

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Прогностическая значимость
моторных вызванных потенциалов
при оперативных вмешательствах**

**Неврологические осложнения
и патогенетическая терапия
при хронической интоксикации
закрытым азотом**

**Гены-кандидаты,
участвующие в развитии
антипсихотик-индуцированной
тардивной дискинезии**

**Синдром мозжечковой атаксии,
невропатии и вестибулярной
арефлексии (CANVAS)**

NEUROMUSCULAR

TOM 10

2 0 2 0

Журнал «Нервно-мышечные болезни» включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO и DOAJ.



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ
www.neuromuscular.ru

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

Главная задача журнала «Нервно-мышечные болезни» – публикация современной информации о научных клинических исследованиях, новых методах диагностики и лечения болезней нервной системы.

Цель издания – информировать о достижениях в области патологии периферических нервов и мышц, сформировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода и объединения специалистов разных областей медицинской науки: кардиологов, пульмонологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, генетиков, иммунологов, морфологов, реабилитологов, специалистов в области нейрофизиологии и нейровизуализации и всех интересующихся нервно-мышечной патологией.

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru.
www.abvpress.ru

Статьи направлять на e-mail:
neuromuscular.diseases@gmail.com

Выпускающий редактор Л.М. Борискина
Boriskina.lidiya@gmail.com
Корректор Т.В. Помилуйко

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Нервно-мышечные
болезни» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая
может не совпадать
с мнением редакции.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Нервно-мышечные болезни.
2020. Том 10. № 3. 1–80.
1.12.2020

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».
127273, Москва, Сигнальный
проезд, 19.

Тираж 7500 экз.
Бесплатно.
www.nmb.elpub.ru

3 ТОМ 10
'20

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, невролог, председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Супонева Наталья Александровна, д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, невролог, врач функциональной диагностики, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии, научный консультант Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Борискина Лидия Михайловна, невролог (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Дружинин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., невролог, ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артеменко Ада Равильевна, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Дадали Елена Леонидовна, д.м.н., профессор, генетик, главный научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., генетик, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, невролог, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, руководитель Центра медицины сна ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» (Москва, Россия)

Куренков Алексей Львович, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Куцев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», заведующий кафедрой РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный внештатный генетик Минздрава России по медицинской генетике (Москва, Россия)

Лапин Сергей Владимирович, к.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., профессор, невролог ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России» (Москва, Россия)

Руденко Дмитрий Игоревич, д.м.н., невролог, руководитель Нейроцентра Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург, Россия)

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, невролог, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Строков Игорь Алексеевич, к.м.н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор, педиатр, руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Федотов Валерий Павлович, к.м.н., главный внештатный генетик Воронежской области, заведующий медико-генетической консультацией БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринь Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», главный нейрохирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Казakov Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, невролог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Николаев Сергей Глебович, к.м.н., невролог, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Новиков Михаил Леонидович, травматолог, ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева» (Ярославль, Россия)

Раденска-Лоповок Стефка Господиновна, д.м.н., профессор, ревматолог, руководитель лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

Ревенко Сергей Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

МакКомас Алан, профессор, невролог, Университет McMaster (Гамильтон, Канада)

Уртизбереа Антони, педиатр, главный консультант отделения нервно-мышечной патологии в госпитале Эндэ, заместитель директора Центра обращений больных с нервно-мышечной патологией Эндэ (Эндэ, Франция)

Франссен Хессел, доцент, невролог, отделение неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

The journal of the Regional Public Organization "ASSOCIATION OF NEUROMUSCULAR DISORDERS SPECIALISTS"

The journal "Neuromuscular Diseases" is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

The journal is included in the Scientific e-library and Russian Scientific Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, Web of Science Core Collection, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

The principal objective of the "Neuromuscular Diseases" journal is publication of current information on scientific clinical studies, new methods of diagnosis and treatment of disorders of the nervous system.

The aim of the edition is to provide information on breakthroughs in the area of pathology of peripheral nerves and muscles, to form an understanding of the necessity of complex interdisciplinary approach and cooperation between specialists in various medical fields: cardiologists, pulmonologists, endocrinologists, gastroenterologists, geneticists, immunologists, rehabilitation therapists, specialists in neurophysiology and neurovisualization, endocrinologists, and anyone else interested in neuromuscular pathology.

FOUNDED IN 2011

3^{Vol. 10}
'20

Founder:
PH "ABV-Press"

Editorial office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Send articles to e-mail:
neuromuscular.diseases@gmail.com

Managing Editor L.M. Boriskina
Boriskina.lidiya@gmail.com

Proofreader T.V. Pomiluyko
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
A.G. Prilepskaya, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information*

Technologies, and Mass Media
(PI No. FS77-44264
dated 17 March 2011).

**If materials are reprinted
in whole or in part, reference must
necessarily be made
to the "Nervno-Myshechnye Bolezni".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Nervno-Myshechnye Bolezni.
2020. Volume 10. No 3. 1-80.
1.12.2020.

©PH «ABV-Press», 2020
Pressa Rossii catalogue index:90986
Printed at the Mediacolor LLC. 19,
Signalny Proezd, Moscow, 127273.
7,500 copies.
Free distribution.

www.nmb.elpub.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin Sergey S., MD, PhD, Professor, Neurologist, Chairman of the Regional Public Organization "Association of Neuromuscular Disorders Specialists" (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Polyakov Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Geneticist, Head of the DNA Diagnostic Laboratory, Medical and Scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Suponeva Natalia A., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, Head of the Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Scientific Advisor of the Center for Diseases of the Peripheral Nervous System, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Boriskina Lidiya M., Neurologist (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR

Druzhinin Dmitry S., MD, PhD, Neurologist, Department of Neurological Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl' State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl', Russia)

EDITORIAL BOARD

Artemenko Ada R., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dadali Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist, Principal Researcher, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Zakharova Ekaterina Yu., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Illarioshkin Sergey N., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Neurologist, Head of the Department of Brain Researches, Deputy of General Director in Research Board, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalinkin Aleksandr L., MD, PhD, Cardiologist, Head of the Department of Sleep Medicine, Federal Clinical and Scientific Center, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Kurenkov Aleksey L., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher of the Board of Psychoneurology and Psychosomatic Pathology, National Scientific Practical Center of Children's Health, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kutsev Sergey I., MD, PhD, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director of Medical and scientific Center of Medical Genetics, chief supernumerary geneticist of the Russian Ministry of Health for medical genetics (Moscow, Russia)

Lapin Sergey V., MD, PhD, Allergist/Immunologist, Head of the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Central Children's Clinical Hospital, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Rudenko Dmitry I., MD, PhD, Neurologist, Head of the Neurocenter, City Hospital No 2 (Saint Petersburg, Russia)

Spirin Nikolay N., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics, Yaroslavl' State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl', Russia)

Strokov Igor A., MD, PhD, Neurologist, Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sukhorukov Vladimir S., MD, PhD, Professor, Pediatrician, Head of the Research Laboratory of General Pathology, Yu.E. Veltishchev Moscow Research and Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Fedotov Valeriy P., MD, PhD, Principal Geneticist of Voronezh Region, Head of the Medical Genetic Counseling, Voronezh Regional Clinical Hospital No 1 (Voronezh, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Grin' Andrey A., MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Kazakov Valeriy M., MD, PhD, Professor, Neurologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Nikolaev Sergey G., MD, PhD, Department of Neurology with Course of Neurosurgery, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Novikov Mikhail L., MD, Traumatology Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care (Yaroslavl', Russia)

Radenska-Lopovok Stefka G., MD, PhD, Professor, Rheumatologist, Head of the Laboratory for Morphogenesis of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

Revenko Sergey V., MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

McComas Alan, MD, PhD, Professor (McMaster University), Neurologist (Hamilton, Canada)

Urtizberea Andoni, MD, Pediatrician, Principal Consultant, Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital, Deputy Director, Center for Resorts of Patients with Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital (Hendaye, France)

Franssen Hessel, MD, PhD, Associated Professor, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Е.Э. Вайман, Н.А. Шнайдер, Н.Г. Незнанов, Р.Ф. Насырова*
Гены-кандидаты, участвующие в развитии антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией 10
- Е.П. Нужный, С.Н. Иллариошкин*
Синдром мозжечковой атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии (CANVAS): обзор литературы 27

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- С.Б. Артемьева, Л.М. Кузенкова, Е.С. Ильина, Ю.А. Курсакова, Л.М. Колпакчи, Е.Ю. Сапего, А.А. Голенко, С.Г. Попович, Д.В. Паршин, О.А. Шидловская, Ю.О. Папина, А.В. Монахова, Д.В. Володавец*
Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России 35
- Д.В. Яковлева, Д.С. Каньшина, М.Г. Подгурская, А.Н. Кузнецов, О.И. Виноградов, Б.А. Теплых, Ш.М. Магоммедов*
Прогностическая значимость моторных вызванных потенциалов при оперативных вмешательствах по поводу устранения спинального стеноза на цервикальном уровне 42
- Н.А. Супонева, Д.А. Гришина, Д.А. Грозова, Н.В. Белова, М.А. Гинзберг, А.С. Ризванова, М.А. Пирадов*
Неврологические осложнения и патогенетическая терапия при хронической интоксикации закисью азота («веселящий газ») у посетителей ночных клубов 49
- А.В. Ставровская, Д.Н. Воронков, Э.А. Артёмова, Б.В. Белугин, М.М. Шмаров, Н.Г. Ямщикова, А.С. Гущина, А.С. Ольшанский, Б.С. Народицкий, С.Н. Иллариошкин*
Генетическая модель болезни двигательного нейрона у мышей линии B6S.JL-Tg: новые данные о динамике двигательных нарушений и иммуногистохимических проявлений нейродегенеративного процесса. 63

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Д.М. Гусева, Е.Л. Дадали*
Клинико-генетические характеристики двух российских больных с аутосомно-рецессивной микроцефалией 2-го типа, обусловленной мутациями в гене *WDR62* (OMIM: 604317) 74

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

 80

Contents

LECTURES AND REVIEWS

- E.E. Vaiman, N.A. Shnayder, N.G. Neznanov, R.F. Nasyrova*
Candidate genes involved in the development of antipsychotic-induced tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. 10
- E.P. Nuzhnyi, S.N. Illarioshkin*
Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): literature review 27

ORIGINAL REPORTS

- S.B. Artemieva, L.M. Kuzenkova, E.S. Ilyina, Yu.A. Kursakova, L.M. Kolpakchi, E.Yu. Sapego, A.A. Golenko, S.G. Popovich, D.V. Parshin, O.A. Shidlovskaya, Yu.O. Papina, A.V. Monakhova, D.V. Vlodayets*
The efficacy and safety of nusinersen within the expanded access program in Russia. 35
- D.V. Yakovleva, D.S. Kanchina, M.G. Podgurskaya, A.N. Kuznetsov, O.I. Vinogradov, B.A. Teplykh, S.M. Magomedov*
Prognostic significance of motor evoked potentials in surgical interventions to eliminate spinal stenosis at the cervical level. 42
- N.A. Suponeva, D.A. Grishina, D.A. Grozova, N.V. Belova, M.A. Ginzberg, A.S. Rizyanova, M.A. Piradov*
Neurological complications and pathogenetic therapy for chronic nitrous oxide intoxication (“laughing gas”) in nightclub visitors 49
- A.V. Stavrovskaya, D.N. Voronkov, E.A. Artyomova, B.V. Belugin, M.M. Shmarov, N.G. Yamshchikova, A.S. Gushchina, A.S. Olshansky, B.S. Naroditskiy, S.N. Illarioshkin*
Genetic model of motor neuron disease in B6SJL-Tg mice: new data on the dynamics of motor symptoms and immunohistochemical manifestations of the neurodegenerative process. 63

CLINICAL CASE

- D.M. Guseva, E.L. Dadali*
Clinical and genetic characteristics of 2 patients from Russia with autosomal-recessive microcephaly type 2, due to mutations of the *WDR62* gene (OMIM: 604317). 74

INFORMATION FOR AUTHORS 80

Гены-кандидаты, участвующие в развитии антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией

Е.Э. Вайман, Н.А. Шнайдер, Н.Г. Незнанов, Р.Ф. Насырова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России; 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Контакты: Регина Фаритовна Насырова reginaf@bekhterev.ru

Введение. Лекарственно-индуцированная дискинезия — ятрогенная нежелательная побочная реакция со стороны экстрапирамидной системы, возникающая на фоне приема лекарственных средств, чаще всего антипсихотиков, у пациентов с шизофренией. В конце XX в. проводились исследования поиска генов-кандидатов и носительства однонуклеотидных вариантов антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии.

Цель исследования — проанализировать результаты исследований, описывающих гены-кандидаты и их однонуклеотидные варианты, ассоциированные с антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезией.

