или противоположного пола) [78]. Оценивают интерес к неодушевлённому и социальному объектам, свидетельствующий об уровне социализации у животного.

Широко используется в настоящее время «Трёхкамерный лабиринт», где можно оценить степень социализации и социальные предпочтения [85]. Суть теста состоит в том, что первоначально грызуна помещают в аппарат, разделённый на три части, сообщающиеся между собой. Обычно тест включает в себя три сессии, в течение которых регистрируют поведение (движение, время замирания, предпочитаемый отсек в тесте). В течение первой сессии животное адаптируется, во время второй помещается ранее незнакомое имобилизованное животное в один из отсеков, в течение третьей сессии добавляется новый социальный стимул. Существуют различные модификации данного теста [78, 94].

«Социальное распознавание в условиях домашней клетки» является актуальным тестом на оценку социальных взаимодействий [95, 96] и не требует больших затрат и дополнительного оборудования.

«Пятипопыточный тест» используется для оценки социальной памяти [97] и позволяет оценить процессы узнавания. При частых контактах животные привыкают друг к другу, при этом отмечается снижение времени взаимодействия для распознавания, нежели при интересе к абсолютно новой особи. В качестве таковых применяют грызунов того же возраста, пола и веса, что и испытуемые, при этом обязательно отсутствие предшествующих контактов с подопытным. Для тестирования одного грызуна используются два социальных стимула: во время исследования проводятся 4 краткосрочных контакта с одним из них, а во время пятой попытки помещается другой. В норме время взаимодействия с первым животным постепенно снижается, и затем время контакта значимо возрастает при взаимодействии с ранее незнакомым грызуном.

Родительское поведение и родительская забота являются составляющими социального поведения [98], но при работе с моделями нейродегенерации чаще всего являются неактуальными и неустребованными, поэтому наибольшее значение имеют вышеуказанные тесты для оценки социальной памяти и распознавания.

Заключение

Целью данного обзора было осветить современные тесты для поведенческого анализа мышей с экспериментальной нейродегенерацией и помочь с выбором батареи тестов для полного отражения нейроповеденческого фенотипа животного. Внимательный подход к выбору экспериментальной модели и необходимых тестов для конкретного исследования может позволить применить полученные данные не только для развития фундаментальной науки, но и для клинической практики.

Список источников | References

- Roy D.S., Arons A., Mitchell T.I. et al. Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;531(7595):508–512. DOI: 10.1038/nature17172
- Urbach Y.K., Bode F.J., Nguyen H.P. et al. Neurobehavioral tests in rat models of degenerative brain diseases. *Methods Mol. Biol.* 2010;597:333–356. DOI: 10.1007/978-1-60327-389-3_24
- van der Staay F.J., Arndt S.S., Nordquist R.E. Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders. *Behav. Brain Funct.* 2009;5:11. DOI: 10.1186/1744-9081-5-11
- Doyle A., McGarry M.P., Lee N.A., Lee J.J. The construction of transgenic and gene knockout/knockin mouse models of human disease. *Transgenic Res.* 2012;21(2):327–344. DOI: 10.1007/s11248-011-9537-3
- Vandamme T.F. Rodent models for human diseases. *Eur. J. Pharmacol.* 2015;759:84–89. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.03.046
- Dutta S., Sengupta P. Men and mice: relating their ages. *Life Sci.* 2016;152:244–248. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.10.025
- Groisberg R., Maitra A., Subbiah V. Of mice and men: lost in translation. *Ann. Oncol.* 2019;30(4):499–500. DOI: 10.1093/annonc/mdz041
- Ellenbroek B., Youn J. Rodent models in neuroscience research: is it a rat race? *DDM Dis. Model Mech.* 2016;9(10):1079–1087. DOI: 10.1242/dmm.026120
- Brown R.E. Behavioural phenotyping of transgenic mice. *Can. J. Exp. Psychol.* 2007;61(4):328–344. DOI: 10.1037/cjexp2007033
- Adam Y., Kim J.J., Lou S. et al. Voltage imaging and optogenetics reveal behaviour-dependent changes in hippocampal dynamics. *Nature*. 2019; 569(7756):413–417. DOI: 10.1038/s41586-019-1166-7
- Yamada T., Yang Y., Valnegri P. et al. Sensory experience remodels genome architecture in neural circuit to drive motor learning. *Nature*. 2019;569(7758):708–713. DOI: 10.1038/s41586-019-1190-7
- Boguski M.S. The mouse that roared. *Nature*. 2002;420(6915):515–516. DOI: 10.1038/420515a
- Ukai H., Sumiyama K., Ueda H.R. Next-generation human genetics for organism-level systems biology. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2019;58:137–145. DOI: 10.1016/j.copbio.2019.03.003
- Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018;63(1):5–27. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al. The relationship between the age of the based laboratory animals (mice, rats, hamsters and dogs) and the age of human: actuality for the age-related radiosensitivity problem and the analysis of published data. *Med. Radiol. Radiat. Safety*. 2018;63(1):5–27. (In Russ.) DOI: 10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014
- Miller R.A., Harrison D.E., Astle C.M. et al. Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2011;66(2):191–201. DOI: 10.1093/gerona/gql178
- Yuan R., Peters L.L., Paigen B. Mice as a mammalian model for research on the genetics of aging. *ILAR J.* 2011;52(1):4–15. DOI: 10.1093/ilar.52.1.4
- Seifert B., Eckenstaler R., Ronnicke R. et al. Amyloid-beta induced changes in vesicular transport of BDNF in hippocampal neurons. *Neural Plast.* 2016;2016:4145708. DOI: 10.1155/2016/4145708
- Spangenberg E.E., Lee R.J., Najafi A.R. et al. Eliminating microglia in Alzheimer's mice prevents neuronal loss without modulating amyloid- β pathology. *Brain*. 2016;139(4):1265–1281. DOI: 10.1093/brain/aww016
- Woodling N.S., Colas D., Wang Q. et al. Cyclooxygenase inhibition targets neurons to prevent early behavioural decline in Alzheimer's disease model mice. *Brain*. 2016;139(7):2063–2081. DOI: 10.1093/brain/aww117
- Gasparotto J., Ribeiro C.T., Bortolin R.C. et al. Targeted inhibition of RAGE in substantia nigra of rats blocks 6-OHDA-induced dopaminergic denervation. *Sci. Rep.* 2017;7(1):8795. DOI: 10.1038/s41598-017-09257-3
- Lu X., Kim-Han J.S., Harmon S. et al. The Parkinsonian mimetic, 6-OHDA, impairs axonal transport in dopaminergic axons. *Mol. Neurodegener.* 2014;9(1):17. DOI: 10.1186/1750-1326-9-17
- Innos J., Hickey M.A. Using rotenone to model Parkinson's disease in mice: a review of the role of pharmacokinetics. 2021;4(5):1223–1239. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.0c00522
- Bentea E., De Pauw L., Verbruggen L. et al. Aged xCT-deficient mice are less susceptible for lactacystin-, but not 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-, induced degeneration of the nigrostriatal pathway. *Front. Cell Neurosci.* 2021;15: 796635. DOI: 10.3389/fncel.2021.796635
- Goedert M. Filamentous nerve cell inclusions in neurodegenerative diseases: Tauopathies and α -synucleinopathies. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 1999;354(1386):1101–1118. DOI: 10.1098/rstb.1999.0466
- Pir G.J., Choudhary B., Kaniyappan S. et al. Suppressing tau aggregation and toxicity by an anti-aggregant tau fragment. *Mol. Neurobiol.* 2019;56(5):3751–3767. DOI: 10.1007/s12035-018-1326-z
- Engstrom A.K., Snyder J.M., Maeda N., Xia Z. Gene-environment interaction between lead and Apolipoprotein E4 causes cognitive behavior deficits in mice. *Mol. Neurodegener.* 2017;12(1):14. DOI: 10.1186/s13024-017-0155-2
- Leung L., Andrews-Zwilling Y., Yoon S.Y. et al. Apolipoprotein E4 causes age- and sex-dependent impairments of hilar GABAergic interneurons and learning and memory deficits in mice. *PLoS One*. 2012;7(12):e53569. DOI: 10.1371/journal.pone.0053569
- Cai Y., An S.S.A., Kim S. Mutations in presenilin 2 and its implications in Alzheimer's disease and other dementia-associated disorders. *Clin. Interv. Aging*. 2015;10:1163–1172. DOI: 10.2147/CIA.S85808
- Xia D., Watanabe H., Wu B. et al. Presenilin-1 knockin mice reveal loss-of-function mechanism for familial Alzheimer's disease. *Neuron*. 2015;85(5):967–981. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.02.010
- Unger M.S., Scherthaler P., Marschallinger J. et al. Microglia prevent peripheral immune cell invasion and promote an anti-inflammatory environment in the brain of APP-PS1 transgenic mice. *J. Neuroinflammation*. 2018;15(1):274. DOI: 10.1186/s12974-018-1304-4
- Balakrishnan K., Rijal Upadhaya A., Steinmetz J. et al. Impact of amyloid β aggregate maturation on antibody treatment in APP23 mice. *Acta Neuropathol. Commun.* 2015;3:41. DOI: 10.1186/s40478-015-0217-z
- De Retana S.F., Marazuela P., Solé M. et al. Peripherally administered of human recombinant ApoJ/clustering modulates brain beta-amyloid levels in APP23 mice. *Alzheimer's Res. Ther.* 2019;11(1):42. DOI: 10.1186/s13195-019-0498-8
- Bouter Y., Kacprowski T., Weissmann R. et al. Deciphering the molecular profile of plaques, memory decline and neuron loss in two mouse models for Alzheimer's disease by deep sequencing. *Front. Aging Neurosci.* 2014;6:75. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00075
- Colby-Milley J., Cavanagh C., Jegu S. et al. Sleep-wake cycle dysfunction in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease: from early to advanced pathological stages. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130177. DOI: 10.1371/journal.pone.0130177
- Kalia L.V., Kalia S.K., McLean P.J. et al. α -Synuclein oligomers and clinical implications for Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2013;73(2):155–169. DOI: 10.1002/ana.23746
- Ferrante R.J. Mouse models of Huntington's disease and methodological considerations for therapeutic trials. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009;1792(6):506–520. DOI: 10.1016/j.bbdis.2009.04.001
- Pouladi M.A., Morton A.J., Hayden M.R. Choosing an animal model for the study of Huntington's disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013;14(10):708–721. DOI: 10.1038/nrn3570
- Saxena M. Animal models for Huntington's and Parkinson's diseases. *Mater. Methods*. 2013;3:205. DOI: 10.13070/mm.en.3.205
- Худякова Н.А., Баженова Т.В. Поведенческая активность линейных и нелинейных мышей разных цветовых вариаций в тесте «Открытое поле». *Вестник Удмуртского университета. Серия «Биология. Науки о Земле»*. 2012;2:89–93. Khudyakova N.A., Bazhenova T.B. Behavioral activity of linear and nonlinear mice of different color variations in the test "open field". *Vestnik Udmurtskogo universiteta. Seriya «Biologiya. Nauki o Zemle»*. 2012;2:89–92. (In Russ.)
- Albanese S., Greco A., Auletta L., Mancini M. Mouse models of neurodegenerative disease: preclinical imaging and neurovascular component. *Brain Imaging Behav.* 2018;12(4):1160–1196. DOI: 10.1007/s11682-017-9770-3
- Blesa J., Przedborski S. Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Front. Neuroanat.* 2014;8:155. DOI: 10.3389/fnana.2014.00155
- Blesa J., TrigoDamas I., Quiroga-Varela A., Lopez-Gonzalez del Rey N. Animal models of Parkinson's Disease. In: Dorszewska J., Kozubski W. (eds.) *Challenges in Parkinson's disease*. London; 2016.
- Perusini J.N., Cajigas S.A., Cohensedgh O. et al. Optogenetic stimulation of dentate gyrus engrams restores memory in Alzheimer's disease mice. *Hippocampus*. 2017;27(10):1110–1122. DOI: 10.1002/hipo.22756
- Kitamura T., Saitoh Y., Takashima N. et al. Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell*. 2009;139(4):814–827. DOI: 10.1016/j.cell.2009.10.020
- Lisman J., Buzsáki G., Eichenbaum H. et al. Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nat. Neurosci.* 2017;20(11):1434–1447. DOI: 10.1038/nn.4661
- Cembrowski M.S., Phillips M.G., DiLisio S.F. et al. Dissociable Structural and Functional Hippocampal Outputs via Distinct Subiculum Cell Classes. *Cell*. 2018;173(5):280–292.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.031
- Wang S.H., Morris R.G.M. Hippocampal-neocortical interactions in memory formation, consolidation, and reconsolidation. *Annu. Rev. Psychol.* 2010;61:49–79. DOI: 10.1146/annurev.psych.093008.100523
- Tonegawa S., Liu X., Ramirez S., Redondo R. Memory engram cells have come of age. *Neuron*. 2015;87(5):918–931. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.08.002
- Squire L.R. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol. Learn Mem.* 2004;82(3):171–177. DOI: 10.1016/j.nlm.2004.06.005
- Knierim J.J. The hippocampus. *Curr. Biol.* 2015;25(23):R1116–R1121. DOI: 10.1016/j.cub.2015.10.049
- Guitar N.A., Roberts W.A. The interaction between working and reference spatial memories in rats on a radial maze. *Behav. Processes*. 2015;112:100–107. DOI: 10.1016/j.beproc.2014.10.007