Материалы и методы. Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных eLIBRARY, PubMed, Web of Science, Springer с использованием ключевых слов (тардивная дискинезия, лекарственно-индуцированная тардивная дискинезия, антипсихотики, нейролептики, типичные антипсихотики, атипичные антипсихотики, гены, полиморфизмы) и комбинированные поиски слов за последнее 10-летие.

Результаты. В обзоре рассмотрены гены-кандидаты, кодирующие белки/ферменты, участвующие в фармакодинамике и фармакокинетики антипсихотиков.

Заключение. Своевременное выявление генетических особенностей пациента может способствовать разработке диагностических тест-систем и в дальнейшем подбору максимально безопасной и эффективной антипсихотической терапии.

Ключевые слова: тардивная дискинезия, лекарственно-индуцированная тардивная дискинезия, антипсихотики, гены

Для цитирования: Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Гены-кандидаты, участвующие в развитии антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией. Нервно-мышечные болезни 2020;10(3):10–26.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-10-26



Candidate genes involved in the development of antipsychotic-induced tardive dyskinesia in patients with schizophrenia

E. E. Vaiman, N. A. Shnayder, N. G. Neznanov, R. F. Nasyrova

National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology named after V. M. Bekhterev, the Ministry of Health of Russia;
3 Bekhterev St., Saint-Petersburg 192019, Russia

Introduction. Drug-induced dyskinesia is an iatrogenic undesirable side reaction from the extrapyramidal system that occurs during the administration of drugs, most often antipsychotics in patients with schizophrenia. At the end of the 20th century, studies were conducted on the search for candidate genes and the carriage of single nucleotide variants of antipsychotics-induced tardive dyskinesia.

Purpose of the study — to analyze research results reflecting candidate genes and their single nucleotide variants associated with antipsychotic-induced tardive dyskinesia.

Materials and methods. We searched for full-text publications in Russian and English in the eLIBRARY, PubMed, Web of Science, Springer databases using keywords (tardive dyskinesia, drug-induced tardive dyskinesia, antipsychotics, antipsychotics, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, genes, polymorphisms) and combined searches for words over the past decade.

Results. The lecture discusses candidate genes encoding proteins/enzymes involved in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of antipsychotics

Conclusion. Timely identification of individual genetic characteristics of the patient can contribute to the development of diagnostic test systems and in the future selection of the safest and most effective antipsychotic therapy.

Key words: tardive dyskinesia, drug-induced tardive dyskinesia, antipsychotics, genes

For citation: Vaiman E. E., Shnayder N. A., Neznanov N. G., Nasyrova R. F. Candidate genes involved in the development of antipsychotic-induced tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2020;10(3):10–26. (In Russ).

Введение

Лекарственно-индуцированная дискинезия – ятрогенная побочная реакция со стороны экстрапирамидной системы, возникающая на фоне приема лекарственных средств, чаще всего антипсихотиков (АП), у пациентов с шизофренией. В конце XX в. проводились исследования поиска генов-кандидатов и носительства однонуклеотидных вариантов АП-индуцированной тардивной дискинезии (ТД). В данном обзоре мы собрали гены-кандидаты, участвующие в развитии АП-индуцированной ТД (см. рисунок, табл. 1).

Цель обзора – проанализировать результаты исследований, описывающих гены-кандидаты и их однонуклеотидные варианты, ассоциированные с АП-индуцированной ТД.

Материалы и методы

Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных eLIBRARY, PubMed, Web of Science, Springer по ключевым словам и их комбинациям (ТД, лекарственно-индуцированная ТД, АП, нейролептики, типичные АП, атипичные АП, гены, полиморфизмы) за последнее 10-летие. Кроме того, в обзор включены более ранние публикации, имеющие исторический интерес. Несмотря на всесторонний поиск по этим часто используемым базам данных

и поисковым терминам, нельзя исключать, что некоторые публикации могли быть пропущены.

Результаты

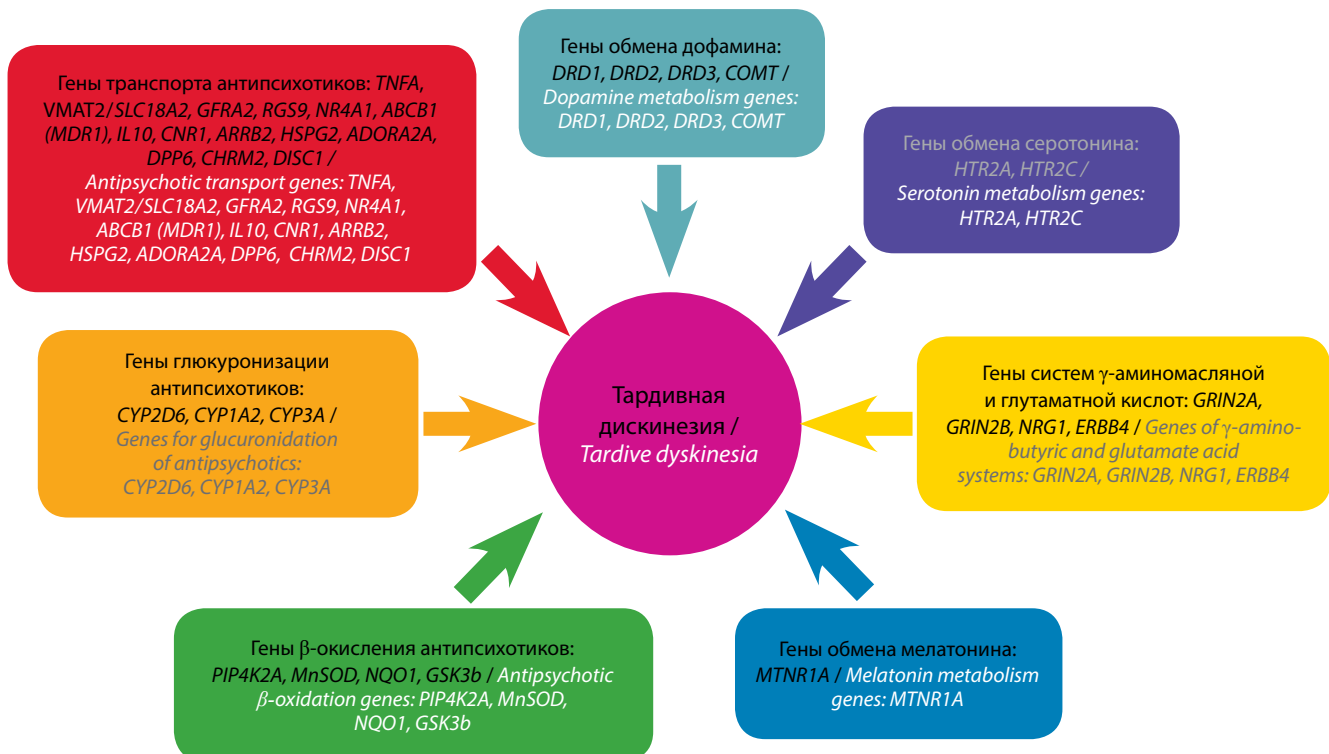
Гены дофаминовой системы

Ген *DRD1*

Дофамин был одним из первых изученных фармакодинамических генов в отношении риска развития АП-индуцированной ТД, потому что все АП в некоторой степени нацелены на систему дофамина. По данным исследований, только носительство аллеля G (rs4532) гена *DRD1* (*DRD1* – 48A>G) оказалось возможно связанным с риском развития АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [2].

Ген *DRD2*

Дофаминовый рецептор D₂ типа в основном экспрессируется в базальных ганглиях, области головного мозга, которая регулирует двигательную функцию [5]. Гиперчувствительность к дофамину является механизмом, лежащим в основе развития симптомов АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [2]. Следует отметить, что насыщенность дофаминовых рецепторов D₂ типа также выше у пациентов с шизофренией с АП-индуцированной ТД, чем у пациентов без нее [5]. Семейная встречаемость ТД поддерживает генетическую теорию в развитии АП-индуцированной



Гены-кандидаты риска развития антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии
Candidate genes of risk of antipsychotic-induced tardive dyskinesia

Таблица 1. Гены-кандидаты, кодирующие белки/ферменты, участвующие в фармакодинамике и фармакокинетике антипсихотиков
Table 1. Candidate genes encoding proteins/enzymes involved in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of antipsychotics

Ген Gene	Белок Protein	Локус Locus	ОНВ SNV	Эффект ОНВ Effect of SNV	Выборка пациентов (n) Sample of patients (n)	Авторы Authors
Мишени действия антипсихотиков Targets for antipsychotics						
<i>DRD1</i>	Дофаминовый рецептор 1-го типа Dopamine receptor type 1	5q35.2	rs4532 (-48A >G*)	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	316	Avinun R. и др., 2019 [1], Lanning R.K. и др., 2016 [2] Avinun R. et al., 2019 [1], Lanning R.K. et al., 2016 [2]
			rs6277 (C957T)	Носительство аллеля С ассоциировано с риском развития ТД Allele C carriage is associated with the risk of developing TD		
			rs6275 (C939T)	Носительство аллеля Т ассоциировано с риском развития ТД Allele T carriage is associated with the risk of developing TD		
<i>DRD2</i>	Дофаминовый рецептор 2-го типа Dopamine receptor type 2	11q23.2	rs1800497 (TaqIA)	Носительство аллеля С (A2) ассоциировано с риском развития ТД Allele C (A2) carriage is associated with the risk of developing TD	206	Müller D.J. и др., 2012 [4] Müller D.J. et al., 2012 [4]
			rs1079597 (TaqIB)	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD		
<i>DRD3</i>	Дофаминовый рецептор 3-го типа Dopamine receptor type 3	3q13.31	rs1799732 (-141C Ins/Del)	Носительство аллеля Del ассоциировано с риском развития ТД Allele Del carriage is associated with the risk of developing TD	100	Funahashi Y. и др., 2019 [6] Funahashi Y. et al., 2019 [6]
			rs6280 (Ser9Gly)	Носительство аллеля Gly ассоциировано с риском развития ТД Allele Gly carriage is associated with the risk of developing TD		
<i>COMT</i>	Катехол-О-метилтрансфераза Catechol-O-methyltransferase	22q11.21	rs905568	Носительство аллеля G ассоциировано с риском развития ТД Allele G carriage is associated with the risk of developing TD	171	Zai C.C. и др., 2018 [5], Zai C.C. и др., 2009 [7] Zai C.C. et al., 2018 [5], Zai C.C. et al., 2009 [7]
			rs4680 (Val158Met)	Носительство аллеля Met ассоциировано с риском развития ТД Allele Met carriage is associated with the risk of developing TD		
			rs165599	Генотип AA ассоциирован с риском развития ТД Genotype AA is associated with the risk of developing TD	226	Zai C.C. и др., 2010 [9] Zai C.C. et al., 2010 [9]

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Ген Gene	Белок Protein	Локус Locus	ОНВ SNV	Эффект ОНВ Effect of SNV	Выборка пациентов (n) Sample of patients (n)	Авторы Authors
<i>NR4A1</i> (<i>Nur77</i>)	Белок-1 ответа на фактор роста Growth factor response protein-1	12q13.13	rs2603751	Носительство аллеля С ассоциировано с риском развития ТД Allele C carriage is associated with the risk of developing TD	161	Novak G. и др., 2010 [10] Novak G. et al., 2010 [10]
			rs2701124	Носительство аллеля А ассоциировано с риском развития ТД Allele A carriage is associated with the risk of developing TD		
<i>HTR2A</i>	Серотониновый рецептор 2А типа Метаботропный G-белок-сопряженный рецептор Serotonin receptor type 2A Metabotropic G-protein coupled receptor	13q14.2	rs6313 (T102C)	Носительство аллеля С ассоциировано с риском развития ТД Allele C carriage is associated with the risk of developing TD	136	Basile V.S. и др., 2001 [11] Basile V.S. et al., 2001 [11]
<i>HTR2C</i>	Серотониновый рецептор 2С типа Трансмембранный G-протеин-связанный рецептор Serotonin receptor type 2C Transmembrane G-protein bound receptor	Xq23	Set23Cys	Носительство аллеля Set ассоциировано с риском развития ТД Allele Set carriage is associated with the risk of developing TD	212	Segman R. H. и др., 2000 [12] Segman R. H. et al., 2000 [12]
			rs4911871	Ассоциирован с риском развития ТД Allele Ser carriage is associated with the risk of developing TD		
<i>SLC6A11</i> , <i>GABRG3</i> и <i>GABRB2</i>	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Ассоциация с ТД при взаимодействии трех генов Associated with the risk of developing TD	280	Son W.Y. и др., 2014 [14] Son W.Y. et al., 2014 [14]
<i>GRIN2A</i>	NMDA-рецептор NMDA receptor	16p13.2	rs1345423 G/T	Носительство аллеля Т ассоциировано с риском развития ТД Allele T carriage is associated with the risk of developing TD	574	Ivanova S. и др., 2012 [15] Ivanova S. et al., 2012 [15]
<i>GRIN2B</i>	NMDA-рецептор NMDA receptor	12p13.1	rs2192970	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	491	Fedorenko O.Y. и др., 2014 [16] Fedorenko O.Y. et al., 2014 [16]
<i>PIP5K2A</i>	Фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназа типа 2 α Phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase type 2 α	10p12.2	rs10828317	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	2090	John J. и др., 2016 [17] John J. et al., 2016 [17]
			rs10734041			

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Ген Gene	Белок Protein	Локус Locus	ОНВ SNV	Эффект ОНВ Effect of SNV	Выборка пациентов (n) Sample of patients (n)	Авторы Authors
<i>MTHFR</i>	Метилентетрагидро- фолатредуктаза Methylenetetrahydrofolate reductase	1p36.22	rs4846049	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	2090	John J. и др., 2016 [17] John J. et al., 2016 [17]
<i>MTNR1A</i>	Рекомбинантный белок цело- века – рецептор мелатонина 1A Recombinant human protein melatonin receptor 1A	4q35.2	A-T-G	A-T-G ассоциирован с риском развития ТД A-T-G is associated with the risk of developing TD	418	Lanning R. К. и др., 2016 [2] Lanning R. K. et al., 2016 [2]
<i>IL10</i>	Интерлейкин 10 Interleukin 10	1q32.1	rs72393728	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	675	Yu L. и др., 2004 [18] He G. и др., 2006 [19] Yu L. et al., 2004 [18] He G. et al., 2006 [19]
		1q32.1	rs1800872			
<i>HSPG2</i>	Гепарансульфат протеогликан (перлекан) Heparan sulfate proteoglycan (perlecan)	1p36.12	rs2445142	Носительство аллеля G ассоциировано с риском развития ТД Allele G carriage is associated with the risk of developing TD	839	Zai C. С. и др., 2018 [20] Zai C. C. et al., 2018 [20]
<i>DPP6</i>	Белок дипептидилпептидазы 6 Protein dipeptidyl peptidase 6	7q36.2	rs6977820	Носительство аллеля A ассоциировано с риском развития ТД Allele A carriage is associated with the risk of developing TD	122	MacNeil R. R. и др., 2016 [21] Tanaka S. и др., 2013 [22] MacNeil R. R. et al., 2016 [21] Tanaka S. et al., 2013 [22]
		6q15	rs806374 T>C	Гаплотип CC ассоциирован с риском развития ТД Haplotype CC is associated with the risk of developing TD	191	Tiwari A. К. и др. [23] Tiwari A. K. et al. [23]
<i>CNR1</i>	Рецептор каннабиноида 1 Cannabinoid receptor 1	17p13.2	rs9450902	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	191	Lanning R. К. и др., 2016 [2] Lanning R. K. et al., 2016 [2]
		17p13.2	rs1045280 (Set280ser) -4155 C/C	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	381	Liou Y. J. и др., 2008 [24] Liou Y. J. et al., 2008 [24]
<i>CHRM2</i>	Мускариновый ацетилхолино- вый рецептор M2 Muscarinic acetylcholine receptor M2	7q33	rs2061174 rs1824024	Пограничная связь с ТД Border communication with TD	427	Saiz P. A. и др., 2008 [25] Saiz P. A. et al., 2008 [25]
					472	Boiko A. S. и др., 2019 [26] Boiko A. S. et al., 2019 [26]

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Ген Gene	Белок Protein	Локус Locus	ОНВ SNV	Эффект ОНВ Effect of SNV	Выборка пациентов (n) Sample of patients (n)	Авторы Authors
<i>DISC1</i>	«Нарушенный при шизофрении-1» Disrupted in schizophrenia 1	1q42.2	DISC1 rs11122 (359C1A2)	Носительство аллеля G ассоциировано с риском развития ТД Allele G carriage is associated with the risk of developing TD	193	Lu J.Y. и др., 2018 [27] Lu J.Y. et al., 2018 [27]
Белки-транспортеры Protein transporters						
<i>ABCB1</i> (MDR1)	P-гликопротеин P-glycoprotein	7q21.12	2677T/T 3435T/T	Носительство аллеля 2677T снижает риск развития ТД Allele 2677T carriage reduces the risk of developing TD Носительство аллеля 3435T снижает риск развития ТД Allele 3435T carriage reduces the risk of developing TD	100	Naumovska Z. и др., 2015 [28] Naumovska Z. et al., 2015 [28]
<i>TNFA</i>	Фактор некроза опухоли α Tumor necrosis factor α	6p21.33	rs1800629 (-308A/G)	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	760	Wang F. и др., 2012 [29] Wang F. et al., 2012 [29]
<i>SOD2</i> , ко-дирующий <i>MnSOD</i> <i>SOD2</i> , coding <i>MnSOD</i>	Супероксиддисмутаза Superoxidodismutase	6q25.3	rs4880 (Val19/Val16)	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	333	Hori H. и др., 2000 [30] Hori H. et al., 2000 [30]
<i>NQO1</i>	Хиноноксидоредуктаза Quinoneoxidoreductase	16q22.1	609 C>T	Носительство аллеля T ассоциировано с риском развития ТД Allele T carriage is associated with the risk of developing TD	213	Paе C. U. и др., 2004 [31] Chang F.C. и др., 2014 [32] Paе C. U. et al., 2004 [31] Chang F.C. et al., 2014 [32]
<i>NRG1</i>	Нейрегулин-1 Neuregulin-1	8p12	rs35753505	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	495	Kampman O. и др., 2004 [33] Kampman O. et al., 2004 [33]
<i>ERBB4</i>	Тирозинкиназа рецептора эпидермального фактора роста Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase	2q34	rs839523	Гаплотип CC ассоциирован с риском развития ТД Haplotype CC is associated with the risk of developing TD	153	Zai C. C. и др., 2019 [34] Zai C. C. et al., 2019 [34]
<i>VMAT2</i> (<i>SLC18A2</i>)	Везикулярный транспортер моноаминов Vesicular monoamine transporter	10q25.3	rs363224	Носительство аллеля C ассоциировано с риском развития ТД Allele C carriage is associated with the risk of developing TD	217	Zai C. C. и др., 2013 [35] Zai C. C. et al., 2013 [35]
<i>GFR42</i>	α-рецептор нейротрофического фактора глиальной клетки Glial cell neurotrophic factor α-receptor	8p21	rs2015586 rs2015586	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	217 217	Zai C. C. и др., 2013 [35] Zai C. C. et al., 2013 [35] Lanning R. K. и др., 2016 [2] Zai C. C. и др., 2013 [35] Lanning R. K. et al., 2016 [2] Zai C. C. et al., 2013 [35]

Окончание табл. 1
The end of table 1

Ген Gene	Белок Protein	Локус Locus	ОНВ SNV	Эффект ОНВ Effect of SNV	Выборка пациентов (n) Sample of patients (n)	Авторы Authors
<i>GFR12</i>	α-рецептор нейротрофического фактора глиальной клетки Glial cell neurotrophic factor α-receptor	8p21	rs363390	Мажорная аллель ассоциирована с риском развития ТД Major allele is associated with the risk of developing TD	217	Lanning R.K. и др., 2016 [2] Lanning R.K. et al., 2016 [2]
			rs14240			
			rs6587002			
			rs4739217			
<i>RGS9</i>	Регулятор передачи сигналов G-белка G-protein signaling regulator	19q13.11	C825T	Галлотип AGG ассоциирован с риском развития ТД Haplotype AGG is associated with the risk of developing TD	407	Liou Y.J. и др., 2009 [37] Liou Y.J. et al., 2009 [37]
Ферменты мегабиозима антипсихотиков Antipsychotic metabolic enzymes						
<i>CYP2D6</i>	Цитохром P450 подсемейства D ₆ семейства 2 Cytochrome P450 subfamily D ₆ family 2	22q13.2	CYP2D6*10	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	16	Zai C.C. и др., 2018 [5] Zai C.C. et al., 2018 [5]
			CYP1A2*1C (-3860G/A)	Ассоциирован с риском развития ТД Associated with the risk of developing TD	346	Naumovska Z. и др., 2015 [28] Naumovska Z. et al., 2015 [28]
<i>CYP1A2</i>	Цитохром P450 подсемейства A ₂ семейства 1 Cytochrome P450 subfamily A ₂ family 1	15q24	CYP1A2*1F (rs762551-163C)	Носительство аллеля -163C ассоциировано с риском развития ТД Allele -163C carriage is associated with the risk of developing TD	319	Ivanova S.A. и др., 2015 [38] Ivanova S.A. et al., 2015 [38]

Примечание. ОНВ – однонуклеотидные варианты, ТД – тардивная дискинезия.

Note. SNV – single nucleotide variants, TD – tardive dyskinesia.

ТД. Одним из основных генов-кандидатов является ген дофаминового рецептора D_2 (*DRD2*) [20]. Ген *DRD2*, кодирующий рецептор дофамина D_2 типа, имеет размер ~66 Кб и локализован на хромосоме 11q23.2. Он остается одним из наиболее перспективных генов-кандидатов для шизофрении и ТД. На сегодняшний день был проведен ряд исследований. В первом исследовании сообщалось, что носительство аллеля С (A2) (rs1800497) (TaqIA) ассоциировано с развитием АП-индуцированной ТД в тайваньской выборке, что было подтверждено метаанализами. Изучались другие однонуклеотидные варианты (ОНВ), такие как аллель Del функционального промотора гена *DRD2* (rs1799732) (-141C Ins/Del), которая ассоциирована с ТД в отношении предрасположенности и прогноза психотического расстройства. Носительство гетерозиготного генотипа rs1799732 также было связано с тяжестью ТД, определенной с помощью шкалы оценки непроизвольных аномальных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS). Однако эти результаты в дальнейшем не были подтверждены метаанализом [3].

Фармакогенетический маркер Ser311Cys (rs1801028) был проанализирован в отношении связи с развитием ТД у пациентов, постоянно проживающих в Восточной Азии, но большинство исследований не подтвердили данные результаты. В европейской популяции обнаружена ассоциация носительства аллеля С (C957T) (rs6277) с развитием АП-индуцированной ТД. В тайваньской популяции обнаружена ассоциация носительства аллеля Т (C939T) (rs6275). В то же время J.P. Koning и соавт. (2012) обнаружили эти 2 ОНВ гена *DRD2*, ассоциированных с АП-индуцированной ТД у европейцев [3].

Однонуклеотидные варианты rs1079597 (TaqIB) также ассоциированы с развитием АП-индуцированной ТД. В то время как носительство аллелей TaqIA (rs1800497), Del (rs1799732) и гаплотипа TC (rs6277) было вовлечено в изменение экспрессии гена *DRD2*, другие предполагаемые ОНВ, включая rs1076560/rs2283265 (прокси rs2242591, rs2242593) и rs12364283, также нуждаются в дальнейшем изучении, чтобы определить их роль в развитии АП-индуцированной ТД [5].

Ген *DRD3*

Однонуклеотидные варианты rs6280 (Ser9Gly) гена *DRD3*, кодирующего дофаминовый рецептор D_3 типа, локализованного на хромосоме 3q13.31, размером 71,6 Кб, являются наиболее изученными при АП-индуцированной ТД, так как обнаружена связь между вариантом глицина и риском развития ТД. Замена 9-й аминокислоты серина на глицин приводит к увеличению сродства D_3 к дофамину в клетках головного мозга. С.С. Zai и соавт. (2018) обнаружили, что аллель G (rs905568) в 5'-области гена *DRD3* связана с возникновением и тяжестью АП-индуцированной ТД [5].

Ген *VMAT2/SLC18A2*

Появляется все больше свидетельств в результате генетических исследований того, что ген везикуляр-

ного транспортера моноамина 2 (*VMAT2/SLC18A2*) может быть ассоциирован с АП-индуцированной ТД [20]. Ген *VMAT2* (ID: 6571) размером 38,4 Кб локализован на хромосоме 10q25,3. С.С. Zai и соавт. (2018) обнаружили, что предположительно ОНВ rs363224 связан с АП-индуцированной ТД. В частности, носительство аллеля С связано с более высоким риском развития и степенью тяжести ТД, что оценивалось по шкале AIMS [5].

Также есть данные, что ОНВ rs2015586, rs2015586, rs363390, rs14240 ассоциированы с риском развития АП-индуцированной ТД [2].

Прослеживается тенденция к взаимодействию ген – ген между вариантами генов *SLC18A2* и *DISC1*. *SLC18A2* транспортирует нейротрансмиттеры из цитозоля в синаптические везикулы, включая дофамин, и, таким образом, является важной частью механизма, регулирующего высвобождение дофамина. Умеренная трансгенная сверхэкспрессия *DISC1* у крысы, приводящая к увеличению цитозольного дофамина, подтверждает возможное данное генное взаимодействие [27].