52. Roy D.S., Kitamura T., Okuyama T. et al. Distinct neural circuits for the formation and retrieval of episodic memories. *Cell*. 2017;170(5):1000–1012.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.013
53. Çevik M.Ö. Habituation, sensitization, and Pavlovian conditioning. *Front. Integr. Neurosci.* 2014;8:13. DOI: 10.3389/fnint.2014.00013
54. Cartoni E., Balleine B., Baldassarre G. Appetitive Pavlovian-instrumental transfer: a review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016;71:829–848. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.09.020
55. Ullman M.T., Pullman M.Y. A compensatory role for declarative memory in neurodevelopmental disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015;51:205–222. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.01.008
56. Tonegawa S., McHugh T.J. The ins and outs of hippocampal circuits. *Neuron*. 2008;57(2):175–177. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.01.005
57. Горина Я.В., Иптышев А.М., Лопатина О.Л. и др. Анализ пространственной памяти у ЖИР3-нокаутных животных. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(6):50–56. Gorina Y.V., Iptyshev A.M., Lopatina O.L. et al. The analysis of spatial memory in NLRP3-knockout animals. *Sib. Med. Rev.* 2017;(6):50–56. (In Russ.) DOI: 10.20333/2500136-2017-6-50-56
58. Denny C.A., Kheirbek M.A., Alba E.L. et al. Hippocampal memory traces are differentially modulated by experience, time, and adult neurogenesis. *Neuron*. 2014; 83(1):189–201. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.05.018
59. Poppenk J., Evensmoen H.R., Moscovitch M., Nadel L. Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends Cogn. Sci.* 2013;17(5):230–240. DOI: 10.1016/j.tics.2013.03.005
60. Salmina A.B., Komleva Y.K., Lopatina O.L., Birbrair A. Pericytes in Alzheimer's disease: novel clues to cerebral amyloid angiopathy pathogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019;1147:147–166. DOI: 10.1007/978-3-030-16908-4_7
61. da Silva R.C.R., de Carvalho R.L.S., Dourado M.C.N. Deficits in emotion processing in Alzheimer's disease: a systematic review. *Dement. Neuropsychol.* 2021;15(3):314–330. DOI: 10.1590/1980-57642021dn15-030003
62. Teegarden S. Behavioral phenotyping in rats and mice. *Mater. Methods*. 2012;2:122. DOI: 10.13070/mm.en.2.122
63. Kasai S., Yoshihara T., Lopatina O. et al. Selegiline ameliorates depression-like behavior in mice lacking the CD157/BST1 gene, a risk factor for Parkinson's disease. *Front. Behav. Neurosci.* 2017;11:75. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00075
64. Porsolt R.D., Le Pichon M., Jalfre M. Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*. 1977;266(5604):730–732. DOI: 10.1038/266730a0
65. Cryan J.F., Mombereau C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol. Psychiatry*. 2004;9(4):326–357. DOI: 10.1038/sj.mp.4001457
66. Slattery D.A., Cryan J.F. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nat. Protoc.* 2017;7(6):1009–1014. DOI: 10.1038/nprot.2012.044
67. Castagné V., Porsolt R.D., Moser P. Early behavioral screening for antidepressants and anxiolytics. *Drug Dev Res.* 2006;67:729–742. DOI: 10.1002/ddr.20145
68. Cryan J.F., Holmes A. Model organisms: the ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005;4(9):775–790. DOI: 10.1038/nrd1825
69. Cryan J.F., Mombereau C., Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005;29(4–5):571–625. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.009
70. Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1985;85(3):367–70. DOI: 10.1007/BF00428203
71. Ripoll N., David D.J.P., Daillly E. et al. Antidepressant-like effects in various mice strains in the tail suspension test. *Behav. Brain Res.* 2003;143(2):193–200. DOI: 10.1016/s0166-4328(03)00034-2
72. Schechter M.D., Calcagnetti D.J. Trends in place preference conditioning with a cross-indexed bibliography; 1957–1991. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1993;17(1):21–41. DOI: 10.1016/s0149-7634(05)80228-3
73. Deacon R.M.J. Measuring motor coordination in mice. *J. Vis. Exp.* 2013;(75):e2609. DOI: 10.3791/2609
74. Meredith G.E., Kang U.J. Behavioral models of Parkinson's disease in rodents: a new look at an old problem. *Mov. Disord.* 2006;21(10):1595–1606. DOI: 10.1002/mds.21010
75. Glajch K.E., Fleming S.M., Surmeier D.J., Osten P. Sensorimotor assessment of the unilateral 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease. *Behav. Brain Res.* 2012;230(2):309–316. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.12.007
76. Roy S. Synuclein and dopamine: the Bonnie and Clyde of Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.* 2017;20(11):1514–1515. DOI: 10.1038/nm.4660
77. Carter R.J., Lione L.A., Humby T. et al. Characterization of progressive motor deficits in mice transgenic for the human Huntington's disease mutation. *J. Neurosci.* 1999;19(8):3248–3257. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-08-03248.1999
78. Lopatina O., Yoshihara T., Nishimura T. et al. Anxiety- and depression-like behavior in mice lacking the CD157/BST1 gene, a risk factor for Parkinson's disease. *Front. Behav. Neurosci.* 2014;8:133. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00133
79. Fleming S.M., Ekhtor O.R., Ghisays V. Assessment of sensorimotor function in mouse models of Parkinson's disease. *J. Vis. Exp.* 2013;(76):50303. DOI: 10.3791/50303
80. Pacala J.T., Yueh B. Hearing deficits in the older patient: "I didn't notice anything." *JAMA*. 2012;307(11):1185–1194. DOI: 10.1001/jama.2012.305
81. Rönnerberg J., Danielsson H., Rudner M. et al. Hearing loss is negatively related to episodic and semantic long-term memory but not to short-term memory. *J. Speech, Lang Hear Res.* 2011;54(2):705–726. DOI: 10.1044/1092-4388(2010)09-0088
82. Fritze T., Teipel S., Övári A. et al. Hearing impairment affects dementia incidence. An analysis based on longitudinal health claims data in Germany. *PLoS One*. 2016;11(7):e0156876. DOI: 10.1371/journal.pone.0156876
83. Hung S.C., Liao K.F., Muo C.H. et al. Hearing loss is associated with risk of Alzheimer's disease: A case-control study in older people. *J. Epidemiol.* 2015;25(8):517–521. DOI: 10.2188/jea.JE20140147
84. O'Leary T.P., Shin S., Fertan E. et al. Reduced acoustic startle response and peripheral hearing loss in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Genes, Brain Behav.* 2017;16(5):554–563. DOI: 10.1111/gbb.12370
85. Ison J.R., Hoffman H.S. Reflex modification in the domain of startle: II. The anomalous history of a robust and ubiquitous phenomenon. *Psychol. Bull.* 1983;94(1):3–17
86. Swerdlow N.R., Braff D.L., Geyer M.A. Animal models of deficient sensorimotor gating: what we know, what we think we know, and what we hope to know soon. *Behav. Pharmacol.* 2000;11(3-4):185–204. DOI: 10.1097/00008877-200006000-00002
87. File S.E. Factors controlling measures of anxiety and responses to novelty in the mouse. *Behav. Brain Res.* 2001;125(1–2):151–157. DOI: 10.1016/s0166-4328(01)00292-3
88. Prut L., Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur. J. Pharmacol.* 2003;463(1–3):3–33. DOI: 10.1016/s0014-2999(03)01272-x
89. Bains R.S., Cater H.L., Sillito R.R. et al. Analysis of individual mouse activity in group housed animals of different inbred strains using a novel automated home cage analysis system. *Front. Behav. Neurosci.* 2016;10:106. DOI: 10.3389/fnbeh.2016.00106
90. Bains R.S., Wells S., Sillito R.R. et al. Assessing mouse behaviour throughout the light/dark cycle using automated in-cage analysis tools. *J. Neurosci. Methods*. 2018;300:37–47. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2017.04.014
91. Salmina A.B., Lopatina O.L., Kuvacheva N.V., Higashida H. Integrative neurochemistry and neurobiology of social recognition and behavior analyzed with respect to CD38-dependent brain oxytocin secretion. *Curr. Top. Med. Chem.* 2015;13(23):2965–2977. DOI: 10.2174/15680266113136660211
92. Blanco-Gandía M.C., Mateos-García A., García-Pardo M.P. et al. Effect of drugs of abuse on social behaviour: a review of animal models. *Behav. Pharmacol.* 2015;26(6):541–570. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000162
93. Kaidanovich-Beilin O., Lipina T., Vukobradovic I. et al. Assessment of social interaction behaviors. *J. Vis. Exp.* 2011;(48):2473. DOI: 10.3791/2473
94. Ichinose W., Cherepanov S.M., Shabalova A.A. et al. Development of a highly potent analogue and a long-acting analogue of oxytocin for the treatment of social impairment-like behaviors. *J. Med. Chem.* 2019;62(7):3297–3310. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01691
95. Jacobs S., Huang F., Tsien J., Wei W. Social recognition memory test in rodents. *Bio. Protocol*. 2016;6(9):1–12. DOI: 10.21769/BioProtoc.1804
96. Kercmar J., Büdefeld T., Grgurevic N. et al. Adolescent social isolation changes social recognition in adult mice. *Behav. Brain Res.* 2011;216(2):647–651. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.09.007
97. Jin D., Liu H.X., Hirai H. et al. CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. *Nature*. 2007;446(7131):41–45. DOI: 10.1038/nature05526
98. Liu H.X., Lopatina O.L., Higashida C. et al. Displays of paternal mouse pup retrieval following communicative interaction with maternal mates. *Nat. Commun.* 2013;4:1346. DOI: 10.1038/ncomms2336

Информация об авторах

Панина Юлия Анатольевна — к.м.н., доцент каф. биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, н.с. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8675-3489>

Лопатина Ольга Леонидовна — д.б.н., доцент, профессор каф. биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель лаборатории социальных нейронаук ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7884-2721>

Мосягина Ангелина Ивановна — м.н.с. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7344-7925>

Комлева Юлия Константиновна — д.м.н., доцент, профессор каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5742-8356>

Моргун Андрей Васильевич — д.м.н., зав. каф. поликлинической педиатрии и пропаганды детских болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9644-5500>

Горина Яна Валерьевна — д.б.н., доцент, доцент каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, с.н.с. лаборатории социальных нейронаук ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3341-1557>

Хилажева Елена Дмитриевна — старший преподаватель каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, н.с. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9718-1260>

Вклад авторов: *Панина Ю.А.* — сбор и анализ литературных данных, доработка и редактирование рукописи; *Лопатина О.Л.* — курирование данных, визуализация данных, концепция рисунков; *Мосягина А.И., Моргун А.В.* — сбор и анализ литературных данных; *Комлева Ю.К.* — создание концепции исследования, курирование и анализ данных; *Горина Я.В.* — сбор и анализ литературных данных, концепция рисунков; *Хилажева Е.Д.* — сбор и анализ литературных данных, доработка рукописи.

Information about the authors

Yulia A. Panina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of biological chemistry with courses in medical, pharmaceutical and toxicological chemistry; researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8675-3489>

Olga L. Lopatina — D. Sci. (Biol.), Associate Professor; Professor, Department of biological chemistry with courses in medical, pharmaceutical and toxicological chemistry Head of Social neuroscience laboratory, Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7884-2721>

Angelina I. Mosyagina — junior researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7344-7925>

Yulia K. Komleva — D. Sci. (Med.), Associate Professor; Professor, Department of biological chemistry with courses in medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5742-8356>

Andrey V. Morgun — D. Sci. (Med.), Head, Department of outpatient pediatrics and propaedeutics of childhood diseases with a PE-course, Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia <https://orcid.org/0000-0002-9644-5500>

Yana V. Gorina — D. Sci. (Biol.), Associate Professor; Associate Professor, Department of biological chemistry with courses in medical, pharmaceutical and toxicological chemistry; senior researcher, Social neuroscience laboratory Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3341-1557>

Elena D. Hilazheva — senior lecturer, Department of biological chemistry with courses in medical, pharmaceutical and toxicological chemistry; researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9718-1260>

Author contribution: *Panina Yu.A.* — collection and analysis of literature data, revision and editing of the manuscript; *Lopatina O.L.* — data curation, data visualization, design of figures; *Mosyagina A.I., Morgun A.V.* — collection and literature analysis; *Komleva Yu.K.* — creation of the research concept, curation and data analysis; *Gorina Ya.V.* — collection and literature analysis, design of figures; *Hilazheva E.D.* — collection and literature analysis, revision of the manuscript.



Интерфейс мозг—компьютер, основанный на спектроскопии в ближней инфракрасной области, в двигательной реабилитации после инсульта: описание серии случаев

Р.Х. Люкманов¹, М.Р. Исаев², О.А. Мокиенко^{1,2}, П.Д. Бобров², Е.С. Иконникова¹, А.Н. Черкасова¹, Н.А. Супонева¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Неинвазивные нейрокомпьютерные интерфейсы позволяют проводить тренировки представления движения с предъявлением обратной связи в двигательной реабилитации пациентов неврологического профиля. В настоящий момент практически не изучено применение интерфейса мозг—компьютер (ИМК) на основе регистрации спектроскопии в ближней инфракрасной области (БИКС) в двигательной реабилитации.

Цель исследования — оценить возможность применения БИКС-ИМК для проведения тренировок представления движения руки в комплексной реабилитации пациентов после инсульта.

Материалы и методы. В данное пилотное исследование включали клинически стабильных пациентов с постинсультным парезом руки лёгкой или средней степени выраженности. Пациенты получали 10 тренировок представления движения под контролем БИКС-ИМК, каждая длительностью по 9 мин, в дополнение к стандартной реабилитационной программе. В качестве показателя качества управления БИКС-ИМК оценивали достигнутый процент времени правильного распознавания классификатором ментального состояния пациента. Функцию руки определяли по шкалам ARAT и Фугл-Мейера.

Результаты. В исследование были включены и завершили его 5 пациентов с давностью инсульта от 1 дня до 12 мес. Все пациенты достигли качества управления БИКС-ИМК выше случайного (41–68%). Клинически значимое улучшение двигательной функции руки достигнуто у 3 пациентов по тесту ARAT, у одного из них — также по шкале Фугл-Мейера. В процессе тренировок все пациенты отмечали сонливость.

Заключение. Пациенты после инсульта способны управлять исследованной системой БИКС-ИМК. Для увеличения эффективности тренировок рекомендовано изменить сценарий предъявления обратной связи, увеличить продолжительность тренировок, включить в аппаратный комплекс функциональную электромиостимуляцию.

Ключевые слова: инсульт; реабилитация; представление движения; интерфейс мозг—компьютер; спектроскопия в ближней инфракрасной области; нейробиоуправление

Этическое утверждение. Исследование выполнено неинвазивным методом в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (заключение № 5-4/22 от 01.06.2022). Все пациенты подписали информированное согласие.

Источник финансирования. Работа Люкманова Р.Х., Иконниковой Е.С., Черкасовой А.Н., Супоновой Н.А. выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации ФГБНУ «Научный центр неврологии» на 2021–2023 годы (тема № 210). Работа Боброва П.Д., Исаева М.Р., Мокиенко О.А. выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации ФГБНУ «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН» на 2021–2023 гг.

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: lesya.md@yandex.ru. Мокиенко О.А.

Для цитирования: Люкманов Р.Х., Исаев М.Р., Мокиенко О.А., Бобров П.Д., Иконникова Е.С., Черкасова А.Н., Супонева Н.А. Интерфейс мозг—компьютер, основанный на спектроскопии в ближней инфракрасной области, в двигательной реабилитации после инсульта: описание серии случаев. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(4):82–88.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.10>

Поступила 03.03.2023 / Принята в печать 20.03.2023 / Опубликовано 25.12.2023

Brain–Computer Interface Using Functional Near-Infrared Spectroscopy for Post-Stroke Motor Rehabilitation: Case Series

Roman Kh. Lyukmanov¹, Mikhail R. Isaev², Olesya A. Mokievko^{1,2}, Pavel D. Bobrov², Ekaterina S. Ikonnikova¹, Anastasiia N. Cherkasova¹, Natalya A. Suponeva¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Non-invasive brain–computer interfaces (BCIs) enable feedback motor imagery [MI] training in neurological patients to support their motor rehabilitation. Nowadays, the use of BCIs based on functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for motor rehabilitation is yet to be investigated.

Objective: To evaluate the potential fNIRS BCI use in hand MI training for comprehensive post-stroke rehabilitation.

Materials and methods. This pilot study included clinically stable patients with mild-to-moderate post-stroke hand paresis. In addition to the standard rehabilitation, the patients underwent 10 nine-minute MI fNIRS BCI training sessions. To evaluate the quality of fNIRS BCI control, we assessed the percentage of time during which the classifier accurately detected patient's mental state. We scored the hand function using the Action Research Arm Test (ARAT) and the Fugl-Meyer Assessment (FMA).

Results. The study included 5 patients at 1 day to 12 months of stroke. All the participants completed the study. All study participants achieved BCI control rates higher than random (41–68%). While three patients demonstrated the clinically significant improvements in their ARAT scores, one of them also showed an improvement in the FMA score. All the participants reported experiencing drowsiness during training.

Conclusions. Post-stroke patients can operate the fNIRS BCI system under investigation. We suggest adjusting the feedback system, extending the duration of training, and incorporating functional electromyostimulation to enhance training effectiveness.

Keywords: stroke; rehabilitation; motor imagery; brain–computer interface; near-infrared spectroscopy; neuro-bio-control

Ethics approval. The study was conducted non-invasively in accordance with the ethics of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Research Center of Neurology (Protocol No. 5-4/22, 1 June 2022). All the participants signed informed consent.

Source of funding. The study was conducted by R.Kh. Lyukmanov, E.S. Ikonnikova, A.N. Cherkasova, and N.A. Suponeva on state assignment by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Research Center of Neurology for 2021–2023 (research project No. 210). The study was conducted by P.D. Bobrov, M.R. Isaev, and O.A. Mokievko on state assignment by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS for 2021–2023.

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: lesya.md@yandex.ru. Mokievko O.A.

For citation: Lyukmanov R.Kh., Isaev M.R., Mokievko O.A., Bobrov P.D., Ikonnikova E.S., Cherkasova A.N., Suponeva N.A. Brain–computer interface using functional near-infrared spectroscopy for post-stroke motor rehabilitation: case series. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(4):82–88. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.10>

Received 03.03.2023 / Accepted 20.03.2023 / Published 25.12.2023

Введение

Нейрокомпьютерные интерфейсы (интерфейсы мозг–компьютер, ИМК) — группа технологий, преобразующих сигналы активности мозга в команды внешнему устройству. Неинвазивные ИМК позволяют проводить тренировки представления движения с предъявлением обратной связи в двигательной реабилитации пациентов неврологического профиля. На сегодняшний день доказательная база применения ИМК, основанных на регистрации сенсорно-моторного ритма ЭЭГ (ЭЭГ-ИМК), в постинсультной реабилитации насчитывает несколько систематических обзоров [1–4]. Нами также было проведено рандомизированное контролируемое исследование эффективности применения ЭЭГ-ИМК с визуальной и экзоскелет-опосредованной кинестетической обратной связью у пациентов,

перенёсших инсульт [5, 6]. Курс тренировок представления движения под контролем данной технологии способствовал улучшению шарового и шипкового захватов кисти. Однако применение нейрокомпьютерного интерфейса, основанного на регистрации ЭЭГ, сопровождается рядом трудностей: необходимостью нанесения на волосистую поверхность головы геля для ЭЭГ-электродов, возникновением артефактов сигнала при движении пациента и сокращениях мышц во время тренировки, низким пространственным разрешением детекции источника сигнала.

ИМК на основе регистрации спектроскопии в ближней инфракрасной области (БИКС-ИМК) — разновидность неинвазивных нейроинтерфейсов, также позволяющих поддерживать тренировки представления движения с предъявлением обратной связи. Источниками активности

мозга в данном случае могут являться сразу несколько параметров: изменение концентрации окси-, дезокси- или общего гемоглобина на глубине до 4 см от поверхности головы. Для применения данной технологии нет необходимости использовать электродный гель, а движения пациента во время тренировок не приводят к серьёзным искажениям сигнала. На настоящий момент БИКС-ИМК остаётся практически неизученным в отношении применения в постинсультной реабилитации. В недавнем обзоре [7], посвящённом методам биологической обратной связи, основанным на оптической визуализации, упомянуто только одно исследование БИКС-ИМК в постинсультной реабилитации [8]. Протокол процедуры, описанный в этой работе, предполагал не классификацию сигнала, а предъявление его амплитуды в виде цвета и высоты отображаемых на экране столбиков.