Ген *COMT*

Однонуклеотидные варианты Val158Met (rs4680) локализованы на 4-м экзоне гена катехол-метилтрансферазы (*COMT*) на хромосоме 22q11.21 и вызывает миссенс-мутацию. По данным одного из последних исследований, активность *COMT* в 3–4 раза ниже по гомозиготности по аллелю Met, чем по гомозиготности по аллелю Val. Таким образом, С.Н. Fan и соавт. (2007) показали, что ОНВ гена *COMT* Val158Met был вовлечен в регуляцию деградации дофамина, что может быть ассоциировано с риском развития АП-индуцированной ТД у мужчин китайской популяции [8]. Z. Lv и соавт. (2016) провели метаанализ, состоящий из 11 исследований, по результатам которого ОНВ Val158Met гена *COMT* был ассоциирован с риском развития АП-индуцированной ТД [39].

С.С. Zai и соавт. (2010) провели исследование, по результатам которого носительство генотипа AA (rs165599) гена *COMT* было ассоциировано с риском развития АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией [9].

Ген *GFR2*

Известно, что нейротрофический фактор глиальной клетки (НФГК) является мощным нейротрофическим фактором и постнатальным фактором выживания дофаминергических нейронов среднего мозга, защищая дофаминергические нейроны от воздействия нейротоксинов. С учетом результатов, показывающих и нарушение передачи сигнала в стареющих нейронах в результате снижения продукции НФГК, и нейропротекторное действие НФГК на дофаминергические нейроны, во многих клинических испытаниях НФГК использовался в надежде на снижение выраженности двигательных нарушений при болезни Паркинсона. АП и другие лекарственные средства, действующие

на дофаминергическую систему, модулируют секрецию НФГК, а экзогенное введение НФГК повышает уровень дофамина в nigrostriatalной системе [36]. НФГК действует через двухкомпонентный рецепторный комплекс, состоящий из GFRA (α -рецепторы НФГК) и рецепторной тирозинкиназы Ret (перестроенной во время трансфекции) [40, 41]. Отсутствие передачи сигналов Ret также изменяет передачу сигналов дофамина у крыс, вызывая прогрессирующую потерю дофаминергических нейронов у взрослых особей, особенно в черной субстанции, дегенерацию дофаминергических нервных окончаний в стриатуме и выраженную глиальную активацию. Ген *GFRA2* является рецептором как для нейротуринина, так и для НФГК, и опосредует фосфорилирование ретинозинкиназы Ret. Большой интерес представляет то, что нейротуринин, как и НФГК, усиливает нейропротекцию поврежденных nigrostriatalных дофаминергических нейронов и может увеличивать выброс стриатального дофамина с величиной, аналогичной наблюдаемой после введения НФГК. Ген *GFRA2* расположен на хромосоме 8p21 и охватывает 21,6 Кб. R.P. Souza и соавт. (2010) провели исследование, по результатам которого мажорные аллели rs6587002, rs4739217 гена *GFRA2* были более ассоциированы с АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией, в то время как минорная аллель rs4739217 и мажорная аллель rs6988470 имели более слабую ассоциацию [36].

Ген *RGS9*

Регуляторы передачи сигналов G-белка (кодируются геном *RGS9*) участвуют в терминации сигнала рецептора дофамина, связанного с G-белком. Корейское исследование случай–контроль, в котором изучался ген субъединицы $\beta 3$ G-белка, не выявило связи между ОНВ C825T и риском развития АП-индуцированной ТД [37]. Однако исследование Y.J. Liou и соавт. (2009) показало, что гаплотип AGG (C825T) достоверно связан с фенотипом АП-индуцированной ТД [37, 42].

Ген *NR4A1*

Недавние исследования показывают, что гены семейства *NR4A* участвуют в связанных с дофамином неврологических расстройствах, таких как АП-индуцированная ТД, болезнь Паркинсона и наркомания [43, 44]. Существует 3 члена семейства *NR4A*: *NR4A1* (также известный как *HMR*, белок 1 ответа на фактор роста (*GFRP1*), *NAK1*, рецептор ядерного гормона TR3, *Nur77 NP10* или *NGFIB*), *NR4A2* (также известный как *Nurr1*, *NOT* или *TINUR*) и *NR4A3* (*NOR1*, *MINOR*). *NR4A2* (*Nurr1*) необходим для развития дофаминергического фенотипа предшественников дофаминергических нейронов среднего мозга [45]. Как *NR4A1*, так и *NR4A3* преимущественно экспрессируются в стриатуме и префронтальной коре и являются важными областями-мишенями дофаминергических нейронов [46]. Блокирование сигнала дофамина антагонистами рецептора дофамина D_2 индуцирует экспрессию генов

NR4A1 и *NR4A3* [47]. Из семейства рецепторов *NR4A* (Nur) ген *NR4A1* (*Nur77*) является геном-кандидатом риска развития АП-индуцированной ТД у пациентов с шизофренией. G. Novak и соавт. (2010) провели исследование, по результатам которого носительство аллеля С (rs2603751) в регионе 3' и аллеля А (rs2701124) гена *NR4A1* показало ассоциацию с риском развития АП-индуцированной ТД. Гаплотип GT, образованный двумя этими ОНВ, был связан с протективным эффектом [10].

Гены серотониновой системы

Ген *HTR2A*

Было показано, что серотонин регулирует высвобождение дофамина в дендритах путем изменения тока кальция. Ген *HTR2A* размером 65,5 Кб, локализованный на хромосоме 13q14.2, является геном-кандидатом в отношении риска развития ТД. Известно, что атипичный АП клозапин обладает высокой аффинностью к этому рецептору и, как известно, имеет низкий риск развития ТД. Кроме того, действие серотониновых антагонистов на рецепторы 5-HT_{2A/2C} и 1A уменьшает галоперидол-индуцированные гиперкинезы. Однако С.С. Zai и соавт. (2018) в метаанализе подтвердили, что носительство аллеля С (rs6313) (T102C) гена *HTR2A* связано с риском развития АП-индуцированной ТД [5].

Ген *HTR2C*

Появляется все больше доказательств роли рецептора серотонина 2C в развитии АП-индуцированной ТД. R.H. Segman и соавт. (2000) обнаружили, что носительство аллеля Ser (Ser23Cys) в гене *HTR2C* размером 326 Кб, локализованном на хромосоме Xq23, было ассоциировано с риском развития АП-индуцированной ТД у пациенток из Израиля [12]. Однако, по данным A.F. Al Hadithy и соавт. (2009), в сибирской выборке аллель Ser связан с более низким риском развития АП-индуцированной ТД [48]. В недавних исследованиях были приведены результаты, подтверждающие ассоциацию ОНВ rs4911871 гена *HTR2C* с риском развития АП-индуцированной ТД [3, 13]. Исследование афрокарибской выборки показало, что носительство аллеля Ser повышает риск развития АП-индуцированной ТД в сочетании с *I438A* (*HTR2A-I438A*) [5, 49].

Гены систем γ -аминомасляной

и глутаматной кислот

Одной из теорий развития АП-индуцированной ТД является повышение/понижение ГАМКергических нейронов черной субстанции. Снижение уровня γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в стриатуме наблюдалось после продолжительного введения АП с последующим возникновением жевательных гиперкинезов у грызунов. W.Y. Son и соавт. (2014) исследовали 3 гена – *SLC6A11*, *GABRG3* и *GABRB2*. Отдельно ни один из генов не был ассоциирован с АП-индуцированной ТД,

однако значимый результат был получен, когда все 3 гена были проанализированы вместе [2, 14].

Гены *GRIN2A* и *GRIN2B*

В то время как большинство генов, исследованных при ТД, находились в дофаминовой системе, глутаматная система привлекла к себе внимание совсем недавно. Гиперстимуляция на рецепторах глутамата была вовлечена в развитие АП-индуцированной ТД с введением ганглиозидов GM1, приводящих к уменьшению выраженности гиперкинезов у грызунов. В 2 генетических исследованиях ТД специально изучены гены глутаматных рецепторов ГАМК. Первое исследование выявило возможную связь между ТД и ОНВ rs1345423 гена *GRIN2A* и rs2192970 *GRIN2B* [15]. В другом исследовании были сделаны предположительные выводы в отношении ОНВ rs1345423 гена *GRIN2A*, подтверждающие ассоциацию с риском развития АП-индуцированной ТД [13].

Гены *NRG1* и *ERBB4*

Нейрегулин-1 является трофическим фактором, передающимся по наследству. Его взаимодействие с рецептором erbB4 важно как для развития нервной системы, так и в отношении нейропластичности [50]. Измененная функция у *NRG1* и *ERBB4* была вовлечена в шизофрению, возможно, благодаря их регуляции ГАМКергической [51] и дофаминергической систем [52]. Например, было показано, что введение нейрегулина снижает активность рецептора ГАМК и увеличивает дофаминергическую нейротрансмиссию. Также было показано, что различные АП увеличивают уровни экспрессии генов *NRG1* и *ERBB4* [53]. Нейрегулин-1 кодируется геном *NRG1*, длина которого составляет 1,10 Мб на коротком плече 8-й хромосомы. Тирозинкиназа рецептора ErbB-4 кодируется геном *ERBB4*, длина которого составляет 1,16 Мб, и локализуется на длинном плече 2-й хромосомы. Оба эти гена были широко изучены при шизофрении. В 1 исследовании сообщалось о связи rs35753505 гена *NRG1* с АП-индуцированной ТД [33]. С.С. Zai и соавт. (2019) провели анализ, по результатам которого генотип CC (rs839523) гена *ERBB4* был достоверно связан с возникновением АП-индуцированной ТД [34].

Гены окислительного стресса

Ген *PIP5K2A*

В течение многих лет рассматривается роль окислительного стресса как фактора риска развития АП-индуцированной ТД. Ген *PIP5K2A* участвует во многих клеточных процессах, особенно в реакции на окислительный стресс [2]. О.У. Fedorenko и соавт. (2014) исследовали ОНВ rs10828317, rs746203 и rs8341 гена *PIP5K2A* и обнаружили, что носительство генотипа CC rs10828317 было значительно связано с АП-индуцированной ТД [16].

Наблюдаемая ассоциация ОНВ микроРНК rs10734041 в *PIP4K2A*, по данным J. John и соавт. (2016), ассоциирована с риском развития АП-индуцированной

ТД в европейской популяции. Кроме того, *PIP4K2A* участвует в передаче сигнала, опосредованной рецептором, связанным с G-белком, и может обеспечивать защиту от апоптоза и реакции на стресс [17].

Ген *SOD2*

Известно, что типичные АП также вызывают окислительный стресс, а антиоксиданты снижают выраженность гиперкинезов у крыс [5]. Одним из антиоксидантных ферментов является марганцевая супероксиддисмутаза (MnSOD), которая играет роль в развитии нервной системы, особенно в прекращении роста и дифференцировке [54]. Она экспрессируется в митохондриях, где под ее действием супероксид превращается в пероксид водорода. ОНВ rs4880 в гене *SOD2*, кодирующем MnSOD, приводит к замене аминокислоты с аланина на валин и уменьшению транспортировки MnSOD в митохондрию. MnSOD кодируется геном *SOD2* длиной 93,5 Кб, расположенным на хромосоме 6q25.3 [5]. Первые данные о том, что rs4880 (Val9/Val16) гена *SOD2* связаны с риском развития АП-индуцированной ТД, были представлены в японской популяции [30]. Первый метаанализ показал, что аллель Val (rs4880) обладает протективным эффектом в отношении развития АП-индуцированной ТД. С.С. Zai и соавт. (2018) провели более поздний метаанализ, в котором не обнаружили ассоциации этого ОНВ с развитием АП-индуцированной ТД [5].

Ген *MTHFR*

Ген-кандидат *MTHFR*, обычно исследуемый при шизофрении, необходим для превращения гомоцистеина в метионин. В ТД-положительных случаях сообщается о более высоком уровне гомоцистеина, поэтому номинальная ассоциация ОНВ микроРНК rs4846049 в *MTHFR* в исследовании J. John и соавт. (2016) также может иметь функциональную основу [17].

Ген *NQO1*

Хинооксидоредуктаза (NQO1) является ферментом редуказы, расположенным в черной субстанции головного мозга человека. Это одновременно антиоксидант и прооксидант. Его основная функция заключается в противодействии токсическому дофамину — семихинону. Аллель T гена *NQO1* связан со снижением функции, таким образом, потенциальным механизмом повреждения клеток и риском развития АП-индуцированной ТД. Исследования, изучающие ОНВ 609C>T, показали, что аллель T связан с более высоким риском развития АП-индуцированной ТД и более высокими показателями шкалы AIMS в корейской популяции, однако в китайской популяции таких данных не было получено. Это может быть связано с различиями в частоте аллелей в разных этнических группах [32].

Другие гены

Ген мелатонина *MTNR1A*

Мелатонин был вовлечен в модуляцию нейрональной передачи дофамина мозга. Он действует как

антиоксидант, уменьшая окислительное повреждение и, таким образом, предполагает возможную защитную роль при АП-индуцированной ТД [55]. Первое исследование генов мелатонина показало, что гаплотип А-Т-Г в *MTNRIА* был значим в группе пациентов с АП-индуцированной ТД, однако с геном *MTNR1В* ассоциации не было обнаружено [2].

Ген интерлейкина 10

Недавние исследования показали связь между геном интерлейкина 10 (*IL10*) и риском развития АП-индуцированной ТД в китайской популяции, однако Н. Sun и соавт. (2013) не обнаружили существенной связи между геном *IL10* (rs72393728 и rs1800872) и ТД [18, 19, 56].

Ген, кодирующий белок антигена лейкоцитов человека

Ген *TNFA* кодирует белок TNF- α в области антигена лейкоцитов человека (HLA) и является важным фактором иммунной системы. Исследование F. Wang и соавт. (2012) показало значимую связь между оценками шкалы AIMS и ОНВ rs1800629 (-308A/G) гена *TNFA* [29]. Однако М. Boskovic и соавт. (2013) не обнаружили значимой связи между риском развития АП-индуцированной ТД и ОНВ rs1800629 (-308G>A) гена *TNFA* в небольшой выборке лиц с шизофренией, что отрицает вероятность этого ОНВ в развитии АП-индуцированной ТД [57].

Рецептор каннабиноида 1

Ген *CNR1* присутствует на нигростриатальных нейронах в бледном шаре. Эти рецепторы локализованы совместно с дофаминовыми рецепторами и могут быть обнаружены в ГАМКергических и глутаматергических синапсах. Они оказывают влияние на базальные ганглии и, следовательно, на двигательную активность [58]. Генотип СС (rs806374) гена *CNR1* ассоциирован с АП-индуцированной ТД [59]. Кроме того, ОНВ rs9450902 также ассоциирован с ТД. Однако оба результата стали незначительными после коррекции при многократном тестировании [2].

А.К. Tiwari и соавт. (2011) обнаружили, что генотип СС (rs806374) связан с АП-индуцированной ТД и более высокими показателями шкалы AIMS после коррекции по возрасту и полу [23].

Адренергический рецептор α -1A

Адренергический рецептор α -1A (*ARRB2*) является важной мишенью для атипичных АП и связан с потенциальным экстрапирамидным синдромом. Исследование методом случай–контроль на китайской выборке выявило ОНВ rs1045280 (Ser280ser) в гене *ARRB2*, который ассоциирован с АП-индуцированной ТД, в отличие от группы без ТД [24]. Р.А. Saiz и соавт. (2008) подтвердили ассоциацию генотипа -4155C/C с АП-индуцированной ТД у европейцев на фоне терапии типичными и атипичными АП [25].

Перлеканкодирующий ген

Был проведен ряд исследований геномных ассоциаций АП-индуцированной ТД, что привело к появлению

ряда новых генов-кандидатов, включая перлеканкодирующий ген *HSPG2*, находящийся на хромосоме 1p36.12 (также известный как Heparan Sulfate Proteoglycan 2) [60–62]. С.С. Zai и соавт. (2018) прогенотипировали ОНВ rs2445142 гена *HSPG2* у пациентов с шизофренией с ТД и без ТД. Аллель G (rs2445142) был достоверно связан с ТД. Также по результатам обнаружено, что возраст и пол оказывают существенное влияние. Обнаружение аллеля G, связанного с риском развития АП-индуцированной ТД, подтверждает роль этого маркера в развитии ТД [20]. Мутации в гене *HSPG2* наблюдались у пациентов с синдромом Шварца–Ямпеля (хондродистрофическая миотония), который является аутомно-рецессивным расстройством, характеризующимся дисплазией кости и миотонией [63]. Эта связь была подтверждена у мышей со сниженной экспрессией белка перлекана [63]. Кроме того, соматические мутации в гене *HSPG2* также связаны со старением скелетных мышц, которые покрыты перлекансодержащей базальной мембраной. Перлекан был обнаружен в нервно-мышечном соединении и необходим для кластеризации ацетилхолинэстеразы в синапсе [64, 65]. Поскольку ацетилхолинэстераза прекращает синаптическую передачу посредством распада ацетилхолина, мутации в гене *HSPG2* могут предотвращать распад ацетилхолина, приводя к чрезмерному возбуждению мышц [66]. Перлекан также является частью внеклеточного матрикса базальной мембраны, который составляет часть гематоэнцефалического барьера. Этот белок играет роль в развитии АП-индуцированной ТД [20].

Рецептор аденозина A2A

Аденозин, важный фактор в нейронной сети центральной нервной системы, высококонцентрирован во многих областях мозга, в частности в дофаминергических нейронах и дофаминергическом пути. S.A. Ivanova и соавт. (2012) изучали аденозиновый A2A-рецептор, однако не обнаружили значительной связи rs3032740 (2592 C/Tins) гена *ADORA2A* с возникновением АП-индуцированной ТД [67]. Эта недавно предложенная генетическая связь с ТД требует дальнейшего изучения генов аденозиновых путей с более широким охватом гена *ADORA2A*, чтобы сделать значимые выводы [2].

P-гликопротеин

P-гликопротеин является членом суперсемейства переносчиков аденозинтрифосфатсвязывающей каскады и широко экспрессируется в нормальных тканях, таких как кишечник, печень, почка и мозг. Его физиологическая роль заключается в том, чтобы выступать в роли «откачивающего насоса» и служить барьером для проникновения ксенобиотиков и клеточных метаболитов, но это также влияет на всасывание и выведение лекарств из кишечника, а также на биодоступность лекарств. ОНВ гена *ABCB1* (*MDR1*) влияют на его экспрессию, связь с фармакокинетикой,

биодоступностью лекарств и с клиническими эффектами. Актуальность ОНВ *ABCBI* в ответ на АП-терапию широко изучена, но для подтверждения их биологической важности необходимы дальнейшие исследования. Было высказано предположение, что генотипы 2677Т/Т и 3435Т/Т гена *ABCBI* у пациентов с шизофренией в 1-м эпизоде, не принимающих лекарственный препарат, имеют более высокую активную составляющую (рисперидон + 9-ОН-рисперидон) по сравнению с носителями этого генотипа. Недавние исследования показали, что носители аллеля 3435Т и носители гаплотипа 2677Т/3435-Т имеют лучший ответ на рисперидон с более низкой частотой экстрапирамидного синдрома. Предполагается, что этот фармакогенетический профиль обладает защитной активностью против развития экстрапирамидного синдрома при лечении рисперидоном [28]. Было указано, что генотип 1236ТТ связан с низкими показателями оценки шкалы акатизии Барса (BARS) в китайской популяции [68, 69]. Y. Suzuki и соавт. (2013) недавно показали, что 9-ОН-рисперидон и уровни общего активного фрагмента достоверно коррелировали с генотипом 3435С>Т гена *ABCBI*, тогда как генотип 2677Г>Т/А не влиял на уровни рисперидона, 9-ОН-рисперидона или общего активного фрагмента в плазме крови [70]. Носители гаплотипа 1236Т/2677Т/3435Т *ABCBI* имели более высокие концентрации оланзапина в сыворотке и спинномозговой жидкости, чем пациенты без этого гаплотипа. Аллель Т (2677Г/Т/А) связан с лучшим ответом на лечение оланзапином у женщин [28].

Дипептидазоподобный белок 6

Ген *DPP6* кодирует белок 6 дипептидилпептидазы, вспомогательную субъединицу потенциалуправляемых калиевых каналов. R.R. MacNeil и соавт. (2016) обнаружили, что носительство аллеля А rs6977820 *DPP6* было избыточно в резистентных к лечению случаях ТД, в результате чего можно предположить ассоциацию этого ОНВ с риском развития АП-индуцированной ТД [21].

Ген мускаринового рецептора M₂ *CHRM2*

A.S. Voiko и соавт. (2019) обнаружили пограничную статистически значимую связь между двумя ОНВ rs2061174 и rs1824024 гена мускаринового рецептора M₂ (*CHRM2*) и риском развития АП-индуцированной ТД [26]. Однако логистический регрессионный анализ показал, что это наблюдение также может быть связано с хорошо известными факторами риска ТД, такими как пол, возраст, длительность заболевания и дозы АП [71]. ОНВ rs2061174 и rs1824024 расположены в интроне, их функциональная роль не до конца понятна [72]. *CHRM2* имеет относительно низкую распространенность в стриатуме по сравнению с *CHRM1* и *CHRM4* [73]. *CHRM2* является главным образом ингибирующим ауторецептором холинергических интернейронов и, кроме того, ингибирует глутаматергические таламостриатальные и кортикостриатальные терминалы

прямого и непрямого пути [73, 74]. Поскольку холинергические интернейроны проявляют спонтанную активность, неактивность *CHRM2* теоретически может приводить к ТД. Неактивность рецепторов M₂ увеличивает холинергическую стимуляцию M₁ и M₄ мускариновых рецепторов и возбуждающих никотинергических рецепторов на глутаматергическом и дофаминергическом терминалах. Менее активный *CHRM2* увеличит высвобождение глутамата из таламостриатальных и кортикостриатальных терминалов. Поскольку ингибирующие *CHRM4* менее распространены, эти нейроны будут более уязвимы для глутаматергической (избыточной) стимуляции. Повышенная глутаматергическая активность и/или повышенная чувствительность к глутаматергической активации могут привести к большей вероятности достижения нейротоксических эффектов. ОНВ rs2067482 гена *CHRM4* был связан с повышенным риском шизофрении, выявленный путем секвенирования этого гена в головном мозге человека [75]. Поэтому изучение генного взаимодействия между мускариновыми рецепторами и глутаматными рецепторами и связи между геном *CHRM4* и ТД, возможно в результате патогенеза шизофрении, заслуживает дальнейшего изучения. A.S. Voiko и соавт. (2019) сделали вывод, что в нашей популяции пациентов была обнаружена довольно слабая связь между распространенностью ТД и двумя вариантами гена *CHRM2* [26].

Ген *DISC1*

Ген *DISC1*, расположенный на хромосоме 1q42.2, является геном-кандидатом риска развития шизофрении, впервые идентифицирован в уникальном шотландском семействе, несущем сбалансированную транслокацию, разделяющую этот ген [42]. Ген *DISC1* представляет собой каркасный белок, который взаимодействует со многими другими белками, участвующими в нейроразвитии и нейрофизиологии [76]. Было показано, что *DISC1* напрямую взаимодействует с дофаминовым рецептором D₂ типа [77]. Таким образом, есть предположения, что генетические варианты *DISC1* могут влиять на передачу сигналов через 1 или несколько этих белков, приводя к измененной передаче сигналов дофаминового рецептора D₂ типа и риску развития АП-индуцированной ТД [78]. J.Y. Lu и соавт. (2018) провели анализ взаимодействия генов между генотипами SLC18A2_rs363224C1A2 и DISC1_rs11122359G1A2 в отношении риска развития АП-индуцированной ТД. В результате у пациентов по меньшей мере с одной копией аллеля G в DISC1_rs11122359 и носительством генотипа CC в SLC18A2_rs363224 были более высокие показатели по шкале AIMS, у носителей аллеля А в тех же ОНВ. В то же время пациенты с генотипом AA в DISC1_rs11122359 и носительством генотипа CC в SLC18A2_rs363224 имели более низкие показатели AIMS, чем носители аллеля А [27]. Также J.Y. Lu и соавт. (2018) провели скрининг 9 известных и информативных ОНВ в гене *DISC1*, но не обнаружили

существенной связи возникновения АП-индуцированной ТД с ОНВ и гаплотипами гена *DISC1*. В то же время авторы не исследовали ОНВ, которые связываются с дофаминовым рецептором D_2 типа, гликогенсинтазакиназой 3 β (*GSK3b*) и фосфодиэстеразой типа *IVB*, метаболизирующей циклический аденозинмонофосфат (α АМФ) (*PDE4B*), так как предположительно такое сочетание может повышать риск развития АП-индуцированной ТД [27]. *PDE4B* является одной из семейства фосфодиэстераз, которые метаболизируют α АМФ, одну из канонических нижестоящих сигнальных молекул, участвующих в передаче сигналов дофаминового рецептора. *DISC1* может косвенно регулировать контроль дофаминовых рецепторов уровнями α АМФ посредством модуляции *PDE4B* или *GSK3b*, а также напрямую через связывание с дофаминовым рецептором D_2 типа [46, 77, 79]. Кроме того, фармакологическое ингибирование *PDE4B* может уменьшить проявление ТД у крыс [80]. Рецептор D_2 является мишенью для всех АП, и недавнее открытие предполагает, что его взаимодействие с *DISC1* имеет отношение к эффектам АП [77]. Рецепторы *DISC1* и D_2 типа образуют белковый комплекс, который избыточен у пациентов с шизофренией. Кроме того, экспериментальный пептид, который разрушает этот комплекс *DISC1-D2*, обладает эффектами АП на моделях грызунов, не вызывая острых неврологических побочных эффектов, таких как катаlepsия. Поэтому вполне вероятно, что этот пептид не будет вызывать АП-индуцированную ТД, хотя это не было экспериментально проверено [27].