Перед разработкой протокола для рандомизированного контролируемого исследования эффективности БИКС-ИМК в качестве первичной апробации необходимо поисковое исследование данной технологии с оценкой достижимого уровня онлайн-распознавания сигнала.

Цель настоящего исследования — оценить возможность применения нейрокомпьютерного интерфейса на основе БИКС для проведения тренировок представления движения руки с индивидуально подобранной парадигмой в комплексной реабилитации пациентов после инсульта.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Данное пилотное исследование представляет собой описание серии клинических случаев реабилитации после инсульта с включением в стандартную лечебную программу курса ментальных тренировок под контролем БИКС-ИМК.

Исследование проведено на базе Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии» в июне—октябре 2022 г. В исследовании принимали участие пациенты, проходящие плановую реабилитацию после инсульта на госпитальном этапе. Участие каждого пациента длилось в сумме 12 дней по схеме: 5 тренировочных дней, 2 выходных дня, 5 тренировочных дней. Тренинги с технологией БИКС-ИМК дополняли стандартную программу медицинской реабилитации. Перед первым тренингом и после последнего тренинга БИКС-ИМК проводилась оценка двигательной функции руки с помощью международных валидированных шкал.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (заключение № 5-4/22 от 01.06.2022). Участие пациентов в данном исследовании было полностью добровольным, все пациенты подписали информированное согласие. Протокол исследования был заранее зарегистрирован в локальной базе протоколов научных проектов Института нейрореабилитации и восстановительных технологий (ID № 210).

Критерии участия

Критерии включения в исследование: первичный или вторичный инсульт с очагом супратенториальной локализа-

ции (с подтверждением по компьютерной или магнитно-резонансной томографии), наличие в клинической картине пареза дистальной части верхней конечности лёгкой или умеренной степени выраженности, давность инсульта от 1 дня до 12 мес включительно, клинически стабильное состояние без угрозы для жизни, добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие в клинической картине тяжёлых нарушений речи, зрения или когнитивных функций, контрактуры тканей кисти.

Базовый курс реабилитации

Всем пациентам в течение 2 нед проведён курс реабилитации, состоящий из индивидуальных занятий лечебной гимнастикой с инструктором-методистом, нервно-мышечной электростимуляции мышц нижних конечностей, лечебного массажа, роботизированной механотерапии с биологической обратной связью для восстановления мелкой моторики в кисти, механотерапии посредством тренажёра-велозргометра. Все указанные процедуры проводились ежедневно, кроме выходных, каждая — по 10 сеансов.

Тренинг с БИКС-ИМК

Тренировки представления движения с предъявлением обратной связи посредством БИКС-ИМК проводились в дополнение к базовому курсу реабилитации ежедневно, кроме выходных. Каждый пациент прошёл 10 сеансов тренинга.

В исследовании был использован неинвазивный нейрокомпьютерный интерфейс, основанный на распознавании BOLD-сигнала коры головного мозга при представлении движения рук, выраженного в изменении относительных концентраций окисленного и неокисленного гемоглобина, оценённых посредством спектроскопии в ближней инфракрасной области. Для спектроскопии в ближней инфракрасной области применяли аппарат «NIRScout» («NIRxMedicalTechnologies»), содержащий 16 источников излучения и 8 детекторов. Протокол эксперимента, методика фильтрации и классификации сигналов активности головного мозга, а также программное обеспечение были описаны нами ранее [9]. Визуальная обратная связь предъявлялась пациенту на 22-дюймовом компьютерном мониторе. Общая схема технологии представлена на рис. 1.

Каждому пациенту — участнику эксперимента врач-исследователь индивидуально подбирал тип движения, которое необходимо было представлять во время тренингов с нейроинтерфейсом. При этом выбиралось движение из теста ARAT, выполнение которого было наиболее затруднительно для конкретного пациента, и за которое, соответственно, присваивался наименьший балл по данному тесту. Перед проведением каждого тренинга исследователь просил пациента выполнить целевое движение несколько раз, пока он не подтвердит готовность ментально воспроизвести данное движение (прайминг). Если движение предполагало удержание какого-либо предмета из теста ARAT, то он предоставлялся пациенту во время прайминга.

Во время процедуры на голову пациента надевали шапочку с источниками и детекторами БИКС. В процессе тренинга пациент сидел за столом перед компьютерным мони-

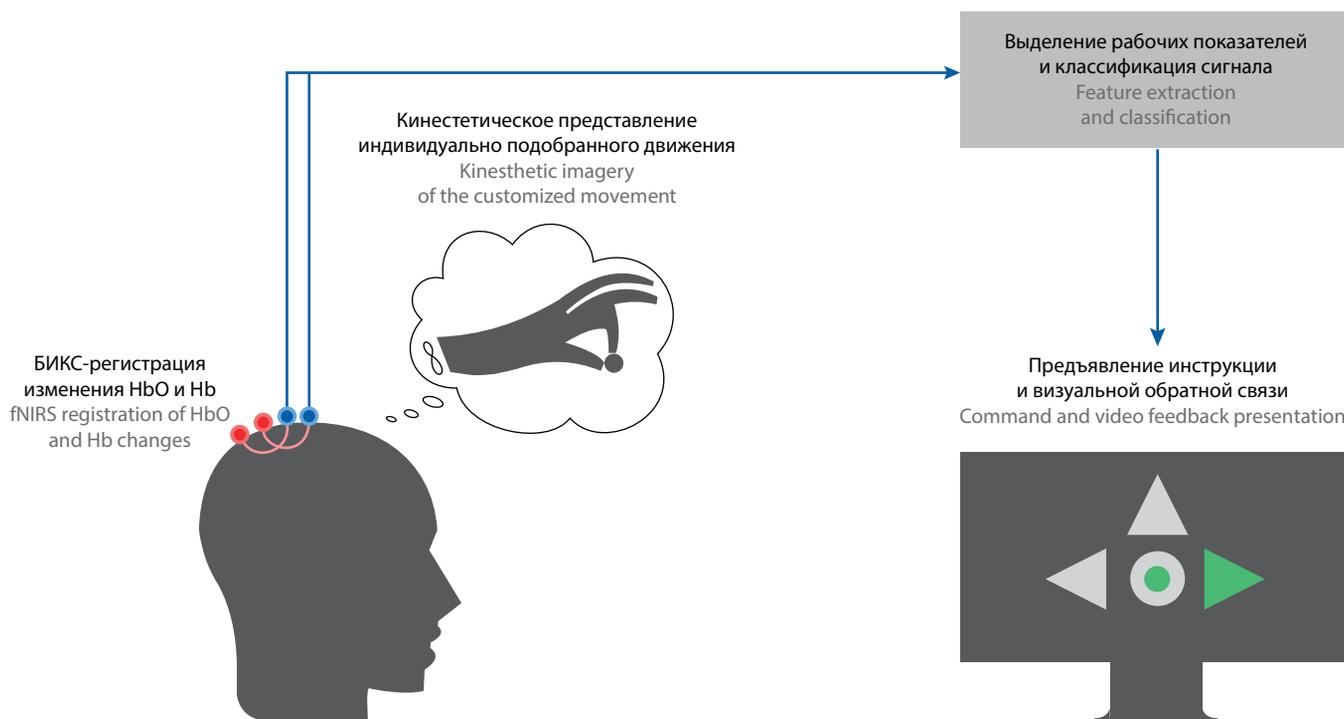


Рис. 1. Общая схема системы БИКС-ИМК и процесса тренировки (после проведения «прайминга»).

HbO — концентрация оксигемоглобина, Hb — концентрация дезоксигемоглобина.

Fig. 1. The fNIRS BCI and post-priming training flow chart
Hb, deoxyhemoglobin; HbO, oxyhemoglobin.

тором, его руки лежали на подлокотниках кресла или на столе перед ним в удобном положении. В центре тёмного экрана монитора находился круг, служащий для фиксации взгляда, вокруг него расположены 3 стрелки для обозначения инструкций изменяющимся цветом. Пациент выполнял одну из трёх инструкций: кинестетически представить медленное движение левой или правой кисти (при изменении цвета стрелки слева или справа соответственно) или расслабиться и смотреть в центр экрана (при изменении цвета верхней стрелки). В случае успешного распознавания классификатором задачи, соответствующей представлению движения, фиксирующая взор метка в середине экрана градиентно принимала зелёный цвет. При предъявлении инструкции расслабиться цвет метки не изменялся при любом ответе классификатора.

Одна тренировка длилась 9 мин, включала 4 блока, каждый блок включал 2 инструкции для левой руки и 2 — для правой, предъявляемые в случайном порядке с чередованием через покой. Каждая инструкция предъявлялась по 15 с. Перед каждой инструкцией предъявлялась подготовительная инструкция длительностью 2 с.

Получение и обработка сигнала

Источники и детекторы излучения располагались в гнездах электроэнцефалографической шапки. Частота регистрации сигнала составляла 15,625 Гц. Регистрируемые интенсивности излучения пересчитывались в относительные концентрации окси- (HbO) и дезоксигемоглобина (Hb) с помощью модифицированного закона Бугера–Ламберта–Бера. Для классификации активных состояний сигнал фильтровался с помощью фильтра верхних частот Чебышева первого

рода первого порядка с неравномерностью в полосе пропускания 1 дБ и частотой среза 0,005 Гц. Для классификации покой/активное состояние сигнал фильтровался с помощью полосового фильтра Чебышева первого рода второго порядка с неравномерностью в полосе пропускания 1 дБ. Частоты среза подбирали так, чтобы обеспечить нулевой сдвиг фаз на частоте предъявления инструкций. Для классификации использовали линейный дискриминантный анализ с дообучением на предыдущих блоках текущей сессии и предыдущих экспериментальных сессиях данного испытуемого. Классификация шла ступенчато: сначала классификация покой/активное состояние, в случае распознавания активного состояния — классификация левая рука/правая рука. Классифицировались секундные интервалы записи.

Конечные точки

В данном пилотном исследовании мы в первую очередь анализировали качество распознавания классификатором нейроинтерфейса ментальных состояний пациента в процессе тренировки. Данный показатель выражен в доле верно распознанных интервалов записи от общего числа классифицированных интервалов, при его значении более 33% распознавание сигнала считается выше случайного, т.к. пациент выполняет по инструкции 3 ментальные задачи (100%:3 ≈ 33%).

Для оценки двигательной функции руки до и после курса реабилитации мы применяли тест ARAT (максимальное возможное значение — 57 баллов, клинически значимое увеличение баллов — на 6 единиц в хроническом периоде инсульта и на 12–17 единиц в остром периоде инсульта)

[10, 11] и раздел шкалы Фугл-Мейера для верхней конечности (максимальное возможное значение — 126 баллов, клинически значимое увеличение баллов — на 5 единиц) [10, 12]. Оценку по двигательным шкалам проводил обученный врач, не знавший об участии пациента в исследовании.

Статистическая обработка данных

Достигнутый процент распознавания классификатором сигналов активности мозга представлен в медиане и 25-м, 75-м квартилях. Аналитика проведена с помощью пакета «MatLab R2019b».

Поскольку исследование является несравнительным и поисковым с описанием серии случаев, другие методы статистической обработки не применяли.

Результаты

Пациенты

Скрининг для участия в исследовании прошли 8 пациентов, из них 3 не прошли по критериям включения, 5 были включены в исследование. Основные данные по участникам исследования представлены в табл. 1. Все 5 пациентов завершили участие в исследовании без преждевременного выбытия.

Таблица 1. Демографические и основные исходные данные пациентов

Table 1. Patient demographics and baseline characteristics

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст, лет Age, years	Тип инсульта Stroke type	Латерализация очага Stroke lesion side	Давность инсульта, мес Stroke time, months ago	Балл по шкале ARAT APAT score	Балл по шкале Фугл-Мейера (рука) FMA score (hand)
П1	Мужской Male	71	Первичный Primary	Левое Left	12	44	107
П2	Мужской Male	58	Первичный Primary	Левое Left	12	39	104
П3	Мужской Male	58	Вторичный Secondary	Правое Right	8 и 2	35	114
П4	Мужской Male	49	Первичный Primary	Правое Right	< 1	35	116
П5	Женский Female	43	Первичный Primary	Левое Left	1	52	122

Таблица 2. Достигнутые показатели качества управления нейроинтерфейсом и улучшения по двигательным шкалам

Table 2. Resulting BCI control and motor score improvement

Пациент Patient	Распознавание классификатора, % Classifier detection, %	Улучшение в баллах по шкале ARAT ARAT score improvement	Улучшение по шкале Фугл-Мейера, баллы FMA score improvement
П1	68 [57; 73]	6*	1
П2	41 [37; 47]	4	3
П3	45 [41; 47]	6*	0
П4	45 [34; 50]	20*	9*
П5	49 [46; 59]	5	3

Примечание. * Клинически значимое улучшение, с учётом давности инсульта [10].

Note. *Clinically significant improvement as adjusted by the stroke time [10].

Для применения парадигмы представления движения во время тренировок были выбраны следующие типы движений руки: для пациентов П1, П3 и П4 — «Взять и удерживать 1-м и 4-м пальцами шарик диаметром 6 мм», для П2 — «Взять и удерживать 1-м и 2-м пальцами шарик диаметром 6 мм», для П5 — «Взять и удерживать 1-м и 4-м пальцами шарик диаметром 1,5 мм».

Качество управления и улучшение двигательной функции

В процессе представления движения с помощью БИКС-ИМК для всех пациентов был достигнут уровень распознавания сигнала выше случайного (> 33%; табл. 2).

После курса комплексной реабилитации госпитального этапа с дополнительным включением тренировок представления движения посредством БИКС-ИМК у всех пациентов наблюдалось улучшение баллов по двигательным шкалам (рис. 2). При этом клинически значимое улучшение двигательной функции руки достигнуто у 3 пациентов по тесту ARAT, а у 1 из них — также по шкале Фугл-Мейера (табл. 2).

Тренировки представления движения под контролем БИКС-ИМК в данной модификации не сопровождались нежелательными явлениями, однако все пациенты отмечали сонливость непосредственно в процессе тренировок, в связи с чем к концу каждой тренировки им было сложно концентрировать внимание и выполнять инструкцию.

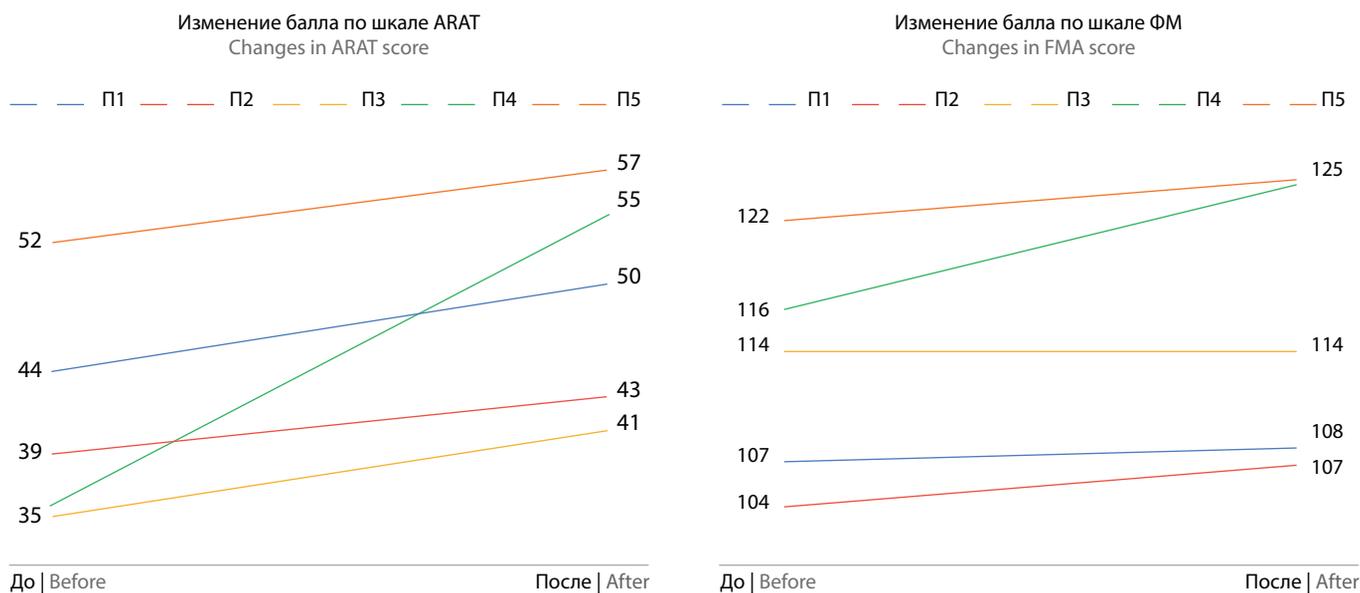


Рис. 2. Изменение показателей по двигательным шкалам у пациентов в процессе реабилитации с включением тренировок БИКС-ИМК.

Fig. 2. Changes in motor scores during rehabilitation and additional fNIRS BCI training.

Обсуждение

В данном исследовании мы продемонстрировали возможность применения нейрокомпьютерного интерфейса на основе БИКС для проведения тренировок представления движения руки с индивидуально подобранной парадигмой в комплексной реабилитации пациентов после инсульта. Все участники исследования достигли уровня управления нейроинтерфейсом выше случайного.

Общая экспозиция тренировок представления движения в нашем исследовании составляла 1,5 ч (10 тренировок по 9 мин). Это значение меньше, чем в других проведённых исследованиях неинвазивных ИМК, в которых продолжительность тренировок составляла 0,5–1,5 ч, а общая экспозиция — 5–27 ч [13]. Однако даже при такой продолжительности тренировок у пациентов развивалась сонливость, в связи с чем, по результатам данного пилотного исследования, предполагается разумным изменить сценарий предъявления обратной связи, сделав его в игровой форме или с более разнообразной визуализацией, а также предусмотреть перерывы между блоками в рамках каждой тренировки. Следует отметить, что проблема сонливости в процессе проведения тренировок представления движения также отмечена в других работах [13].

У всех пациентов, прошедших тренировки с технологией БИКС-ИМК в рамках данного исследования, хотя бы по одной шкале выявлено улучшение двигательной функции, а у 3 пациентов — достижение клинически значимого улучшения. Однако дизайн исследования не предусматривал группу сравнения, а спектр критериев включения был достаточно широким, что является рядом ограничений данного поискового исследования, поэтому невозможно доказать влияние тренировок БИКС-ИМК на достигнутое улучшение. Тем не менее эффективность тренировок представления движения под контролем неинвазивных ИМК уже показана в ряде систематических обзоров и метаанализов по результа-

там многочисленных рандомизированных контролируемых исследований [1–4, 13]. В настоящее время ведётся поиск наиболее удобных для практического применения систем ИМК и сценариев предъявления обратной связи [14].

Несмотря на то что БИКС-ИМК является более удобной технологией, чем ЭЭГ-ИМК, в подавляющем большинстве исследований, вошедших в существующие на сегодняшний день систематические обзоры, изучался именно ЭЭГ-ИМК. Только в одном рандомизированном исследовании с участием 20 пациентов М. Mihara и соавт. продемонстрировали эффективность БИКС-ИМК в реабилитации пациентов с подкорковым инсультом: 6 тренировок по 20 мин способствовали более выраженному улучшению двигательной функции кисти по шкале Фугл-Мейера в основной группе по сравнению с группой имитации БИКС-ИМК [8]. Следует отметить, что, в отличие от системы, используемой в нашей работе, технология БИКС-ИМК, применявшаяся в исследовании М. Mihara и соавт., не подразумевала онлайн-классификации сигнала. При таком подходе необходимы дополнительные и не вполне очевидные действия для преобразования регистрируемого сигнала в команды для запуска работы экзоскелета или электростимуляции, если эти методы используются для дополнительной сенсорной обратной связи.

Отличительная особенность протокола нашего исследования — персонализированный подбор типа движения для его последующего представления в процессе тренировок. При этом выбирался тип движения, представленный в используемой в данном исследовании клинической шкале ARAT. Данный подход соответствует современным представлениям о постановке индивидуальной цели реабилитации для каждого пациента и позволяет использовать инструмент «goal attainment scaling» [10].

В недавно опубликованном метаанализе был показан более выраженный восстановительный эффект систем ИМК,

использующих функциональную электромиостимуляцию, в сравнении с устройствами, оснащёнными экзоскелетом для предъявления кинестетической обратной связи, или только визуальной обратной связью [13]. Поэтому на следующем этапе доработки технологии в аппаратный комплекс БИКС-ИМК рекомендовано включение функциональной электромиостимуляции, управляемой сигналами активности мозга в процессе представления движения.

Список источников | References

1. Monge-Pereira E., Ibañez-Pereda J., Alguacil-Diego I.M. et al. Use of electroencephalography brain-computer interface systems as a rehabilitative approach for upper limb function after a stroke: a systematic review. *PM. R.* 2017;9(9):918–932. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.04.016
2. Baniqued P.D.E., Staney E.C., Awais M. et al. Brain-computer interface robotics for hand rehabilitation after stroke: a systematic review. *J. Neuroeng Rehabil.* 2021;18 (1):15. DOI: 10.1186/s12984-021-00820-8
3. Fu J., Chen S., Jia J. Sensorimotor rhythm-based brain-computer interfaces for motor tasks used in hand upper extremity rehabilitation after stroke: a systematic review. *Brain Sci.* 2022;13(1):56. DOI: 10.3390/brainsci13010056
4. Carvalho R., Dias N., Cerqueira J.J. Brain-machine interface of upper limb recovery in stroke patients rehabilitation: a systematic review. *Physiother. Res. Int.* 2019;24(2):e1764. DOI: 10.1002/prj.1764
5. Frolov A.A., Mokienko O., Lyukmanov R. et al. Post-stroke rehabilitation training with a motor-imagery-based Brain-Computer Interface (BCI)-controlled hand exoskeleton: a randomized controlled multicenter trial. *Front. Neurosci.* 2017;11:400. DOI: 10.3389/fnins.2017.00400
6. Люкманов Р.Х., Азиатская Г.А., Мокиенко О.А. и др. Интерфейс мозг-компьютер в постинсультной реабилитации: клинично-нейропсихологическое исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(8):43–51. Lyukmanov R.Kh., Aziatskaya GA, Mokienko O.A. et al. Post-stroke rehabilitation training with a brain-computer interface: a clinical and neuropsychological study. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(8):43–51. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811808143
7. Soekadar S.R., Kohl S.H., Mihara M., von Lühmann A. Optical brain imaging and its application to neurofeedback. *Neuroimage Clin.* 2021;30:102577. DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102577

Информация об авторах

Люкманов Роман Харисович — к.м.н., н.с., руководитель группы нейроинтерфейсов Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8671-5861>

Исаев Михаил Романович — м.н.с. лаб. математической нейробиологии обучения ФГБНУ «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3907-5056>

Мокиенко Олеся Александровна — к.м.н., н.с. группы нейроинтерфейсов Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; с.н.с. ФГБНУ «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7826-5135>

Бобров Павел Дмитриевич — к.б.н., зав. лаб. математической нейробиологии обучения ФГБНУ «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2566-1043>

Иконникова Екатерина Сергеевна — м.н.с. группы нейроинтерфейсов Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6836-4386>

Черкасова Анастасия Николаевна — м.н.с. группы нейроинтерфейсов Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7019-474X>

Супонева Наталья Александровна — д.м.н., член-корреспондент РАН, директор, Институт нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Вклад авторов: Люкманов Р.Х. — создание концепции исследования, проведение исследования, разработка методологии; Исаев М.Р. — курирование данных, анализ данных, программное обеспечение; Мокиенко О.А. — создание концепции исследования, анализ данных, подготовка текста статьи; Бобров П.Д. — поиск финансирования, разработка методологии, программное обеспечение; Иконникова Е.С. — проведение исследования; Черкасова А.Н. — проведение исследования; Супонева Н.А. — создание концепции исследования, поиск финансирования, руководство научно-исследовательской работой.

Заключение

В данном пилотном исследовании продемонстрирована возможность применения БИКС-ИМК для проведения тренировок представления движения руки с индивидуально подобранной парадигмой в комплексной реабилитации пациентов после инсульта, а также определены пути совершенствования данной технологии и протокола тренировок.

8. Mihara M., Hattori N., Hatakenaka M. et al. Near-infrared spectroscopy-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in poststroke victims: a pilot study. *Stroke.* 2013;44(4):1091–1098. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.674507
9. Исаев М.Р., Бобров П.Д. Влияние выбора стратегии формирования обучающего множества и способа фильтрации на эффективность ИМК, основанного на спектрометрии в ближнем инфракрасном диапазоне. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2022;72(5):728–738. Isaev M.R., Bobrov P.D. Effect of session to session learning and filtration method on the performance of BCI based on near infrared spectroscopy. *Zhurnal vysshey nernoy deatel'nosti im. I.P. Pavlova.* 2022;72(5):728–738. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0044467722050070
10. Мокиенко О.А., Супонева Н.А. (ред.) Инсульт у взрослых: центральный парез верхней конечности. Клинические рекомендации. М., 2018:64. Mokienko O.A., Suponeva N.A. (eds.) Stroke in adults: central paresis of the upper limb. Clinical guidelines. Moscow; 2018:64. (In Russ.)
11. Carroll D. A quantitative test of upper extremity function. *J. Chronic Dis.* 1965;18: 479–491. DOI: 10.1016/0021-9681(65)90030-5
12. Fugl-Meyer A.R., Jääskö L., Leyman I. et al. The post-stroke hemiplegic patient. I. A method for evaluation of physical performance. *Scand. J. Rehabil. Med.* 1975;7(1):13–31.
13. Xie Y.L., Yang Y.X., Jiang H. et al. Brain-machine interface-based training for improving upper extremity function after stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Neurosci.* 2022;16:949575. DOI: 10.3389/fnins.2022.949575
14. Simon C., Bolton D.A.E., Kennedy N.C. et al. Challenges and opportunities for the future of brain-computer interface in neurorehabilitation. *Front. Neurosci.* 2021;15:699428. DOI: 10.3389/fnins.2021.699428

Information about the authors

Roman Kh. Lyukmanov — Cand. Sci. (Med.), researcher, Head, Brain-computer interface group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8671-5861>

Mikhail R. Isaev — junior researcher, Laboratory of mathematical neurobiology of learning department, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3907-5056>

Olesya A. Mokienko — Cand. Sci. (Med.), researcher, Brain-computer interface group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; senior researcher, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7826-5135>

Pavel D. Bobrov — Cand. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of mathematical neurobiology of learning department, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2566-1043>

Ekaterina S. Ikonnikova — junior researcher, Brain-computer interface group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6836-4386>

Anastasiia N. Cherkasova — junior researcher, Brain-computer interface group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7019-474X>

Natalya A. Suponeva — D. Sci. (Med.), Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Author contribution: Lyukmanov R.Kh. — creating a research concept, conducting research, developing methodology; Isaev M.R. — data curation, data analysis, software; Mokienko O.A. — creating a research concept, data analysis, preparing the text of an article; Bobrov P.D. — search for funding, development of methodology, software; Ikonnikova E.S. — conducting research; Cherkasova A.N. — conducting research; Suponeva N.A. — creation of a research concept, search for funding, management of research work.



Клинический случай рецидивирующей аутоиммунной GFAP-астроцитопатии

Е.О. Чеканова, А.А. Шабалина, Т.О. Симанив, Р.Н. Коновалов, Л.А. Добрынина, Л.А. Калашникова, М.В. Губанова, М.Н. Захарова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) является ключевым компонентом промежуточных филаментов астроцитов. В 2016 г. антитела к GFAP (GFAP-AT) были идентифицированы в качестве специфичного биомаркера впервые установленного воспалительного заболевания ЦНС, которое назвали аутоиммунной астроцитопатией, ассоциированной с GFAP-AT (A-GFAP-A). Поскольку GFAP локализован внутриклеточно, непосредственно GFAP-AT, по-видимому, не патогенны, но служат биомаркером иммунного воспаления. Диагностическая ценность обнаружения GFAP-AT в цереброспинальной жидкости выше, чем в сыворотке крови, поскольку изолированное выявление GFAP-AT в крови (но не в цереброспинальной жидкости) может наблюдаться и при других иммуноопосредованных заболеваниях с поражением центральной нервной системы. A-GFAP-A обычно поражает лиц старше 40 лет и в большинстве случаев проявляется острым или подострым развитием симптомов менингоэнцефаломиелита или его ограниченных форм. Характерным для A-GFAP-A МРТ-признаком является линейное периваскулярное радиальное контрастное усиление в белом веществе полушарий головного мозга, локализующееся перпендикулярно по отношению к желудочкам. Сопутствующие новообразования или аутоиммунные расстройства, а также ко-экспрессия с антинеурональными антителами — не редкость при A-GFAP-A. Заболевание, как правило, хорошо поддается иммунной терапии, хотя рецидивирующее течение, требующее длительной иммуносупрессии, и единичные случаи летального исхода также имеют место. Сведения об эпидемиологии, этиологии и патогенезе A-GFAP-A ещё достаточно ограничены. В связи с отсутствием данных долгосрочного наблюдения диагностические критерии, общепринятые схемы лечения, прогностические факторы для оценки риска рецидива и исхода заболевания не установлены. В статье представлено первое в России описание клинического случая рецидивирующей A-GFAP-A, а также приведён анализ литературы с освещением накопленных к настоящему времени знаний о патогенезе, клинической картине, а также трудностях диагностики и лечения A-GFAP-A.

Ключевые слова: GFAP; глиальный фибриллярный кислый белок; аутоиммунная GFAP-астроцитопатия; аутоиммунный энцефалит; менингоэнцефалит; менингоэнцефаломиелит

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациента, в том числе на публикацию клинического случая.

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

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

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: 000012309@mail.ru. Чеканова Е.О.

Для цитирования: Чеканова Е.О., Шабалина А.А., Симанив Т.О., Коновалов Р.Н., Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Губанова М.В., Захарова М.Н. Клинический случай рецидивирующей аутоиммунной GFAP-астроцитопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(4):89–96.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.11>

Поступила 07.02.2023 / Принята в печать 13.03.2023 / Опубликовано 25.12.2023

Relapsing Autoimmune GFAP Astrocytopathy: Case Report

Ekaterina O. Chekanova, Alla A. Shabalina, Taras O. Simaniv, Rodion N. Kononov, Larisa A. Dobrynina, Lyudmila A. Kalashnikova, Maria V. Gubanova, Maria N. Zakharova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) is the main component of intermediate astrocyte filaments. In 2016, anti-GFAP antibodies (Ab) were identified as the specific biomarker for the first established CNS inflammatory disorder subsequently called autoimmune astrocytopathy associated with anti-GFAP Ab (A-GFAP-A). Since GFAP is localized intracellularly, GFAP Ab do not appear to be directly pathogenic though serve as a biomarker of immune inflammation. Although presence of GFAP-Ab in the serum (but not in the CSF) could be observed in various CNS immune-mediated diseases, detection of GFAP-Ab in CSF is only characteristic for A-GFAP-A. A-GFAP-A usually develops after the age of 40 and mostly manifests acutely or subacutely with symptoms of meningoencephalomyelitis or its focal forms. Linear perivascular radial cerebral white matter enhancement is a specific MRI finding of A-GFAP-A. Concomitant neoplasms or autoimmune disorders, as well as co-expression of other antineuronal antibodies are not uncommon in A-GFAP-A. Usually, disease responds well to immunotherapy, and prolonged remission could be achieved, however recurrent disease course and fulminant cases are also described in the literature. In these cases, long-term immunosuppression is required.

Data on epidemiology, etiological factors, and precise pathogenesis of A-GFAP-A are still limited. Due to the lack of long-term follow-up data, diagnostic criteria, generally accepted treatment strategies or prognostic risk factors for relapse and outcome of the disease have not yet been established and precised. We present the first description of a case of relapsing A-GFAP-A in Russia and an analysis of the current data on the pathogenesis, clinical features, as well as the diagnostic challenges and treatment approaches for A-GFAP-A.

Keywords: GFAP; glial fibrillary acidic protein; autoimmune GFAP astrocytopathy; autoimmune encephalitis; meningoencephalitis; meningoencephalomyelitis

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

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: 000012309@mail.ru. Chekanova E.O.

For citation: Chekanova E.O., Shabalina A.A., Simaniv T.O., Konovalov R.N., Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A., Gubanova M.V., Zakharova M.N. Relapsing autoimmune GFAP astrocytopathy: case report. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023; 17(4):89–96. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.11>

Received 07.02.2023 / Accepted 13.03.2023 / Published 25.12.2023

Введение

В 2016 г. группой во главе с V. Lennon (клиника «Mayo», США) было описано новое аутоантитело, специфичное к цитозольному белку промежуточных филаментов астроцитов, в качестве его антигена идентифицирован глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) — основной компонент промежуточных филаментов астроцитов, играющий важную роль в поддержании их морфологической стабильности, формировании гематоэнцефалического барьера и регуляции функции синапсов [1, 2]. Таканевой (ТВА) и клеточный (СВА) анализы более чем 100 000 образцов сыворотки крови и/или цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с подозрением на аутоиммунное неврологическое расстройство обнаружили антитела (АТ) к GFAP (GFAP-АТ) у 103 больных [1]. Ретроспективный анализ медицинской документации серопозитивных случаев показал, что у большинства пациентов клиническая картина заболевания была представлена чувствительным к терапии глюкокортикостероидами менингоэнцефалитом с миелитом или без, который напоминал описанный ранее «неvasкулитный воспалительный менингоэнцефалит» [3, 4]. Так была установлена новая нозологическая единица — аутоиммунный GFAP-менингоэнцефаломиелит (или А-GFAP-А), отличная от других расстройств, обычно учитываемых при дифференциальной диагностике: инфекционные, гранулематозные, демиелинизирующие заболевания, лимфома центральной нервной системы (ЦНС), карциноматоз, васкулит ЦНС. Последующие исследования подтвердили специфичность GFAP-серопозитивности ЦСЖ для диагностирования А-GFAP-А [5–7].