Ферменты метаболизма антипсихотиков

Существует 6 ферментов цитохрома *P450* (*CYP*), расположенных в головном мозге и на периферии. Среди них ферменты *CYP3A4*, *2D6* и *1A2* являются наиболее важными для антипсихотического метаболизма. Фермент *CYP3A4* (главным образом ответственный за клиренс карипразина, галоперидола, луразидона, кветиапина и оланзапина) относительно невосприимчив к насыщению, если не присутствуют очень сильные ингибиторы. В отличие от этого фермент *CYP2D6* (в основном ответственный за арипипразол, брекспипразол, хлорпромазин, илоперидон, перфеназин и рисперидон) не является легкоиндуцируемым, но его легче насыщать. Кроме того, большинство известных ОНВ влияют на *CYP2D6*, увеличивая межиндивидуальную дисперсию уровней АП в плазме. Наконец, фермент *CYP1A2* также является ферментом с низкой эффективностью и важен для клиренса клозапина и в некоторой степени азенапина и оланзапина [71].

Ген *CYP2D6*

Среди фармакокинетических генов печеночный фермент подсемейства D_6 семейства 2 (*CYP2D6*) цитохрома *P450* отвечает за метаболизм большинства психотропных препаратов, включая АП с повышенным

риском развития ТД, таких как галоперидол и перфеназин. Было показано, что гиперкинезы, вызванные хроническим введением галоперидола, усиливаются ингибированием *CYP2D* пропранололом у крыс, а активность *CYP2D* в головном мозге коррелирует с интенсивностью гиперкинезов. Эти доклинические данные свидетельствуют о том, что активность фермента *CYP2D6* защищает от риска развития АП-индуцированной ТД. У людей ген *CYP2D6* является одним из наиболее важных кандидатов для развития АП-индуцированной ТД, локализован на хромосоме 22q13.2, размером 5,35 Кб, обладает полиморфной структурой, более 100 известных аллельных вариаций, некоторые из которых имеют до 13 подтипов [5]. Описан ряд функциональных генетических вариантов, которые определяют метаболическую активность ферментов как метаболизаторов экстенсивного (*EM*), промежуточного (*IM*), плохого (*PM*) и ультрабыстрого (*UM*) фенотипа. Они характеризуются нормальной, промежуточной, пониженной и умноженной способностью метаболизировать субстраты фермента соответственно. Варианты *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5* и *CYP2D6*6* связаны с полным отсутствием активности фермента, что приводит к фенотипу *PM*, тогда как *CYP2D6*1XN*, **2XN* и **35XN*, дупликация или размножение функционального гена *CYP2D6* вызывают чрезвычайно высокую активность и приводят к фенотипу *UM*. *PM* характеризуются более медленным метаболизмом субстратов *CYP2D6* – в 10–200 раз по сравнению с *EM* [28].

В первых исследованиях *CYP2D6* были проанализированы 3 варианта потери функции (**3*, **4* и **5*) в выборке из 16 пациентов европейской этнической принадлежности, где результаты были отрицательными. Снижение активности **10* аллеля было связано с ТД в ряде исследований на пациентах из Восточной Азии. В нескольких исследованиях указывалось на отсутствие генотипа **1* или наличие аллеля потери функции, подверженного риску развития ТД [5].

В меньшей степени АП подвергаются деградации в результате гидроксирования, катализируемого генами цитохрома *P450* через *CYP2C19* [5].

Установлено, что цитохром *P450c17a* (*CYP17*) *CYP17A1* значительно ассоциирован с АП-индуцированной ТД на уровне генотипа. Однако после коррекции по возрасту и полу выявлено, что эта связь была незначительной [38, 81].

Ген *CYP1A2*

S.A. Ivanova и соавт. (2015) сообщили о связи между генотипом медленного метаболизма гена *CYP1A2* и АП-индуцированной ТД [38, 81]. Известно, что активность белка *CYP17* синтезирует дегидроэпиандростерона сульфат (*DHEA*), антиоксидант с нейропротекторными свойствами [44]. Пациенты, которые являются носителями генотипа *CYP17* *CC*, имеют меньшую вероятность развития АП-индуцированной ТД по сравнению с пациентами, которые являются носителями генотипа

Таблица 2. Основные метаболические пути наиболее распространенных антипсихотиков (адаптировано из [28] с разрешения авторов)
Table 2. The main metabolic pathways of the most common antipsychotics (adapted from [28] with permission from the authors)

Антипсихотик Antipsychotic	Группа антипсихотика Antipsychotic group	Путь метаболизма Metabolic path
Хлорпромазин Chlorpromazine	Типичные Typical	CYP2D6, CYP1A2
Галоперидол Haloperidol		CYP2D6, CYP3A, CYP1A2
Перфеназин Perphenazine		CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4
Тиоридазин Thioridazine		CYP2D6, CYP1A2
Арипипразол Aripiprazole	Атипичные Atypical	CYP2D6, CYP3A
Клозапин Clozapine		CYP1A2
Оланзапин Olanzapine		CYP2D6, CYP1A2
Кветиапин Quetiapine		CYP3A, CYP2D6
Респиридон Risperidone		CYP2D6, CYP3A

CYP17 TC или TT. Носители генотипов CYP17 TC и TT имеют значительно более низкие уровни циркулирующего ДНЕА по сравнению с носителями аллеля Т. После корректировки по полу и возрасту не было выявлено существенной связи между генотипом CYP17 CC, аллелем Т и аллелем С и концентрацией ДНЕА у пациентов [81].

Ген *CYP1A2* расположен на длинном плече 15-й хромосомы в области 15q24 и имеет 7 экзонов, первый из которых не кодирует. *CYP1A2* составляет примерно 15 % ферментов CYP и является высокополиморфным. Потребление кофеина подавляет его активность, тогда как курение индуцирует активность *CYP1A2*, особенно вариантов, содержащих аллель -3860G/A (*CYP1A2*1C*). Влияние ОНВ -2467delT (*CYP1A2*1D*) на активность фермента до сих пор четко не выявлено. С другой стороны, гаплотип *CYP1A2*1K* (-163A, -739G, -729T) связан со снижением активности *CYP1A2* по сравнению с *CYP1A2*1A* (мажорный тип) и *CYP1A2*1F* (-163A) или *CYP1A2*1J* (-163A, -739G) гаплотипами у некурящих пациентов. Влияние внешних факторов на активность *CYP1A2* является важным, поскольку совместное введение АП, конкурирующих за один и тот же фермент, приводит к его ингибированию, снижению эффективности лечения и усилению побочных эффектов [28].

По результатам исследования менее индуцибельный вариант *CYP1A2* (rs762551) (-163C) чаще ассоци-

ируется с АП-индуцированной ТД туловища и конечностей. Это подтверждает гипотезу о том, что данная изоформа цитохрома P450 может стать важной для метаболизма АП после насыщения CYP2D6 при высоких концентрациях субстрата в течение длительной АП-терапии [38].

Анализ показал существенные различия в частоте различных аллелей и генотипов полиморфного локуса *CYP1A2*1F* (rs762551) (С-163) в группах пациентов с АП-индуцированной ТД и без таковой. Частота аллеля С у пациентов с шизофренией с АП-индуцированной ТД была в 1,3 раза выше, чем у пациентов без ТД. Частота генотипа СС была в 4 раза выше в группе больных шизофренией с ТД по сравнению с пациентами без ТД [82].

Ген CYP3A

Семейство CYP3A участвует в метаболизме 45–60 % всех известных лекарств. Среди АП фермент CYP3A важен для метаболической трансформации арипипразола, галоперидола, перфеназина и рисперидона (табл. 2). Межиндивидуальные различия в экспрессии фермента CYP3A влияют на пероральную биодоступность и системный клиренс его субстратов. Семейство генов *CYP3A* состоит из 4 генов (*CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7* и *CYP3A43*). Они расположены на длинном плече 7-й хромосомы в области q21-q22.1 в tandemной структуре 220 Кб. *CYP3A4* является преобладающей формой в печени, но *CYP3A5* вносит значительный вклад в общую активность *CYP3A* в печени. *CYP3A4* является наиболее распространенной изоформой CYP в печени человека с большой вариабельностью между индивидуумами по экспрессии. Около 347 ОНВ были идентифицированы в *CYP3A4* (*CYP3A4*1A*: дикий тип), и 25 из них имеют клиническое значение [82]. В исследовании А.К. Tiwari и соавт. (2005) *CYP3A4*1B* был ассоциирован с шизофренией, однако связи с риском развития АП-индуцированной ТД не было [83].