В настоящей статье представлено первое, насколько нам известно, описание клинического случая А-GFAP-А в России.

Клинический случай

Мужчина М., 66 лет, в январе 2021 г. перенёс новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в лёгкой форме, в апреле–мае 2021 г. вакцинирован двухкомпонентной вакциной «Спутник-V». В середине мая улетел в Таиланд, где в конце июня появились выраженная общая слабость, днев-

ная сонливость, снижение аппетита. 05.07.2021 вернулся в Москву, супруга отметила дезориентацию в пространстве и времени, галлюцинации, повышение температуры тела до 38°C. В течение следующих 2 нед развились восходящее онемение в ногах до уровня рёберной дуги, нарушение координации, учащённое мочеиспускание, затем острая задержка мочи. Пациент был госпитализирован, выполнена троакарная цистостомия. Состояние постепенно ухудшалось: снизилась память на недавние события, перестал самостоятельно передвигаться, появились эпизоды эмоционального возбуждения.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и шейного отдела спинного мозга (июль 2021 г.) выявлены множественные Т2-гиперинтенсивные очаги в перивентрикулярном белом веществе полушарий, продолговатом мозге и шейном отделе спинного мозга с признаками активности — накопление контрастного вещества (КВ) на постконтрастных Т1 (Т1+С) взвешенных изображениях (ВИ) перивентрикулярными очагами и очагом на уровне С2 позвонка. МР-картина интерпретирована как демиелинизирующий процесс. На основании анализов крови и ЦСЖ были исключены нейросаркоидоз, заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) с АТ к аквапори-ну-4 (AQP-4), герпетические и туберкулёзные энцефалиты. Установлен диагноз: Рассеянный склероз, обострение. Проводилась пульс-терапия дексаметазоном в суммарной дозе 144 мг, симптоматическая терапия алимемазином и гидроксизинном с субоптимальным положительным эффектом — купировалась психопродуктивная симптоматика, улучшилось внимание, пациент стал стоять с посторонней помощью.

Спустя 1 мес в связи с сохранением психоневрологического дефицита больной повторно госпитализирован. МРТ головного и спинного мозга (август 2021 г.) обнаружило многоочаговое Т2-гиперинтенсивное поражение вещества головного мозга (без динамики в сравнении с предыдущим исследованием) и спинного мозга на всём протяжении. При Т1+С — диффузное накопления КВ (по типу «грязного» белого вещества) по ходу периваскулярных пространств семиовальных центров, а также очаговое накопление КВ в стволе мозга и множественными очагами на всём протя-

жении спинного мозга. МР-изменения интерпретированы как воспалительные (васкулит?). На основании лабораторно-инструментального обследования были исключены васкулит ЦНС в рамках системного васкулита, первичный ангиит ЦНС, аутоиммунные энцефалиты, ассоциированные с антинейрональными АТ, заболевания, ассоциированные с АТ к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину, энцефалиты, вызванные вирусами Западного Нила, лихорадка денге, чикунгунья и японского энцефалита. Диагноз пациента был пересмотрен: «Васкулит с поражением небольших вен головного, спинного мозга и вторичными воспалительными изменениями белого вещества полушарий, ствола головного мозга и спинного мозга». Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 5000 мг с выраженным положительным эффектом: уменьшилась шаткость при ходьбе, пациент стал самостоятельно передвигаться, практически полностью регрессировали когнитивные нарушения, стал контролировать функции тазовых органов, удалена цистостома. Назначен пероральный приём преднизолона 80 мг/сут с постепенным снижением дозы.

Спустя 2 мес после выписки (октябрь 2021 г.), на фоне снижения суточной дозы преднизолона до 20 мг/сут — рецидив заболевания в виде нарастания выраженной общей слабости, сонливости, когнитивных нарушений, шаткости при ходьбе. При МРТ головного и спинного мозга (октябрь 2021 г.): отрицательная динамика в виде увеличения количества T2-гиперинтенсивных очагов в глубоких и перивентрикулярных отделах белого вещества головного мозга, а также более выраженное и интенсивное накопление КВ в белом веществе полушарий большого мозга, в стволе (преимущественно мост и средние мозжечковые ножки), интрамедуллярными очагами (рис. 1). Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозировке 5 г, на фоне чего симптоматика значительно регрессировала. Назначена пероральная терапия преднизолоном в дозе 80 мг/сут с последующим постепенным снижением.

В течение следующего года состояние оставалось стабильным. Контрольное МРТ головного и спинного мозга (декабрь 2021 г.) продемонстрировало положительную динамику (рис. 2). МРТ головного мозга (апрель 2021 г.): без динамики.

В октябре 2022 г. на фоне снижения дозы метилпреднизолона до 8 мг/сут вновь отмечены субфебрильная гипертермия, нарастание дневной сонливости, шаткости при ходьбе, в связи с чем больной был госпитализирован в ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4, гиперплазия предстательной железы.

Неврологический статус: Во всех сферах ориентирован верно. Лёгкие когнитивные нарушения (MoCa 24/30 баллов, преимущественно за счёт нарушения краткосрочной памяти). Менингеальных знаков нет. Со стороны черепных нервов — без особенностей. Чётких парезов нет. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Сухожильные рефлексы оживлены, S > D. Рефлекс Бабинского, кистевой аналог рефлекса Россолимо, рефлекс Маринеску–Радовичи — с двух сторон. Координаторные пробы выполняет с интенционным тремором и дисметрией, D = S. В пробе Ромберга неустойчив. Мочеиспускание самостоятельное, безболез-

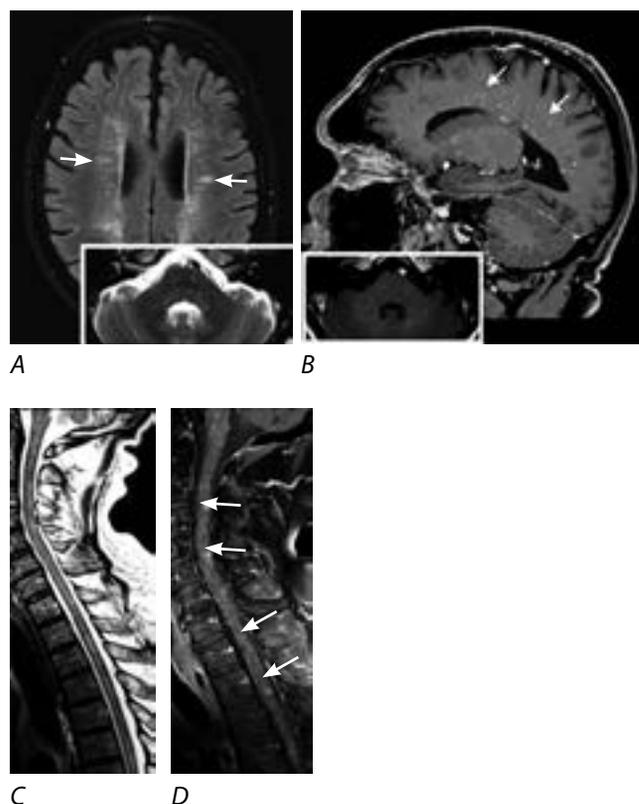


Рис. 1. МРТ головного и спинного мозга пациента М. (октябрь 2021 г.).
A — T2/T2-FLAIR ВИ: множественные очаги повышения интенсивности МР-сигнала в белом веществе полушарий головного мозга (имеющие протяжённый характер и периваскулярный паттерн локализации), в мосту, продолговатом мозге, средних ножках мозжечка; **B** — T1+C: линейное радиальное периваскулярное накопление КВ в белом веществе полушарий, в стволе, ножках мозга, мозжечке; **C** — T2/T2-STIR ВИ: множественные очаги с нечёткими контурами повышения интенсивности МР-сигнала в спинном мозге на всём протяжении; **D** — T1+C: точечное неоднородное накопление КВ в веществе спинного мозга.

Fig. 1. Patient M.'s brain and spinal MRI (October 2021).
A — T2/T2-FLAIR: multiple hyperintense white matter lesions in the cerebral hemispheres (elongated and perivascular), the pons, the medulla oblongata, and the middle cerebellar peduncles; **B** — T1+C: linear radial perivascular contrast enhancement in the white matter of the cerebral hemispheres, the brainstem, the cerebral peduncles, and the cerebellum; **C** — T2/T2-STIR: multiple ill-defined hyperintense lesions along the entire length of the spinal cord; **D** — T1+C: focal heterogeneous contrast enhancement in the spinal cord.

ненное. Склонность к запорам. Снижение вибрационной чувствительности с коленных суставов, отсутствие с голеностопных суставов и с большеберцовой кости, S = D. Походка атактическая, на широкой базе.

Результаты исследований:

- общий анализ ЦСЖ (июль 2021 г.): цитоз 80/3 — лимфоциты (норма 0–10), белок 0,84 г/л (норма 0,15–0,45), глюкоза 1,7 ммоль/л (норма 2,2–3,3);
- общий анализ ЦСЖ (август 2021 г.): цитоз 155/3 — лимфоциты, белок 0,599 г/л, глюкоза — норма;
- определение олигоклонального IgG в сыворотке крови и ЦСЖ (июль 2021 г.): 3-й тип синтеза;
- определение олигоклонального IgG в сыворотке крови и ЦСЖ (август 2021 г.): 2-й тип синтеза;
- ПЦР ДНК микобактерии туберкулёза, вирусов простого

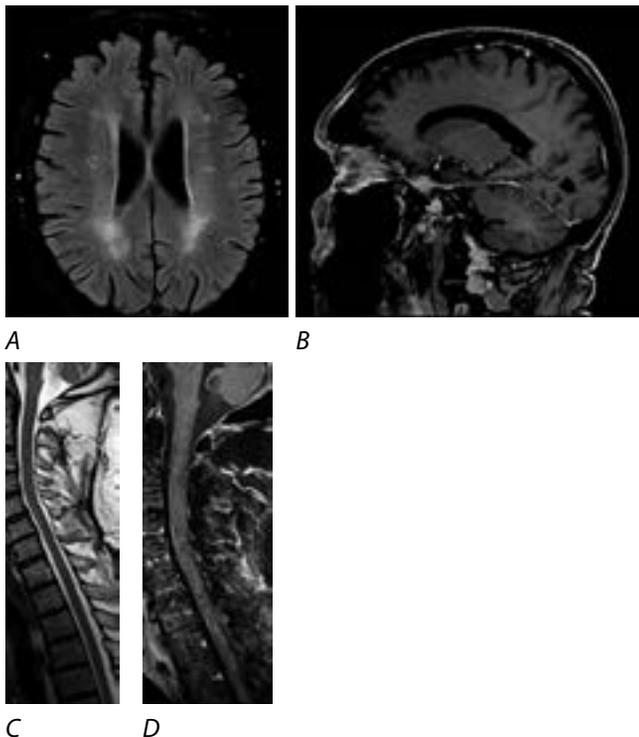


Рис. 2. МРТ головного и спинного мозга пациента М. (декабрь 2021 г.). *A, C* — T2-FLAIR/T2-STIR: частичный регресс очаговых изменений в веществе головного и спинного мозга. *B, D* — T1+C: отсутствие патологического накопления КВ в веществе головного мозга, уменьшение объёма и выраженности патологического контрастирования в веществе спинного мозга.

Fig. 2. Patient M.'s brain and spinal cord MRI (December 2021). *A, C* — T2-FLAIR/T2-STIR: partially resolved focal changes in the brain and spinal cord. *B, D* — T1+C: no abnormal enhancement in the brain matter; decreased volume and intensity of abnormal enhancement in the spinal cord.

- герпеса I, II типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр в ЦСЖ (июль 2021 г.): отрицательно;
- АТ к возбудителям лихорадки Западного Нила, лихорадки денге, чикунгунья и японского энцефалита (IgM) в сыворотке крови и ЦСЖ (октябрь 2021 г.): отрицательно;
 - АТ к нейрональным антигенам (IgG) в сыворотке крови и ЦСЖ: отрицательно;
 - АТ к цитоплазме нейтрофилов (IgM), АТ к экстрагируемым ядерным антигенам (IgG): отрицательно;
 - АТ к AQP-4 (IgG): отрицательно;
 - АТ к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (IgG): отрицательно;
 - пктивность АПФ: в пределах нормы;
 - электролиты крови (июль 2021 г.): натрий — 121 ммоль/л (норма 130–157), калий — норма;
 - электролиты крови (август 2021 г., октябрь 2021 г.): натрий, калий — норма;
 - КТ органов грудной клетки: поствоспалительные изменения в верхней доле левого лёгкого и средней доле правого лёгкого. В остальном — патологии не обнаружено.
 - МРТ головного мозга (ноябрь 2022 г.): в сравнении с исследованием от апреля 2021 г. — отрицательная динамика в виде увеличения диффузных T2-гиперинтенсивных зон в глубоком белом веществе обоих полушарий большого мозга, стволе мозга и обоих полушарий мозжечка, имеющих протяжённый и периваскулярный паттерн,

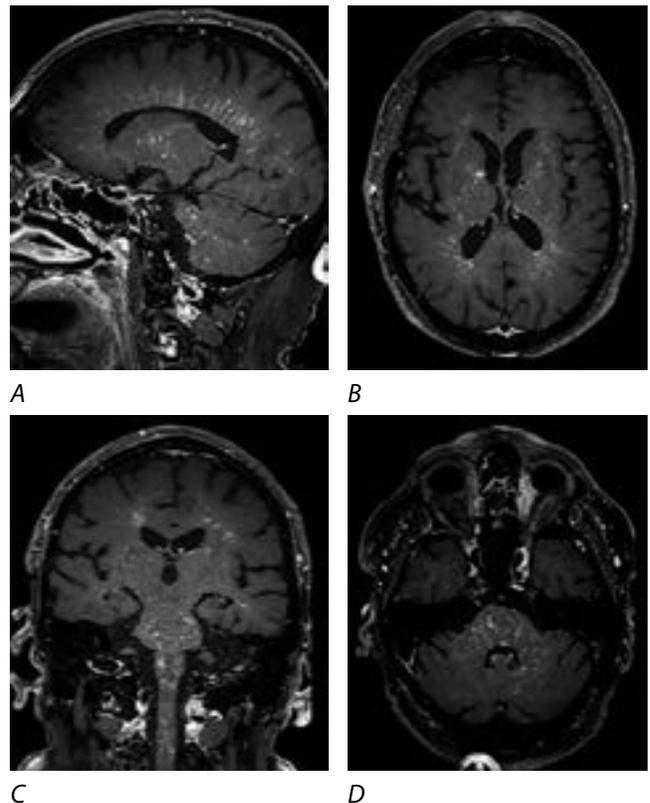


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента М. (ноябрь 2022 г.). T1+C: накопление КВ в перивентрикулярном и глубоком белом веществе полушарий головного мозга (*A–C*), в стволе (*C, D*), ножках мозга (*D*), в обоих полушариях мозжечка (*A, D*).

Fig. 3. Patient M.'s brain MRI (November 2022). T1+C: contrast enhancement in the periventricular and deep white matter of the cerebral hemispheres (*A–C*), the brainstem (*C, D*), the cerebral peduncles (*D*), and both cerebellar hemispheres (*A, D*).

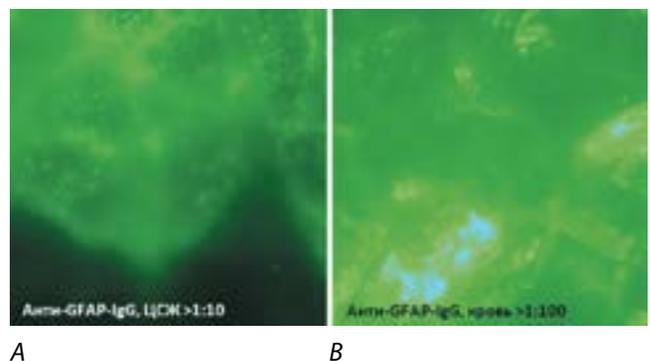


Рис. 4. АТ к GFAP, IgG (реакция непрямо́й иммунофлуоресценции) в ЦСЖ (*A*) и сыворотке крови (*B*) пациента М. (ноябрь 2022 г.).

Fig. 4. GFAP Ab (IgG; indirect immunofluorescence) both in patient M.'s CSF (*A*) and blood serum (*B*) (November 2022).

- интенсивно накапливающих КВ (рис. 3);
- общий анализ ЦСЖ: цитоз 129/3, белок 0,75 г/л, глюкоза — норма;
- АТ к GFAP, IgG (реакция непрямо́й иммунофлуоресценции): положительно и в ЦСЖ (рис. 4, *A*), и в сыворотке крови (рис. 4, *B*).

На основании клинической картины рецидивирующего энцефаломиелимита, данных нейровизуализации и обнаружения GFAP-АТ в ЦСЖ и сыворотке крови пациента установлен диагноз: А-GFAP-А.

Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 5000 мг. В связи с рецидивирующим течением заболевания инициирована анти-В-клеточная терапия ритуксимабом — 2 введения по 1000 мг с интервалом 2 нед. На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде уменьшения сонливости, регресса выраженности вестибуло-атактического синдрома. Назначен пероральный приём метилпреднизолона 16 мг/сут — в течение 1 мес с постепенным снижением дозы до полной отмены. Рекомендовано динамическое наблюдение невролога и эндокринолога, продолжение терапии ритуксимабом 1000 мг 2 раза в год, выполнение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с фтордезоксиглюкозой для исключения паранеопластического генеза заболевания.

Обсуждение

GFAP стал четвертым глиальным аутоантигеном с подтвержденной клинической значимостью, три других — AQP-4, MOG и SOX-1 [8]. Поскольку GFAP является внутриклеточным (цитоплазматическим) антигеном, центральным элементом иммунного ответа, по-видимому, выступают GFAP-специфические цитотоксические Т-клетки, а GFAP-АТ непосредственно не патогенны, но служат диагностическим биомаркером GFAP-аутоиммунитета [6, 9].

В качестве этиологических факторов, обуславливающих развитие А-GFAP-А, рассматриваются новообразования, состояния, сопровождающиеся нарушением регуляции функции Т-клеток (в том числе ВИЧ, лечение ингибиторами контрольных точек иммунитета), перенесенные инфекции [5–7, 9, 10]. Связь между инфекциями и А-GFAP-А до конца не ясна. Однако у многих пациентов (30–40%) наблюдаются симптомы, указывающие на системное воспаление (субфебрильная лихорадка, ринорея, боль в горле, кашель), не более чем за 1 мес до появления нарушений со стороны ЦНС [5–7, 11, 12]. Также сообщалось о случаях развития А-GFAP-А после перенесенных герпетических инфекций (вирус простого герпеса, варицелла-зостер вирус) [5, 11, 13]. У пациента М. тоже имел место гриппоподобный продромальный синдром, кроме того, данные эпидемиологического анамнеза о дебюте симптоматики во время путешествия в Таиланд, недавно перенесенный COVID-19 не позволяют исключить инфекционную причину в качестве триггера развития заболевания, несмотря на отрицательные результаты анализа ЦСЖ на широкий спектр инфекций.

Более чем у четверти больных А-GFAP-А обнаруживаются перенесенные или сопутствующие новообразования, около половины из которых составляют тератомы яичников. Кроме того, сообщалось о аденокарциномах и карциномах почти всех органов [5–7, 11, 14, 15]. В представленном клиническом наблюдении рутинный онкологический скрининг не обнаружил опухоли. Рецидивирующее течение заболевания и данные о том, что более половины новообразований при А-GFAP-А диагностируются проспективно, в течение 2 лет после появления неврологической симптоматики [5, 6], подчёркивают необходимость сохранения онкологической настороженности у нашего пациента.

Ещё одним подтверждением иммуноопосредованной этиологии А-GFAP-А может служить высокая частота сопутствующих аутоиммунных заболеваний: сахарного диабета 2-го типа (есть у пациента М.), псориаза, тиреоидита, ревматоидного артрита, миастения гравис, язвенного колита, очаговой алопеции, а также сообщения о случаях ко-экспрессии антинейральных/глиальных АТ (включая АТ к NMDAR, GABA_AR, AQP-4) у больных А-GFAP-А [6, 7, 16, 17].

А-GFAP-А может встречаться в любом возрасте (сообщалось о пациентах от 2 до 103 лет), но чаще всего — у людей среднего возраста, 44–50 лет. Мужчины и женщины заболевают с одинаковой частотой, несмотря на преобладание женщин среди паранеопластических случаев, сопровождающихся тератомой [5–7, 15, 18]. Как правило, заболевание дебютирует остро или подостро (менее 2 мес). Самыми частыми клиническими фенотипами А-GFAP-А являются менингоэнцефалит и энцефалит (44–61%), за которыми следует (менинго)энцефаломиелит (11–32%), значительно реже встречаются изолированные миелит (2–11%) и менингит (1–9%) [5–7]. Наиболее распространённые клинические проявления включают спутанность и снижение уровня сознания, когнитивные нарушения (в первую очередь дефицит исполнительных функций и краткосрочной памяти), психиатрическую, менингеальную, вестибуло-атактическую, стволовую симптоматику, вегетативную дисфункцию, симптомы миелопатии, гетерогенные зрительные нарушения [5–7, 11, 14, 19]. Несколько реже встречаются эпилепсия, нарушение функции тазовых органов, паркинсонизм, двигательные расстройства (включая тремор, миоклонус, дистонию, хорею, гиперэкплесию), синдром поражения *area postrema*, вовлечение периферической нервной системы [12, 20–24]. Наряду с «классическими» проявлениями А-GFAP-А представленный клинический случай примечателен развитием грубых тазовых нарушений, которые могут быть объяснены распространённым поражением спинного мозга (включая каудальные отделы), и чрезмерной дневной сонливости, обусловленной, по-видимому, вовлечением в патологический процесс диэнцефальных структур.

Общеклинические анализы крови пациента М. выявили гипонатриемию в дебюте заболевания (последующие анализы продемонстрировали нормальный уровень натрия). Это согласуется с данными литературы о наличии гипонатриемии более чем у половины пациентов с А-GFAP-А [17]. Причина её развития при А-GFAP-А остаётся неясной. Воспалительные изменения клинического анализа ЦСЖ характерны практически для всех больных А-GFAP-А. Как правило, наблюдается лейкоцитарный плеоцитоз (в среднем 60–225/мкл), представленный преимущественно лимфоцитами, а также моноцитами и нейтрофилами, и повышение уровня белка (в среднем 0,75–2,00 г/л) [5–7, 14]. Интратекальный синтез олигоклонального IgG обнаруживается, по разным данным, у 42–77% пациентов [6, 7, 14]. Примечательно, что порядка 15% случаев А-GFAP-А демонстрируют снижение уровня глюкозы ЦСЖ при нормальном показателе глюкозы в сыворотке крови. Механизм возникновения и клиническое значение этого феномена не ясны. Гипогликокораксия в сочетании с симптомами менингита, а также МРТ-данными о накоплении КВ мозговыми оболочками у пациентов с А-GFAP-А может приводить к ошибочному диагнозу инфекционного менингита, прежде всего, туберкулёзного [25, 26]. У пациента М. лимфоци-

тарный плеоцитоз, гиперпротеинария и интратеккальный синтез олигоклонального IgG отмечались во всех анализах ЦСЖ, выполненных в течение 1,5 лет наблюдения. Снижение уровня глюкозы ЦСЖ имело место в 1-й клинический эпизод заболевания (ПЦР ЦСЖ не обнаружила ДНК микобактерии туберкулёза), причём при повторном анализе через 1 мес уровень глюкозы в ЦСЖ был в пределах нормы.

Обнаружение GFAP-AT как в ЦСЖ, так и в сыворотке крови имеет важное значение для диагностики A-GFAP-A. Однако большей чувствительностью и специфичностью обладает GFAP-серопозитивность ЦСЖ, играющая ключевую роль в постановке диагноза A-GFAP-A [1, 5–7]. GFAP-AT в сыворотке крови (в отсутствие GFAP-AT в ЦСЖ) могут коэкспрессироваться и при других иммуноопосредованных заболеваниях ЦНС (аутоиммунные энцефалиты, ЗСОНМ, рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит), значение этого феномена еще предстоит выяснить [15, 17, 27]. Поскольку GFAP является внутриклеточным цитозольным белком промежуточных филаментов астроцитов, методы обнаружения его AT ограничены. Используемый нами метод клеточной презентации антигена с последующей иммунофлуоресцентной визуализацией GFAP-AT (реакция непрямой иммунофлуоресценции) — основной метод детекции GFAP-AT [5–7]. В данном клиническом наблюдении GFAP-AT были положительными как в сыворотке крови, так и в ЦСЖ, что в совокупности с клинико-нейровизуализационными данными позволило диагностировать у пациента A-GFAP-A.

MPT обнаруживает изменения в головном и/или спинном мозге у большинства больных A-GFAP-A. Чаще всего наблюдаются множественные очаги, локализованные в перивентрикулярном белом веществе, несколько реже — в стволе головного мозга (в том числе возможно вовлечение *area postrema*), в области базальных ганглиев, в глубоком и подкорковом белом веществе и спинном мозге. Кроме того, возможно поражение мозжечка и мозговых оболочек [6, 7, 16]. T2/T2-FLAIR-гиперинтенсивные изменения вещества головного мозга могут иметь многоочаговый, сливной характер, а также имитировать МР-картину лейкодиетрофии или демиелинизации (особенно в случае наличия интрамедуллярных очагов и очагов, накапливающих КВ) [6, 28, 29]. Так, результаты МРТ пациента М. в дебюте заболевания были интерпретированы как демиелинизирующий процесс в активной стадии, что в совокупности с выявлением 3-го типа синтеза олигоклонального IgG, исключением нейросаркоидоза и вирусной этиологии энцефалита привело к ошибочной диагностике рассеянного склероза.

Интрамедуллярное поражение при A-GFAP-A может локализоваться в любом отделе спинного мозга, в том числе в конусе. Более чем в 80% случаев оно представлено продольным распространённым миелитом (охватывает ≥ 3 смежных позвоночных сегментов), расположенным преимущественно центрально, включая серое вещество [6, 7, 30]. Аналогичное поражение вещества спинного мозга на всём протяжении наблюдалось и в представленном клиническом случае.

Патологическое накопление КВ на T1+C ВИ демонстрируют примерно две трети случаев A-GFAP-A, причём иногда — в отсутствие изменений на T2/T2-FLAIR ВИ. При A-GFAP-A встречается точечное, неоднородное, лептоменингеальное, эпэндимальное патологическое контрасти-

рование, накопление парамагнетика черепными нервами и обогащёнными GFAP областями, прилегающими к центральному спинномозговому каналу [6, 7, 30, 31]. Однако наиболее характерный и самый частый (30–55% случаев) при A-GFAP-A паттерн контрастирования — линейное периваскулярное радиальное накопление КВ в белом веществе полушарий головного мозга [6, 7, 14, 16]. Данный паттерн не патогномоничен для A-GFAP-A и также может встречаться при лимфоматоидном гранулематозе, интраваскулярной лимфоме, нейросаркоидозе и васкулите ЦНС, в том числе у пациентов без церебральных инфарктов с диагнозом «ангиографически негативный первичный васкулит малых сосудов ЦНС» [32–35]. Экспертами высказывается предположение, что некоторые из описанных ранее случаев «васкулита малых сосудов» являлись A-GFAP-A [6].

Обнаружение у пациента М. при МРТ головного мозга линейного периваскулярного радиального накопления КВ на T1+C ВИ, отсутствие патологии при 3D-TOF МР-ангиографии, а также наличие воспалительных изменений в клиническом анализе ЦСЖ и хороший ответ на пульстерапию метилпреднизолоном, по-видимому, послужили основанием для постановки диагноза васкулита с поражением небольших вен головного и спинного мозга. Важно отметить, что у больных A-GFAP-A с изначально нормальными результатами МРТ характерная патология может быть выявлена при исследовании в динамике, причём иногда даже после проведения иммунной терапии [25]. Однако в большинстве случаев патологическое контрастирование на T1+C ВИ и, реже, гиперинтенсивные изменения на T2/T2-FLAIR ВИ частично или полностью разрешаются после иммунной терапии, что наблюдалось у пациента М.

Имеющиеся данные о лечении и исходах A-GFAP-A основаны на наблюдательных и ретроспективных исследованиях [5–7, 11, 14]. Проспективных контролируемых исследований не проводилось, в связи с чем общепринятые протоколы терапии не разработаны. Лечение острого периода A-GFAP-A включает стандартные для иммуноопосредованного неврологического заболевания опции: внутривенная высокодозная терапия метилпреднизолоном (ВВМП), внутривенная терапия иммуноглобулином человека (ВВИГ) и высокообъёмный плазмаферез.

В большинстве случаев на фоне иммунной терапии острого периода наблюдается заметное клиническое улучшение. Метаанализ J. Xiao и соавт., включивший 324 больных A-GFAP-A, показал, что пациенты, получавшие только ВВМП, ВВМП в сочетании с ВВИГ и только высокообъёмный плазмаферез, демонстрировали примерно одинаковый ответ на лечение ($p = 0,769$) [14], что позволяет клиницистам выбирать любую из схем терапии в зависимости от тяжести клинической симптоматики, сопутствующих заболеваний и экономического положения пациента.

В случае монофазного течения A-GFAP-A иммунной терапии острого периода может быть достаточно. Однако у 20–50% пациентов наблюдается рецидивирующее течение заболевания, требующее длительной иммуносупрессии [5–7, 11, 36]. Зачастую рецидивы возникают на фоне снижения дозы пероральных стероидов, обычно назначаемых коротким курсом после «острой» иммунной терапии. Два рецидива, развившиеся у пациента М., по-видимому, также объясняются несвоевременным ранним снижением дозы преднизолона. В качестве терапии рецидивирующих или

рефрактерных случаев А-GFAP-А рекомендуется назначение микофенолата мофетила, азатиоприна, ритуксимаба или циклофосамида, хотя по результатам обеседивенного анализа азатиоприн показал меньшую эффективность для предотвращения рецидивов в сравнении с остальными опциями [14].

В представленном клиническом наблюдении выбор именно ритуксимаба в качестве долгосрочной иммунной терапии был обусловлен быстротой начала действия препарата. Это позволило, во-первых, использовать ритуксимаб и в качестве лечения острого периода А-GFAP-А (больной был госпитализирован к нам во время третьего обострения симптоматики). Во-вторых — отказаться от длительного приёма перорального преднизолона, необходимого в случае назначения циклофосамида, микофенолата мофетила или азатиоприна, что особенно актуально в связи с сопутствующим сахарным диабетом. Другой причиной рецидивирующего течения заболевания может быть его паранеопластическая этиология, для исключения которой пациенту М. было рекомендовано выполнение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с фтордезоксиглюкозой.

При своевременном и адекватном лечении прогноз для большинства больных А-GFAP-А хороший. Средний балл по модифицированной шкале Рэнкина, зарегистрированный после длительной (медиана — 20 мес) наблюдения

38 пациентов, равнялся 1 [6]. Хотя встречаются также неудовлетворительный ответ на иммунную терапию и выраженный остаточный неврологический дефицит [5, 36]. В серии из 22 клинических наблюдений было 2 летальных исхода у пациентов, отказавшихся от иммунной терапии [7].

Заключение

Представленное описание клинического случая А-GFAP-А и процесса диагностического поиска хорошо иллюстрирует возможные сложности, с которыми могут столкнуться практикующие врачи при обследовании подобных пациентов. А-GFAP-А бывает довольно трудно дифференцировать от других иммуноопосредованных и инфекционных расстройств. Клинические и параклинические данные, имитирующие таковые при инфекционном менингите (в особенности туберкулёзном) или при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС (ЗСОНМ, рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит), нередко приводят к задержке в постановке правильного диагноза и начале этиотропного лечения и, как следствие, к ухудшению прогноза пациентов. Необходимы дальнейшие исследования для углубления понимания патогенеза, разработки диагностических критериев и алгоритмов лечения А-GFAP-А, а также повышение осведомлённости об этом заболевании в профессиональном сообществе и расширение возможностей тестирования АТ к GFAP в России.