Заключение

Поиск фармакогенетических маркеров безопасности терапии психических расстройств является чрезвычайно актуальным. Это обусловлено широким спектром нежелательных реакций, возникающих при терапии антипсихотиками, которые снижают приверженность к терапии и качество жизни пациентов. Вместе с тем результаты фармакогенетических исследований не всегда реплицируются, что демонстрирует недостаточную методическую проработку дизайна исследований, и, соответственно, выявленные генетические маркеры требуют валидации в многоцентровых исследованиях, прежде чем они смогут быть включены в диагностические тест-системы. Своевременное выявление генетических особенностей пациента может способствовать подбору максимально безопасной и эффективной антипсихотической терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Avinun R., Nevo A., Radtke S.R. et al. Divergence of an association between depressive symptoms and a dopamine polygenic score in Caucasians and Asians. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;270:229–35. DOI: 10.1007/s00406-019-01040-x. PMID: 31289926.
- Lanning R.K., Zai C.C., Müller D.J. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics* 2016;17(12):1339–51. DOI: 10.2217/pgs.16.26. PMID: 27469238.
- Koning J.P., Vehof J., Burger H. et al. Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) investigators. Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;219(3):727–36. DOI: 10.1007/s00213-011-2394-1. PMID: 21750899.
- Müller D.J., Zai C.C., Sicard M. et al. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics J* 2012;12(2):156–64. DOI: 10.1038/tpj.2010.65. PMID: 20714340.
- Zai C.C., Maes M.S., Tiwari A.K. et al. Genetics of tardive dyskinesia: Promising leads and ways forward. *J Neurol Sci* 2018;389:28–34. DOI: 10.1016/j.jns.2018.02.011. PMID: 29502799.
- Funahashi Y., Yoshino Y., Yamazaki K. et al. Analysis of methylation and -141C Ins/Del polymorphisms of the dopamine receptor D2 gene in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2019;278:135–40. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.06.001. PMID: 31176829.
- Zai C.C., Tiwari A.K., De Luca V. et al. Genetic study of BDNF, DRD3, and their interaction in tardive dyskinesia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19(5):317–28. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.01.001. PMID: 19217756.
- Fan C.H., Li L.H., Fu Y. et al. An association study on catechol O-methyltransferase gene polymorphism and tardive dyskinesia. *Chin J Behavioral Med Sci (Chinese)* 2007;16:16–7.
- Zai C.C., Tiwari A.K., Müller D.J. et al. The catechol-O-methyl-transferase gene in tardive dyskinesia. *World J Biol Psychiatry* 2010;11(6):803–12. DOI: 10.3109/15622975.2010.486043. PMID: 20586531.
- Novak G., Gallo A., Zai C.C. et al. Association of the orphan nuclear receptor NR4A1 with tardive dyskinesia. *Psychiatr Genet* 2010;20(1):39–43. DOI: 10.1097/YPG.0b013e3283351221. PMID: 20010315.
- Basile V.S., Ozdemir V., Masellis M. et al. Lack of association between serotonin-2A receptor gene (*HTR2A*) polymorphisms and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001;6(2):230–4. DOI: 10.1038/sj.mp.4000847. PMID: 11317228.
- Segman R.H., Heresco-Levy U., Finkel B. et al. Association between the serotonin 2C receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia: additive contribution of 5-HT2Cser and DRD3gly alleles to susceptibility. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;152:408–13. DOI: 10.1007/s002130000521. PMID: 11140333.
- Bakker P.R., Al Hadithy A.F., Amin N. et al. Antipsychotic-induced movement disorders in long-stay psychiatric patients and 45 tag SNPs in 7 candidate genes: a prospective study. *PLoS One* 2012;7(12):e50970. DOI: 10.1371/journal.pone.0050970. PMID: 23226551.
- Son W.Y., Lee H.J., Yoon H.K. et al. GABA transporter *SLC6A11* gene polymorphism associated with tardive dyskinesia. *Nord J Psychiatry* 2014;68:123–8. DOI: 10.3109/08039488.2013.780260. PMID: 23795861.
- Ivanova S., Loonen A., Pechlivanoglou P. et al. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. *Transl Psychiatry* 2012;2:e67. DOI: 10.1038/tp.2011.66. PMID: 22832729.
- Fedorenko O.Y., Loonen A.J., Lang F. et al. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;18(6):pii:pyu098. DOI: 10.1093/ijnp/pyu098. PMID: 25548108.
- John J., Bhatia T., Kukshal P. et al. Association study of MiRSNPs with schizophrenia, tardive dyskinesia and cognition. *Schizophr Res* 2016;174(1–3):29–34. DOI: 10.1016/j.schres.2016.03.031. PMID: 25548108.
- Yu L., Yang M.S., Zhao J. et al. An association between polymorphisms of the interleukin-10 gene promoter and schizophrenia in the Chinese population. *Schizophr Res* 2004;71:179–83. DOI: 10.1016/j.schres.2004.01.001. PMID: 15374585.
- He G., Zhang J., Li X.W. et al. Interleukin-10 -1082 promoter polymorphism is associated with schizophrenia in a Han Chinese sib-pair study. *Neurosci Lett* 2006;394:1–4. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.06.054. PMID: 10.1016/j.neulet.2005.06.054.
- Zai C.C., Lee F.H., Tiwari A.K. et al. Investigation of the *HSPG2* gene in tardive dyskinesia – new data and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2018;9:974. DOI: 10.3389/fphar.2018.00974. PMID: 30283332.
- MacNeil R.R., Müller D.J. Genetics of common antipsychotic-induced adverse effects. *Mol Neuropsychiatry* 2016;2(2):61–78. DOI: 10.1159/000445802. PMID: 27606321.
- Tanaka S., Syu A., Ishiguro H. et al. DPP6 as a candidate gene for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J* 2013;13(1):27–34. DOI: 10.1038/tpj.2011.36.
- Tiwari A.K., Zai C.C., Likhodi O. et al. Association study of cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene in tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J* 2012;12(3):260–6. DOI: 10.1038/tpj.2010.93. PMID: 21266946.
- Liou Y.J., Wang Y.C., Chen J.Y. et al. The coding-synonymous polymorphism rs1045280 (Ser280Ser) in beta-arrestin 2 (ARRB2) gene is associated with tardive dyskinesia in Chinese patients with schizophrenia. *Eur J Neurol* 2008;15(12):1406–8. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02316.x. PMID: 19049562.
- Saiz P.A., Susce M.T., Clark D.A. et al. An investigation of the alpha1A-adrenergic receptor gene and antipsychotic-induced side-effects. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(2):107–14. DOI: 10.1002/hup.903. PMID: 17972277.
- Boiko A.S., Ivanova S.A., Pozhidaev I.V. et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia in schizophrenia: The role of CHRM1 and CHRM2 muscarinic receptors. *World J Biol Psychiatry* 2019;9:1–6. DOI: 10.1080/15622975.2018.1548780. PMID: 30623717.
- Lu J.Y., Tiwari A.K., Zai G.C. et al. Association study of Disrupted-In-Schizophrenia-1 gene variants and tardive dyskinesia. *Neurosci Lett* 2018;686:17–22. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.08.007. PMID: 30118782.
- Naumovska Z., Nestorovska A.K., Filipce A. et al. Pharmacogenetics and antipsychotic treatment response. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2015;36(1):53–67. DOI: 10.1515/prilozi-2015-0030. PMID: 26076775.
- Wang F., Fan H., Sun H. et al. Association between TNF-a promoter-308A/G polymorphism and tardive dyskinesia in Chinese Han patients with schizophrenia. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;37:106–10. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.12.007. PMID: 22227290.
- Hori H., Ohmori O., Shinkai T. et al. Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:170–7. DOI: 10.1016/S0893-133X(99)00156-6. PMID: 10882843.
- Pae C.U., Yu H.S., Kim J.J. et al. Quinone oxidoreductase (NQO1) gene polymorphism (*609C/T*) may be associated with tardive dyskinesia, but not with the development of schizophrenia.

- Int J Neuropsychopharmacol 2004;7(4):495–500. DOI: 10.1017/S1461145704004419. PMID: 15151706.
32. Chang F.C., Fung V.S. Clinical significance of pharmacogenomic studies in tardive dyskinesia associated with patients with psychiatric disorders. *Pharmacogenomics Pers Med* 2014;7:317–28. DOI: 10.2147/PGPM.S52806. PMID: 15151706.
 33. Kampman O., Anttila S., Illi A. et al. Neuregulin genotype and medication response in Finnish patients with schizophrenia. *Neuroreport* 2004;15:2517–20. DOI: 10.1097/00001756-200411150-00017. PMID: 15538186.
 34. Zai C.C., Tiwari A.K., Chowdhury N.I. et al. Genetic study of neuregulin 1 and receptor tyrosine-protein kinase erbB-4 in tardive dyskinesia. *World J Biol Psychiatry* 2019;20(1):91–5. DOI: 10.1080/15622975.2017.1301681. PMID: 28394697.
 35. Zai C.C., Tiwari A.K., Mazzoco M. et al. Association study of the vesicular monoamine transporter gene *SLC18A2* with tardive dyskinesia. *J Psychiatr Res* 2013;47(11):1760–5. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.025. PMID: 24018103.
 36. Souza R.P., de Luca V., Remington G. et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor receptor alpha 2 (*GFRα2*) gene is associated with tardive dyskinesia. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;210(3):347–54. DOI: 10.1007/s00213-010-1829-4. PMID: 20369355.
 37. Liou Y.J., Chen M.L., Wang Y.C. et al. Analysis of genetic variations in the *RGS9* gene and antipsychotic-induced tardive dyskinesia in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009;150B(2):239–42. DOI: 10.1002/ajmg.b.30796. PMID: 18548510.
 38. Ivanova S.A., Toshchakova V.A., Filipenko M.L. et al. Cytochrome P450 1A2 co-determines neuroleptic load and may diminish tardive dyskinesia by increased inducibility. *World J Biol Psychiatry* 2015;16(3):200–5. DOI: 10.3109/15622975.2014.995222. PMID: 25602162.
 39. Lv Z., Rong B., Tong X. et al. The association between *COMT Val158Met* gene polymorphism and antipsychotic-induced tardive dyskinesia risk. *Int J Neurosci* 2016;126(11):1044–50. DOI: 10.3109/00207454.2015.1089504. PMID: 26398367.
 40. Quartu M., Serra M.P., Boi M. et al. Tissue distribution of Ret, GFRα1, GFRα2 and GFRα3 receptors in the human brainstem at fetal, neonatal and adult age. *Brain Res* 2007;1173:36–52. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.07.064. PMID: 17825269.
 41. Serra M.P., Quartu M., Mascia F. et al. Ret, GFRα1, GFRα2 and GFRα3 receptors in the human hippocampus and fascia dentata. *Int J Dev Neurosci* 2005;23(5):425–38. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2005.05.003. PMID: 16002253.
 42. Blackwood D.H., Fordyce A., Walker M.T. et al. Schizophrenia and affective disorders— cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet* 2001;69:428–33. DOI: 10.1086/321969. PMID: 11443544.
 43. Levesque D., Rouillard C. Nur77 and retinoid X receptors: crucial factors in dopamine-related neuroadaptation. *Trends Neurosci* 2007;30:22–30. DOI: 10.1016/j.tins.2006.11.006. PMID: 17134767.
 44. Le Foll B., Gallo A., Le Strat Y. et al. Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. *Behav Pharmacol* 2009;2:1–17. DOI: 10.1097/FBP.0b013e3283242f05. PMID: 19179847.
 45. Zetterstrom R.H., Solomin L., Jansson L. et al. Dopamine neuron agenesis in *Nurr1*-deficient mice. *Science* 1997;276:248–50. DOI: 10.1126/science.276.5310.248. PMID: 9092472.
 46. Millar J.K., Mackie S., Clapcote S.J. et al. Disrupted in schizophrenia 1 and phosphodiesterase 4B: towards an understanding of psychiatric illness. *J Physiol* 2007;584:401–5. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.140210. PMID: 17823207.
 47. Maheux J., Ethier I., Rouillard C. et al. Induction patterns of transcription factors of the *nurr* family (*nurr1*, *nurr77*, and *nor1*) by typical and atypical antipsychotics in the mouse brain: implication for their mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313:460–73. DOI: 10.1124/jpet.104.080184. PMID: 15615863.
 48. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P. et al. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:475–81. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.01.010. PMID: 19439249.
 49. Willfert B., Al Hadithy A.F., Sing V.J. et al. The role of dopamine D3, 5-HT2A and 5-HT2C receptor variants as pharmacogenetic determinants in tardive dyskinesia in African-Caribbean patients under chronic antipsychotic treatment: curacao extrapyramidal syndromes study IX. *J Psychopharmacol* 2009;23:652–9. DOI: 10.1177/0269881108091594. PMID: 18562401.
 50. Mei L., Xiong W.C. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:437–52. DOI: 10.1038/nrn2392. PMID: 18478032.
 51. Hahn C.G., Wang H.Y., Cho D.S. et al. Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Nat Med* 2006;12:824–8. DOI: 10.1038/nm1418. PMID: 18478032.
 52. Kato T., Abe Y., Sotoyama H. et al. Transient exposure of neonatal mice to neuregulin-1 results in hyperdopaminergic states in adulthood: implication in neurodevelopmental hypothesis for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2011;16:307–20. DOI: 10.1038/mp.2010.10. PMID: 20142818.
 53. Karbownik M.S., Szemraj J., Wieteska L. et al. Antipsychotic drugs differentially affect mRNA expression of genes encoding the neuregulin 1-downstream ErbB4-PI3K Pathway. *Pharmacology* 2016;98:4–12. DOI: 10.1159/00044534. PMID: 26960157.
 54. Mahadik S.P., Mukherjee S. Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. *Schizophr Res* 1996;19:1–17. DOI: 10.1016/0920-9964(95)00049-6. PMID: 8888121.
 55. Lai I.C., Chen M.L., Wang Y.C. et al. Analysis of genetic variations in the human melatonin receptor (*MTNRI*, *MTNRIB*) genes and antipsychotics-induced tardive dyskinesia in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:143–8. DOI: 10.3109/15622975.2010.496870. PMID: 20726823.
 56. Sun H., Wang F., Fan H. et al. The interaction of polymorphisms of IL10 and DBH was associated with general symptoms of PANSS with TD in Chinese Han schizophrenia patients. *PLoS ONE* 2013;8:e70963. DOI: 10.1371/journal.pone.0070963. PMID: 23951054.
 57. Boskovic M., Vovk T., Saje M. et al. Association of SOD2, GPX1, CAT, and TNF genetic polymorphisms with oxidative stress, neurochemistry, psychopathology, and extrapyramidal symptoms in schizophrenia. *Neurochem Res* 2013;38:433–42. DOI: 10.1007/s11064-012-0937-4. PMID: 23212700.
 58. Fernandez-Ruiz J. The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction. *Br J Pharmacol* 2009;156:1029–40. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00088.x. PMID: 19220290.
 59. Tiwari A., Zai C., Likhodi O. et al. Association study of Cannabinoid receptor 1 (*CNR1*) gene in tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J* 2012;12:260–6. DOI: 10.1038/tpj.2010.93. PMID: 21266946.
 60. Aberg K., Adkins D.E., Bukszár J. et al. Genomewide association study of movement-related adverse antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2010;67(3):279–82. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.08.036. PMID: 19875103.
 61. Greenbaum L., Alkelai A., Rigbi A. et al. Evidence for association of the *GLI2* gene