Список источников | References

- Fang B., McKeon A., Hinson S.R. et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol.* 2016;73(11):1297–1307. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.2549
- McKeon A., Benarroch E.E. Glial fibrillary acid protein: functions and involvement in disease. *Neurology.* 2018;90(20):925–930. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005534
- Caselli R.J., Boeve B.F., Scheithauer B.W. et al. Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis (NAIM): a reversible form of encephalopathy. *Neurology.* 1999;53(7):1579–1581. DOI: 10.1212/wnl.53.7.1579
- Aksamit A.J., Weinshenker B., Parisi J. Chronic microglial encephalomyelitis (CME). *Ann. Neurol.* 2012;72(suppl 16):S110.
- Dubey D., Hinson S.R., Jolliffe E.A. et al. Autoimmune GFAP astrocytopathy: Prospective evaluation of 90 patients in 1 year. *J. Neuroimmunol.* 2018;321:157–163. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.04.016
- Flanagan E.P., Hinson S.R., Lennon V.A. et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients. *Ann. Neurol.* 2017;81(2):298–309. DOI: 10.1002/ana.24881
- Gravier-Dumoncaeu A., Ameli R., Rogemond V. et al. Glial fibrillary acidic protein autoimmunity: a French cohort study. *Neurology.* 2022;98(6):e653–e668. DOI: 10.1212/WNL.00000000000013087
- McKeon A., Pittock S.J. Paraneoplastic encephalomyelopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2011;122(4):381–400. DOI: 10.1007/s00401-011-0876-1
- Kunchok A., Zekeridou A., McKeon A. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in Chinese patients. *Curr. Opin. Neurol.* 2019;32(3):452–458. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000676
- Shan F., Long Y., Qiu W. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a review of the literature. *Front. Immunol.* 2018;9:2802. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02802
- Long Y., Liang J., Xu H. et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in Chinese patients: a retrospective study. *Eur. J. Neurol.* 2018;25(3):477–483. DOI: 10.1111/ene.13531
- Kimura A., Takekoshi A., Shimohata T. Characteristics of movement disorders in patients with autoimmune GFAP astrocytopathy. *Brain Sci.* 2022;12(4):462. DOI: 10.3390/brainsci12040462
- Li J., Xu Y., Ren H. et al. Autoimmune GFAP astrocytopathy after viral encephalitis: a case report. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018;21:84–87. DOI: 10.1016/j.msard.2018.02.020
- Xiao J., Chen X., Shang K. et al. Clinical, neuroradiological, diagnostic and prognostic profile of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a pooled analysis of 324 cases from published data and a single-center retrospective study. *J. Neuroimmunol.* 2021;360:577718. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577718
- Martin A.L., Jolliffe E., Hertweck S.P. Ovarian teratoma associated with coexisting anti-n-methyl-D-aspartate receptor and glial fibrillary acidic protein autoimmune meningoencephalitis in an adolescent girl: a case report. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2018;31(3):321–324. DOI: 10.1016/j.jpapag.2017.12.009
- Kimura A., Takekoshi A., Yoshikura N. et al. Clinical characteristics of autoimmune GFAP astrocytopathy. *J. Neuroimmunol.* 2019;332:91–98. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.04.004
- Yang X., Xu H., Ding M. et al. Overlapping autoimmune syndromes in patients with glial fibrillary acidic protein antibodies. *Front. Neurol.* 2018;9:251. DOI: 10.3389/fneur.2018.00251
- Zhuang X., Jin K., Li X., Li J. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in children: a retrospective study. *Eur. J. Med. Res.* 2022;27(1):11. DOI: 10.1186/s40001-022-00641-y
- Chen J.J., Aksamit A.J., McKeon A. et al. Optic disc edema in glial fibrillary acidic protein autoantibody-positive meningoencephalitis. *J. Neuroophthalmol.* 2018;38(3):276–281. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000593
- Ciron J., Sourdrille F., Biotti D. et al. Area postrema syndrome: Another feature of anti-GFAP encephalomyelitis. *Mult. Scler.* 2020;26(2):253–255. DOI: 10.1177/1352458518817992
- Paul P., McKeon A., Pittock S.J. et al. GFAP IgG associated inflammatory polyneuropathy. *J. Neuroimmunol.* 2020;343:577233. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577233
- Tomczak A., Su E., Tugizova M. et al. A case of GFAP-astroglial autoimmunity presenting with reversible parkinsonism. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019;39:101900. DOI: 10.1016/j.msard.2019.101900
- C Novo A., Venegas Pérez B. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy presented as ataxia, myoclonus and bulbar syndrome: a case report and review of the literature. *BMJ Neurol. Open.* 2021;3(2):e000142. DOI: 10.1136/bmjno-2021-000142
- Joo J.Y., Yoo D., Ahn T.B. Parainfectious anti-glial fibrillary acidic protein-associated meningoencephalitis. *J. Mov. Disord.* 2022;15(1):66–70. DOI: 10.14802/jmd.21115
- Yang X., Zhang C., Zhang J. et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy mimics infectious meningitis: Two case reports. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;45:102350. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102350

26. Wang H., Chin J.H., Fang B.Y. et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy manifesting as subacute meningoencephalitis with descending myelitis: a case report. *BMC Neurol.* 2020;20(1):443. DOI: 10.1186/s12883-020-02021-7
27. Ding J., Ren K., Wu J. et al. Overlapping syndrome of MOG-IgG-associated disease and autoimmune GFAP astrocytopathy. *J. Neurol.* 2020;267(9):2589–2593. DOI: 10.1007/s00415-020-09869-2
28. Li J., Wang C., Cao Y. et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy mimicking acute disseminated encephalomyelitis: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(25):e26448. DOI: 10.1097/MD.00000000000026448
29. Sakashita Y., Nozaki I., Hamaguchi T. et al. A case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy presenting with magnetic resonance imaging mimics of multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2022;218:107272. DOI: 10.1016/j.clineuro.2022.107272
30. Sechi E., Morris P.P., McKeon A. et al. Glial fibrillary acidic protein IgG related myelitis: characterisation and comparison with aquaporin-4-IgG myelitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2019;90(4):488–490. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318004

Информация об авторах

- Чеканова Екатерина Олеговна* — аспирант, врач-невролог 6-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5442-0877>
- Шабалина Алла Анатольевна* — д.м.н., в.н.с., рук. лаб. гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>
- Симанив Тарас Олегович* — к.м.н., с.н.с. 6-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>
- Коновалов Родион Николаевич* — к.м.н., с.н.с. отд. лучевой диагностики Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>
- Добрынина Лариса Анатольевна* — д.м.н., г.н.с., зав. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>
- Калашникова Людмила Андреевна* — д.м.н., проф., г.н.с. 3-го неврологического отд. ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1142-0548>
- Губанова Мария Владимировна* — к.м.н., н.с. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9893-712X>
- Захарова Мария Николаевна* — д.м.н., г.н.с., руководитель 6-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

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

31. Azzolini F., Farina A., Gastaldi M. et al. Leptomeningeal Gadolinium Enhancement in Autoimmune GFAP Astrocytopathy. *Neurology.* 2022;98(17):720–722. DOI: 10.1212/WNL.00000000000020291
32. Salvarani C., Brown R.D.Jr., Calamia K.T. et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis: a syndrome involving small cerebral vessels. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(5):264–271. DOI: 10.1097/MD.0b013e31818896e1
33. Williams D.W. 3rd, Elster A.D., Kramer S.I. Neurosarcoidosis: gadolinium-enhanced MR imaging. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1990;14(5):704–707.
34. Tateishi U., Terae S., Ogata A. et al. MR imaging of the brain in lymphomatoid granulomatosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2001;22(7):1283–1290.
35. Ganta K., Malik A.M., Wood J.B., Levin M.C. Radial contrast enhancement on brain magnetic resonance imaging diagnostic of primary angitis of the central nervous system: a case report and review of the literature. *J. Med. Case Rep.* 2014;8:26. DOI: 10.1186/1752-1947-8-26
36. Yang X., Liang J., Huang Q. et al. Treatment of Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: follow-up in 7 cases. *Neuroimmunomodulation.* 2017;24(2):113–119. DOI: 10.1159/000479948

Information about the authors

- Ekaterina O. Chekanova* — postgraduate student, neurologist, 6th Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5442-0877>
- 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, <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>
- Taras O. Simaniv* — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, 6th Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7256-2668>
- Rodion N. Kononov* — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Department of radiation diagnostics, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5539-245X>
- Larisa A. Dobrynina* — D. Sci. (Med.), chief researcher, Head, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>
- Lyudmila A. Kalashnikova* — D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher, 3rd Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1142-0548>
- Maria V. Gubanova* — Cand. Sci. (Med.), researcher, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9893-712X>
- Maria N. Zakharova* — D. Sci. (Med.), principal researcher, Head, 6th Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

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.



Клинический случай реорганизации кортикоспинального тракта дополнительной моторной зоны при постгипоксическом поражении центральной нервной системы у ребёнка

Д.С. Каньшина¹, И.А. Мельников¹, М.В. Ублинский¹, С.С. Никитин², С.А. Валлиулина¹, Т.А. Ахадов¹, М.А. Сурма³

¹ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение ребёнка 3 лет в восстановительном периоде после перенесённого острого гипоксического состояния (утопление в пресной воде). Проведены диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция и магнитно-резонансная трактография с реконструкцией кортикоспинального тракта (КСТ) от первичной моторной коры и дополнительной моторной зоны (ДМЗ). Установлено, что постгипоксическое поражение мозга привело к активации КСТ от ДМЗ, а период реорганизации сопровождался возникновением эпилептиформных паттернов, подтверждающих временную гипервозбудимость кортикальных нейронов. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии у ребёнка восстановления моторной функции в восстановительном периоде острого постгипоксического состояния при наличии КСТ только от ДМЗ.

Ключевые слова: кортикоспинальный тракт; дополнительная моторная зона; постгипоксическое состояние; транскраниальная магнитная стимуляция; моторный вызванный потенциал

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациента.

Источник финансирования. Исследование поддержано грантом Правительства г. Москвы (проект № 2412-9).

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

Адрес для корреспонденции: 119180, Россия, Москва, ул. Большая Полянка, д. 22. ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии». E-mail: dr.d.kanshina@gmail.com. Каньшина Д.С.

Для цитирования: Каньшина Д.С., Мельников И.А., Ублинский М.В., Никитин С.С., Валлиулина С.А., Ахадов Т.А., Сурма М.А. Клинический случай реорганизации кортикоспинального тракта дополнительной моторной зоны при постгипоксическом поражении центральной нервной системы у ребёнка. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(4):97–101.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.12>

Поступила 27.02.2023 / Принята в печать 18.04.2023 / Опубликовано 25.12.2023

A Clinical Case of Corticospinal Tract Reorganization of Supplementary Motor Area in a Child After Acute Hypoxic Brain Injury

Daria S. Kanshina¹, Ilya A. Melnikov¹, Maksim V. Ublinsky¹, Sergey S. Nikitin², Svetlana A. Valliulina¹, Tolibdzhon A. Akhadov¹, Maria A. Surma³

¹Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia;

²Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov, Moscow, Russia;

³National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Abstract

We present clinical observation of a 3-year-old child during recovery after acute hypoxic brain injury (freshwater drowning). Using diagnostic transcranial magnetic stimulation and magnetic resonance tractography with reconstruction of the corticospinal tract (CST) originated from the primary motor cortex and supplementary motor area (SMA), we determined that hypoxic brain injury induced activation of CST from the SMA. The period of reorganization was associated with the development of epileptiform patterns, that confirms the transient hyperexcitability of cortical neurons. Our findings indicate no recovery of motor function after acute hypoxic brain injury when CST originated only from SMA.

Keywords: corticospinal tract; supplementary motor area; hypoxic encephalopathy; transcranial magnetic stimulation; motor evoked potential

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patient.

Source of funding. The study was supported by Moscow government grant (project No. 2412-9).

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

For correspondence: 119180, Russia, Moscow, Bolshaya Polyanka str., 22. Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology. E-mail: dr.d.kanshina@gmail.com. Kanshina D.S.

For citation: Kanshina D.S., Melnikov I.A., Ublinsky M.V., Nikitin S.S., Valliulina S.A., Akhadov T.A., Surma M.A. A clinical case of corticospinal tract reorganization of supplementary motor area in a child after acute hypoxic brain injury. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(4):97–101. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.4.12>

Received 27.02.2023 / Accepted 18.04.2023 / Published 25.12.2023

Введение

У детей транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) позволяет неинвазивно и безболезненно исследовать формирование и развитие кортикоспинального тракта (КСТ) в норме и при патологии. Описаны диагностические возможности ТМС при перинатальных поражениях КСТ у детей с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения и детским церебральным параличом [1]. Роль дополнительной моторной зоны (ДМЗ) как резервной области моторного контроля возрастает в случаях нарушения корковой моторной регуляции [2, 3]. Однако объективизировать данный факт в клинических условиях крайне сложно.

Представлено клиническое наблюдение формирования КСТ от ДМЗ в восстановительном периоде острого гипоксического состояния у ребёнка 3 лет

Описание клинического случая

Пациентка С., 3 года 2 мес, поступила в НИИ НДХиТ в отделение реабилитации на 50-е сутки после развития острого гипоксического состояния (утопление в пресной воде).

Из анамнеза известно, что ребёнок упал в бассейн и плавал в воде лицом вниз около 10 мин, после была замечена матерью. Проведённые матерью реанимационные мероприятия — без эффекта. Мать самостоятельно доставила ребёнка в больницу, где девочка была госпитализирована в отделение реанимации. Переведена на самостоятельное дыхание через трахеостому. После стабилизации состояния был согласован перевод ребёнка в НИИ НДХиТ.

При неврологическом осмотре:

- вегетативное состояние;
- тетрапарез;
- бульбарный синдром;
- Шкала инвалидности для оценки динамики социальной реинтеграции — 24 балла;
- Шкала оценки коммуникативных возможностей Быкова—Лукьянова — 21 балл (неблагоприятный реабилитационный прогноз) [4, 5].

На 56-е сутки от дебюта болезни проведена диагностическая ТМС согласно принятому алгоритму с помощью монофазного магнитного стимулятора «Нейро-МС» и 2-канального миографа «Нейро-МВП-Микро» («Нейро-софт»); использован кольцевой индуктор диаметром 9 см.

Область стимуляции локализована путём подачи однократных стимулов в проекции F3 для левой и F4 для правой гемисферы согласно международной схеме «10–20», интенсивностью от 50%, контралатерально стороне отведения моторного вызванного потенциала (МВП).

Направление электрического тока в кольцевом индукторе для левого полушария — по часовой стрелке, для правого — против. Одноразовые поверхностные электроды устанавливались в проекции *m. Abductor pollicis brevis* справа и слева в соответствии с контралатеральной схемой регистрации [6]. При смещении койла с шагом 1 см в случае наличия МВП определялась зона стимуляции, пороговое значение МВП с последующим увеличением силы стимула на 10–20% согласно алгоритму Rossini—Rothwell [7]. Оценивали параметры МВП: порог регистрации, латентность, амплитуда и форма.

При стимуляции в диапазоне интенсивности стимула 50–85% достоверно МВП зарегистрирован не был, отмечалось наличие артефакта стимуляции.

С целью нейровизуализации в тот же день выполнена магнитно-резонансная (МР) трактография с реконструкцией КСТ первичной моторной коры и ДМЗ с помощью магнитного томографа «Phillips Achieva dStream 3.0 T», программный пакет «MR Fiber Trak» в информационной системе «IntelliSpace Portal».

Единичные проекции были визуализированы только в левой гемисфере от ДМЗ (рис. 1).

При исследовании в динамике через 6 мес от дебюта болезни достоверно МВП не верифицирован, при этом даже единичный стимул интенсивностью 50% спровоцировал генерализованный тонический приступ продолжительностью 25 с, поэтому число предъявляемых стимулов было лимитировано. Реконструкция КСТ при МР-трактографии в динамике продемонстрировала значительное преобладание по объёму правого КСТ от ДМЗ в отсутствие КСТ от первичной моторной коры (рис. 2).

Ребёнку был проведён видео-ЭЭГ-мониторинг в стороннем учреждении: в бодрствовании и во сне зарегистрированы разряды эпилептиформной активности в вертексном регионе (Fz-Cz-Pz) с периодическим распространением на левый центрально-теменной регион (C3-P3) либо билатерально, индекс представленности во сне средний, в бодрствовании — низкий. За время записи были зарегистриро-

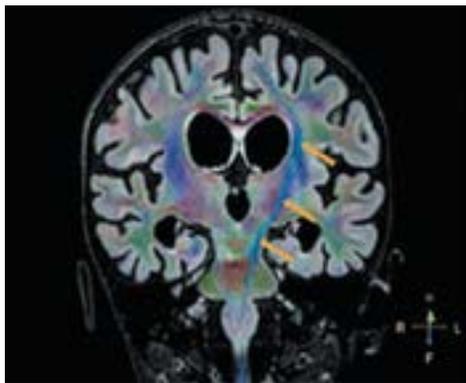


Рис. 1. МР-трактография пациентки С. с реконструкцией КСТ на 56-е сутки от дебюта болезни.

Визуализация единичных проекций от ДМЗ слева — голубой цвет (стрелки).

Fig. 1. MR tractogram with CST reconstruction of patient S. on day 56 from injury. Single CST projections from SMA (blue) are seen on the left (arrows).

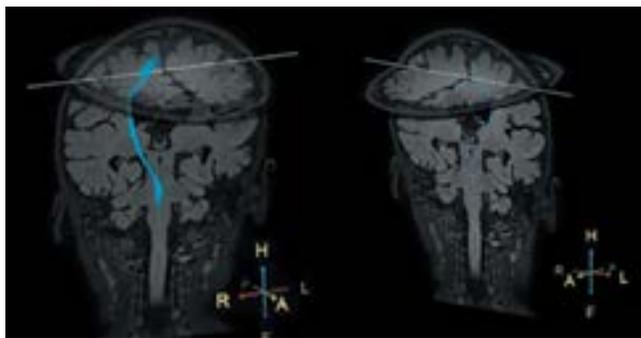


Рис. 2. МР-трактография пациентки С. через 6 мес от дебюта болезни. Преобладание КСТ (голубой цвет) от дополнительной моторной зоны правой гемисферы.

Fig. 2. MR tractogram of patient S. in 6 months from injury. Predominance of CST originating from right SMA (blue).

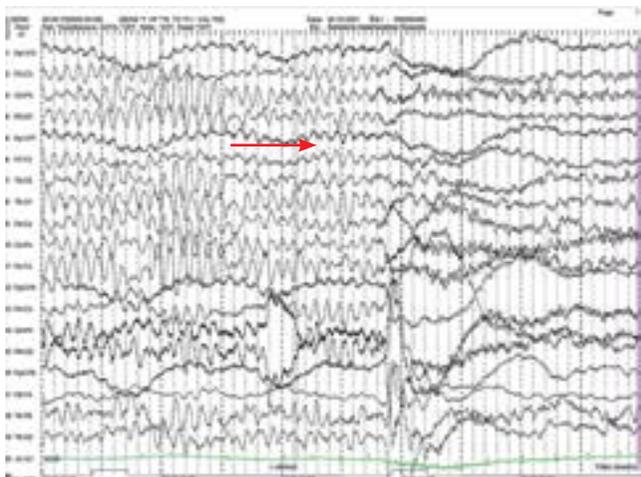


Рис. 3. Фрагмент ЭЭГ-мониторинга пациентки С. при бодрствовании через 6 мес от дебюта болезни.

Биполярный монтаж, развёртка 10 с/страница, чувствительность 7 мкВ/дел. Фильтр высоких частот 70 Гц, низких — 1 Гц. Регистрация иктального паттерна (синяя стрелка).

Fig. 3. EEG monitoring in patient S. during the awake stage in 6 months from injury.

Bipolar montage, paper speed 10 sec/page, sensitivity 7 μ V/div, low-pass filter: 70 Hz, high-pass filter: 1 Hz. Ictal pattern (blue arrow).

ваны 4 генерализованных моторных тонических приступа, сопровождавшихся десинхронизацией ритма и быстроволновой активностью бета-диапазона (иктальный паттерн), и события неэпилептологического генеза (рис. 3). Ребёнок был консультирован эпилептологом, рекомендован приём депакина 8 мг/сут (33 мг/кг/сут), клоназепама 1,5 мг/сут.

При обследовании через 1 год был зарегистрирован воспроизводимый полифазный контралатеральный МВП в ответ на ТМС левой гемисферы интенсивностью 66–68%, максимальной амплитудой до 0,467 мВ и минимальной латентностью 17,2 мс. При стимуляции правой гемисферы ответов с мышц левой кисти не получено. При МР-трактографии симметричные КСТ от ДМЗ визуализированы в гемисферах справа и слева в отсутствие КСТ от первичной моторной коры (рис. 4). В процессе проведения исследования эпилептических событий не отмечалось, пациентка находилась на терапии антиконвульсантами. За прошед-

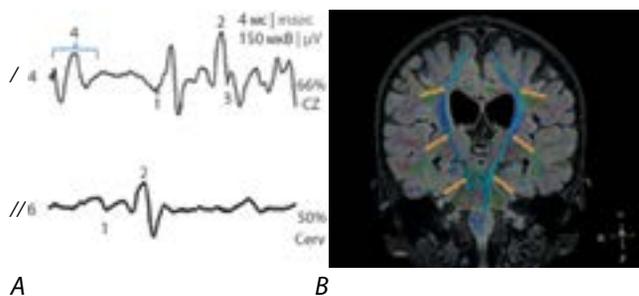


Рис. 4. Обследование пациентки С. через 1 год от дебюта болезни.

A — регистрация МВП — порог 66% (**I** — кортикальный МВП; **II** — сегментарный МВП). **1** — точка отклонения ответа от изолинии; **2** — точка максимального положительного отклонения от изолинии; **3** — точка окончания воспроизведения ответа; **4** — артефакт стимуляции.

B — МР-трактография — симметричные КСТ (голубой цвет, стрелки) от ДМЗ обеих гемисфер.

Fig. 4. Patient S.'s evaluation 1 year from injury.

A — MEP recording, 66% threshold (**I** — cortical MEP; **II** — segmental MEP). **1** — response isoline deflection point; **2** — maximum isoline positive deflection point; **3** — response reproduction end point; **4** — stimulation artifact.

B — MR tractography: symmetric bilateral CSTs (blue) originating from SMA (arrows).

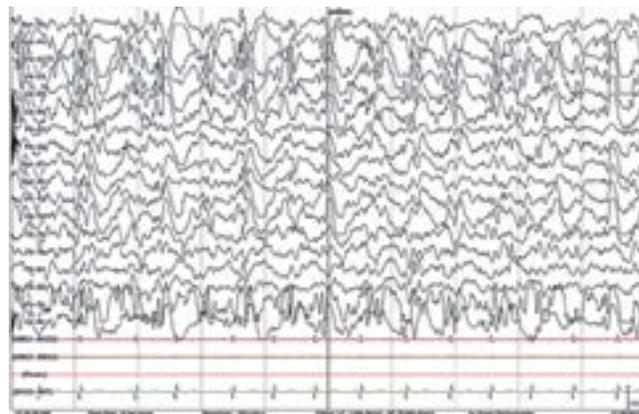


Рис. 5. Фрагмент ЭЭГ-мониторинга пациентки С. во сне через 1 год от дебюта болезни.

Биполярный монтаж, развёртка 10 с/страниц, чувствительность 150 мкВр-р, фильтр высоких частот 70 Гц, низких — 1,0 Гц.

Fig. 5. Sleep EEG in patient S. 1 year from injury.

Bipolar montage, paper speed 10 sec/page, sensitivity 150 μ Vp-r, low-pass filter: 70 Hz, high-pass filter: 1.0 Hz.

ший между госпитализациями период пациентке был проведён видео-ЭЭГ-мониторинг в динамике. ЭЭГ-паттернов приступов не зарегистрировано, в бодрствовании и во сне регистрировалась региональная эпилептиформная активность в центрально-вертексных отделах (Cz) периодически с распространением на теменно-центральные отделы, преимущественно билатерально, а также независимо слева и справа, представленная комплексами спайк–медленная волна, по своей морфологии разряды соответствуют «роландическим спайкам», индекс представленности эпилептиформной активности низкий в бодрствовании, во сне на отдельных эпохах достигает высоких значений (рис. 5). Ребёнку была скорректирована антиконвульсантная терапия: топирамат 100 мг/сут, доза клоназепама снижена до 0,625 мг/сут.

Четвёртое обследование было проведено спустя 1,5 года от развития постгипоксического состояния. Регистрация МВП выполнялась одновременно по 2 отведениям с *m. Abductor pollicis brevis* с двух сторон во время попеременной стимуляции правой и левой гемисфер. Достоверного МВП в ответ на стимуляцию правого и левого полушария не зарегистрировано. Данные видео-ЭЭГ-мониторинга оставались без динамики, терапия не менялась.

Обсуждение

Исследования по оценке диагностической значимости ТМС у детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы (ЦНС) акцентировали внимание на клинко-визуализационно-нейрофизиологических коррелятах. Отмечено, что модели реорганизации КСТ зависят от того, в каком возрасте возникло поражение корковых моторных зон. Если поражение случилось в возрасте до 2 лет, ипсилатеральное полушарие берёт на себя функцию моторного контроля поражённой конечности, а избыточная пластичность нейронов приводит к их гипервозбудимости вплоть до возникновения эпилептиформных паттернов вследствие гипоксическо-ишемического поражения головного мозга [1].

Как показывает наше наблюдение, обширное постгипоксическое поражение у ребёнка в возрасте 3 лет привело к активации КСТ от ДМЗ, а период реорганизации сопровождался возникновением тонических генерализованных приступов и эпилептиформной активности, подтверждающей временную гипервозбудимость кортикальных нейронов. Другие моторные феномены не имели эпилептического генеза и были расценены как проявления постаноксического миоклонуса, описанного в литературе в рамках синдрома Лэнса–Адамса [8].

Известен факт ипсилатерального контроля проксимальной мускулатуры у здоровых испытуемых. У детей с черепно-мозговой травмой в раннем возрасте ипсилатеральные тракты участвуют преимущественно в моторном контроле дистальных отделов конечностей [9]. Ряд исследований

демонстрируют противоречивые данные о возбудимости первичной моторной коры в зависимости от типа реорганизации контра- и ипсилатеральных трактов у детей с перинатальным поражением ЦНС [10].

Одновременная регистрация сопоставимых по латентности и форме контра- и ипси-МВП, в том числе у детей с перинатальным острым нарушением мозгового кровообращения и агнезией мозолистого тела, показала, что в проведении импульсов участвуют проприо- и ретикулоспинальные тракты [9, 11]. Это заставило усомниться в роли комиссур в проведении импульса.

Считается, что тракты ДМЗ, имеющие моносинаптическое соединение со спинным мозгом, менее возбудимы, чем проекции первичной моторной коры [12]. В представленном случае обширное поражение ЦНС произошло в возрасте 3 лет, в период активного формирования коркового моторного контроля. Возможно, именно это повлияло на сохранность моторных трактов ДМЗ, т.к. эта зона, наряду с верхней теменно-затылочной корой, передней интрапаритетальной бороздой, вентральной премоторной корой, дорсолатеральной префронтальной корой, задней и средней теменными бороздами участвует в формировании бимануальных движений — являясь по сути частью нейросети с обширным функционалом [13].

Представленные данные совпадают с ранее описанными паттернами реорганизации КСТ с включением ДМЗ как зоны моторного контроля функции кисти у детей с поражением головного мозга. Однако, как и другие исследователи, мы вынуждены признать, что малое число клинических наблюдений не позволяет делать обобщающие выводы об особенностях процесса восстановления у детей с острым постгипоксическим поражением головного мозга [14].

В нашем наблюдении имеет место визуализационно-нейрофизиологическая диссоциация: наличие КСТ от ДМЗ в отсутствие достоверно воспроизводимых МВП в раннем восстановительном периоде острого постгипоксического состояния. Однократное появление контралатерального МВП в процессе полуторалетнего наблюдения не может расцениваться как критерий восстановления утраченного моторного контроля.

Заключение

Имеющиеся данные отражают отсутствие восстановления КСТ от первичной моторной коры после тяжёлого постгипоксического поражения ЦНС у ребёнка в возрасте 3 лет. Наличие КСТ от ДМЗ, по данным трактографии, клинически не сопровождалось восстановлением моторной функции у ребёнка за описанный период наблюдения. Вынесение суждения о перспективах реабилитационных мероприятий в случаях острого постгипоксического повреждения головного мозга у детей по данным ТМС и МР-трактографии требует большего числа клинических наблюдений.

Список источников | References

1. Tekgul H., Saz U., Yilmaz S., et al. Transcranial magnetic stimulation study for the investigation of corticospinal motor pathways in children with cerebral palsy. *J. Clin. Neurosci.* 2020;78:153–158. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.04.087
2. Fujimoto H., Mihara M., Hattori N. et al. Cortical changes underlying balance recovery in patients with hemiplegic stroke. *Neuroimage.* 2014;85(Pt 1):547–554. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.014
3. Konrad C., Jansen A., Henningsen H. et al. Subcortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp. Brain Res.* 2006;172(3):361–369. DOI: 10.1007/s00221-006-0352-7
4. Rappaport M., Hall K.M., Hopkins K. et al. Disability rating scale for severe head trauma: coma to community. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1982;63(3):118–123.
5. Быкова В.И., Лукьянов В.И., Фуфаева Е.В. Диалог с пациентом при угнетении сознания после глубоких повреждений головного мозга. Консультативная психология и психотерапия. 2015;23(3):9–31. Выкова V.I., Lukanov V.I., Fufaeva E.V. Dialogue with the patient in low consciousness state after severe brain damages. *Counseling Psychology and Psychotherapy.* 2015;23(3):9–31. DOI: 10.17759/cpp.2015230302
6. Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985;1(8437):1106–1107. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4
7. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* 2015;126(6):1071–1107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001

Информация об авторах

Каньшина Дарья Сергеевна — к.м.н., врач функциональной диагностики, врач-невролог, с.н.с. отдела функциональной диагностики ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5142-9400>

Мельников Илья Андреевич — к.м.н., врач-рентгенолог, с.н.с., зав. отд. магнитно-резонансной и компьютерной томографии, ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2910-3711>

Ублинский Максим Владимирович — к.б.н., н.с. ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4627-9874>

Никитин Сергей Сергеевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой генетики неврологических болезней Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Валлиулина Светлана Альбертовна — д.м.н., профессор, зам. директора по медицинским и экономическим вопросам, руководитель отдела реабилитации ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1622-0169>

Ахадов Толибджон Абдулаевич — д.м.н., профессор, рук. отдела лучевых методов диагностики ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3235-8854>

Сурма Мария Александровна — врач-невролог, врач функциональной диагностики ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3692-2109>

Вклад авторов: Каньшина Д.С. — дизайн статьи, обзор литературы по теме, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Мельников И.А., Ублинский М.В. — получение данных для анализа, написание текста рукописи; Никитин С.С. — дизайн статьи, обзор литературы, написание текста рукописи; Валлиулина С.А., Ахадов Т.А. — дизайн статьи, анализ полученных данных; Сурма М.А. — написание текста рукописи, проверка интеллектуального содержания статьи.

8. Голубев В.Л., Меркулова Д.М., Зенкевич А.С. Постаноксический миоклонус (синдром Лэнса—Эдамса). *Журнал имени А.М. Вейна для практикующего врача «Лечение заболеваний нервной системы».* 2012;(2): 36–38. Golubev V.L., Merkulova D.M., Zenkevich A.S. Post-anoxic myoclonus (Lance—Adams Syndrome). *Journal named after A.M. Wayne for the practitioner "Treatment of diseases of the nervous system".* 2012;(2):36–38.
9. Staud M., Grodd W., Gerloff C. et al. Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study. *Brain.* 2002;125(Pt 10):2222–2237. DOI: 10.1093/brain/awf227
10. Grunt S., Newman C.J., Saxer S. et al. The Mirror illusion increases motor cortex excitability in children with and without hemiparesis. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2017;31(3):280–289. DOI: 10.1177/1545968316680483
11. Ziemann U., Ishii K., Borgheresi A. et al. Dissociation of the pathways mediating ipsilateral and contralateral motor-evoked potentials in human hand and arm muscles. *J. Physiol.* 1999;518(Pt 3):895–906. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1999.0895p.x
12. Baker K., Carlson H.L., Zewdie E. et al. Developmental remodelling of the motor cortex in hemiparetic children with perinatal stroke. *Pediatr. Neurol.* 2020;112:34–43. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.08.004
13. Gallivan J.P., McLean D.A., Flanagan J.R. et al. Where one hand meets the other: limb-specific and action-dependent movement plans decoded from preparatory signals in single human frontoparietal brain areas. *J. Neurosci.* 2013;33(5):1991–2008. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0541-12.2013
14. Weinstein M., Green D., Rudisch J. et al. Understanding the relationship between brain and upper limb function in children with unilateral motor impairments: a multimodal approach. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2018;22(1):143–154. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.09.012

Information about the authors

Daria S. Kanshina — Cand. Sci. (Med.), functional diagnostics doctor, neurologist, senior researcher, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5142-9400>

Ilya A. Melnikov — Cand. Sci. (Med.), radiologist, senior researcher, Head, CT-MRI Department, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2910-3711>

Maksim V. Ublinsky — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Candidate of Biological Sciences, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4627-9874>

Sergey S. Nikitin — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of genetics of neurological diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Svetlana A. Valliulina — D. Sci. (Med.), Professor, Director for medical and economic issues, Head, Rehabilitation department, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1622-0169>

Tohibdzhon A. Akhadov — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Radiology department, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3235-8854>

Maria A. Surma — neurologist, doctor of functional diagnostics, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3692-2109>

Authors' contributions: Kanshina D.S. — article design, literature review on the topic, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript; Melnikov I.A. — obtaining data for analysis, writing the text of the manuscript; Ublinsky M.V. — obtaining data for analysis, writing the text of the manuscript; Nikitin S.S. — article design, literature review on the topic, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript; Valliulina S.A., Akhadov T.A. — article design, analysis of the obtained data; Surma M.A. — writing the text of the manuscript, checking the intellectual content of the article.