- with tardive dyskinesia in patients with chronic schizophrenia. *Mov Disord* 2010;25(16):2809–17. DOI: 10.1002/mds.23377. PMID: 20939080.
62. Syu A., Ishiguro H., Inada T. et al. Association of the HSPG2 gene with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(5):1155–64. DOI: 10.1038/npp.2009.220. PMID: 20072119.
63. Stum M., Girard E., Bangratz M. et al. Evidence of a dosage effect and a physiological endplate acetylcholinesterase deficiency in the first mouse models mimicking Schwartz-Jampel syndrome neuromyotonia. *Hum Mol Genet* 2008;17(20):3166–79. DOI: 10.1093/hmg/ddn213. PMID: 18647752.
64. Franco I., Johansson A., Olsson K. et al. Somatic mutagenesis in satellite cells associates with human skeletal muscle aging. *Nat Commun* 2018;9(1):800. DOI: 10.1038/s41467-018-03244-6. PMID: 29476074.
65. Singhal N., Martin P.T. Role of extracellular matrix proteins and their receptors in the development of the vertebrate neuromuscular junction. *Dev Neurobiol* 2011;71(11):982–1005. DOI: 10.1002/dneu.20953. PMID: 21766463.
66. Bordia T., Zhang D., Perez X.A. et al. Striatal cholinergic interneurons and D2 receptor-expressing GABAergic medium spiny neurons regulate tardive dyskinesia. *Exp Neurol* 2016;286:32–9. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.09.009. PMID: 27658674.
67. Ivanova S.A., Al Hadithy A.F.Y., Brazovskaya N. et al. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Hum Psychopharmacol* 2012;27:334–447. DOI: 10.1002/hup.2226.
68. Shinkai T., De Luca V., Utsunomiya K. et al. Functional polymorphism of the human multidrug resistance gene (*MDR1*) and polydipsia-hyponatremia in schizophrenia. *Neuromolecular Med* 2008;10(4):362–7. DOI: 10.1007/s12017-008-8041-2. PMID: 18543120.
69. Xing Q., Gao R., Li H. et al. Polymorphisms of the *ABCB1* gene are associated with the therapeutic response to risperidone in Chinese schizophrenia patients. *Pharmacogenomics* 2006;7(7):987–93. DOI: 10.2217/14622416.7.7.987. PMID: 17054409.
70. Suzuki Y., Tsuneyama N., Sugai T. et al. Impact of the *ABCB1* gene polymorphism on plasma 9-hydroxyrisperidone and active moiety levels in Japanese patients with schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 2013;33(3):411–4. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31828ecd52. PMID: 23609388.
71. Solmi M., Pigato G., Kane J.M. et al. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia. *J Neurol Sci* 2018;389:21–7. DOI: 10.1016/j.jns.2018.02.012. PMID: 29439776.
72. Thongket P., Pleansiri C., Thurakitwanakarn W. et al. Association of cholinergic muscarinic 2 receptor gene polymorphisms with learning aptitude among medical and fine arts students. *J Med Assoc Thai* 2016;99:S201–5. PMID: 29906045.
73. Lim S.A., Kang U.J., McGehee D.S. Striatal cholinergic interneuron regulation and circuit effects. *Front Synaptic Neurosci* 2014;6:22. DOI: 10.3389/fnsyn.2014.00022. PMID: 25374536.
74. Goldberg J.A., Ding J.B., Surmeier D.J. Muscarinic modulation of striatal function and circuitry. *Handb Exp Pharmacol* 2012;208:223–41. DOI: 10.1007/978-3-642-23274-9_10. PMID: 22222701.
75. Scarr E., Um J.Y., Cowie T.F. et al. Cholinergic muscarinic M4 receptor gene polymorphisms: a potential risk factor and pharmacogenomic marker for schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;146:279–84. DOI: 10.1016/j.schres.2013.01.023. PMID: 23490763.
76. Porteous D.J., Millar J.K., Brandon N.J. et al. *DISC1* at 10: connecting psychiatric genetics and neuroscience. *Trends Mol Med* 2011;17:699–706. DOI: 10.1016/j.molmed.2011.09.002. PMID: 22015021.
77. Su P., Li S., Chen S. et al. A dopamine D2 receptor-DISC1 protein complex may contribute to antipsychotic-like effects. *Neuron* 2014;84:1302–16. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.11.007. PMID: 25433637.
78. Tanaka M., Ishizuka K., Nekooki-Machida Y. et al. Aggregation of scaffolding protein DISC1 dysregulates phosphodiesterase 4 in Huntington's disease. *J Clin Invest* 2017;127:1438–50. DOI: 10.1172/JCI85594. PMID: 28263187.
79. Lipina T.V., Wang M., Liu F. et al. Synergistic interactions between PDE4B and GSK-3: DISC1 mutant mice. *Neuropharmacology* 2012;62:1252–62. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.02.020. PMID: 21376063.
80. Sasaki H., Hashimoto K., Maeda Y. et al. Risperidone, a selective c-AMP phosphodiesterase inhibitor suppresses oro-facial dyskinesic movements in rats. *Life Sci* 1995;56:P1443–7. DOI: 10.1016/0024-3205(95)00218-u. PMID: 7791505.
81. Ivanova S.A., Geers L.M., Al Hadithy A.F.Y. et al. Dehydroepiandrosterone sulphate as a putative protective factor against tardive dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;50:172–7. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.12.015. PMID: 24389397.
82. Ivanova S.A., Filipenko M.L., Vyalova N.M. et al. *CYP1A2* and *CYP2D6* Gene polymorphisms in schizophrenic patients with neuroleptic drug-induced side effects. *Bull Exp Biol Med* 2016;160(5):687–90. DOI: 10.1007/s10517-016-3250-4. PMID: 27021090.
83. Tiwari A.K., Deshpande S.N., Rao A.R. et al. Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: III. Lack of association of *CYP3A4* and *CYP2D6* gene polymorphisms. *Schizophr Res* 2005;75(1):21–6. DOI: 10.1016/j.schres.2004.12.011. PMID: 15820320.

Вклад авторов

Е.Э. Вайман: обзор литературы по теме статьи, написание текста рукописи;
 Н.А. Шнайдер, Н.Г. Незнанов, Р.Ф. Насырова: редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

E.E. Vaiman: review of the literature on the topic of the article, writing the text of the manuscript;
 N.A. Shnyder, N.G. Neznanov, R.F. Nasyrova: editing the text of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID authors'

Е.Э. Вайман / E.E. Vaiman: <https://orcid.org/0000-0001-6836-9590>
 Н.А. Шнайдер / N.A. Shnyder: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>
 Н.Г. Незнанов / N.G. Neznanov: <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>
 Р.Ф. Насырова / R.F. Nasyrova: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.
Financing. The article was written without sponsorship.

Статья поступила: 01.10.2019. **Принята к публикации:** 31.10.2020.
Article submitted: 01.10.2019. **Accepted for publication:** 31.10.2020.

Синдром мозжечковой атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии (CANVAS): обзор литературы

Е. П. Нужный, С. Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Евгений Петрович Нужный enuzhny@mail.ru

Мозжечковая атаксия, невропатия и вестибулярная арефлексия (синдром CANVAS) — относительно малоизученное аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, молекулярная основа которого была открыта лишь в 2019 г. и связана с носительством биаллельной пентануклеотидной экспансии AAGGG-повторов в гене *RFC1*. С появлением возможностей генетической диагностики расширились представления о фенотипическом спектре и разнообразии клинических проявлений данного заболевания, включая сочетание мозжечковой атаксии и сенсорной невропатии, а также изолированной сенсорной полиневропатии/ганглионопатии. В данном обзоре подробно освещены современные сведения об этиологии, патогенезе, клинической картине и диагностике синдрома CANVAS с целью увеличения осведомленности практикующих врачей и своевременной диагностики данного заболевания.

Ключевые слова: атаксия, полиневропатия, двусторонняя вестибулопатия, CANVAS, ген *RFC1*, клиническая картина

Для цитирования: Нужный Е. П., Иллариошкин С. Н. Синдром мозжечковой атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии (CANVAS): обзор. *Нервно-мышечные болезни* 2020;10(3):27–34.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-27-34



Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): literature review

E. P. Nuzhnyi, S. N. Illarioshkin

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe shosse, Moscow 125367, Russia

Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) is a relatively poorly understood autosomal recessive neurodegenerative disease. The molecular basis of CANVAS was discovered only in 2019 and it is associated with the biallelic pentanucleotide AAGGG expansion carriage in the *RFC1* gene. With the advent of genetic diagnostics, the understanding of the phenotypic spectrum and variety of clinical manifestations of this disease has expanded, including a combination of cerebellar ataxia and sensory neuropathy, as well as isolated sensory polyneuropathy/ganglionopathy. This review details current information on the etiology, pathogenesis, clinical presentation and diagnosis of CANVAS in order to increase the awareness of practitioners and early diagnosis of this disease.

Key words: ataxia, polyneuropathy, bilateral vestibulopathy, CANVAS, *RFC1* gene, clinical presentation

For citation: Nuzhnyi E. P., Illarioshkin S. N. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): literature review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases* 2020;10(3):27–34. (In Russ.)

Введение

Мозжечковая атаксия с невропатией и двусторонней вестибулярной арефлексией (CANVAS — от англ. *cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome*) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся сочетанием мозжечковой и сенсорной атаксии, сенсорной полиневропатией и вестибулярной дисфункцией с медленно прогрессирующим течением и аутосомно-рецессивным типом наследования [1].

История изучения

Наблюдения пациентов с сочетанием идиопатической мозжечковой атаксии и двусторонней вестибу-

лярной дисфункции были известны с конца XX в. [2]. В 2004 г. А. А. Migliaccio и соавт. опубликовали описание первых пациентов, симптомы которых были схожи с синдромом CANVAS, однако авторам не удалось определить нозологическую принадлежность данных наблюдений — предполагалась одна из форм sporadic поздней мозжечковой атаксии [3]. Только в 2011 г. на основании подробного описания 18 пациентов с характерной клинической картиной было предложено название для нового синдрома — CANVAS [4]. Кроме того, при анализе генеалогических данных (2 семьи с больными сибсами) было впервые высказано предположение о наследственном генезе заболевания с аутосомно-рецессивным типом передачи. В дальнейшем

происходило быстрое накопление знаний о фенотипических особенностях данного заболевания: представлено патологоанатомическое описание сенсорной ганглионопатии, выявлена широкая распространенность вегетативных нарушений, а в 2016 г. предложены первые клинические и патоморфологические диагностические критерии [5–7].

В русскоязычной литературе данные об этом заболевании практически отсутствуют. Мы встретили единственное наблюдение пациента с клинически установленным синдромом CANVAS в сочетании с истинной полицитемией [8].

Молекулярная генетика

Молекулярная основа синдрома CANVAS в 2019 г. была установлена 2 независимыми группами исследователей с использованием метода полногеномного секвенирования. Развитие болезни связано с носительством биаллельной экспансии пентануклеотидных AAGGG-повторов во 2-м интроне гена *RFC1* [9, 10].

Ген *RFC1* локализован на 4-й хромосоме, он состоит из 25 экзонов и кодирует субъединицу 1 фактора репликации C (replication factor C subunit 1). Белок RFC1 является одним из 5 (RFC1–RFC5) субъединиц комплекса RFC, участвующего в репарации и репликации ДНК [11]. Таким образом, по своей патофизиологии CANVAS относится к группе атаксий с нарушением репарации ДНК [9]. Ранее интерес к этому гену был в основном связан с онкогенетикой: описана его роль в развитии рака молочной железы [12, 13], точковые миссенс-мутации *RFC1* обнаружены у пациентов с наследственным колоректальным раком [14], а гиперэкспрессия данного гена выявлена в клетках назофарингеального рака [15]. Исходя из патогенеза заболевания предполагалось, что пациенты с синдромом CANVAS могут иметь высокий риск развития злокачественных новообразований (как, например, при атаксии-телеангиэктазии), однако до настоящего времени эта гипотеза не подтвердилась [1].

Область удлинённых пентануклеотидных повторов расположена внутри элемента AluSx3 во 2-м интроне гена *RFC1* и по своей структуре не является однородной: помимо патогенной экспансии (AAGGG)_n, обнаружены более частые варианты повторов – (AAAGG)_n и (AAAAG)_n, которые не являются патогенными. В норме число AAGGG-повторов не превышает 11, однако у пациентов с CANVAS обнаруживают аллели с числом копий AAGGG-повторов 600–2000 и более [1, 16]. Кроме того, F. Аксмен и соавт. описали более редкие структуры экспансий (AGAGG)_n и (AAGAG)_n, а экспансию (AAGAG)_n чаще отметили у пациентов с поздней атаксией, чем в контрольной группе здоровых индивидуумов [16]. Не было обнаружено корреляции между размером экспансии меньшего или большего аллеля с клиническими характеристиками заболевания (возраст де-

бюта, выраженность атаксии, темп прогрессирования, набор симптомов) [1].

В отличие от болезни Фридрейха, на данный момент не описаны пациенты с синдромом CANVAS, являющиеся компаунд-гетерозиготными носителями экспансии в одном аллеле и иной мутации (точковой, делеции, дупликации, инсерции) в другом аллеле.

Существует предположение, что CANVAS является генетически гетерогенным заболеванием. В современных исследованиях гомозиготная экспансия в гене *RFC1* была выявлена только у 90 % пациентов с клинически достоверным синдромом CANVAS [1]. Кроме того, в 2018 г. в семье с предполагаемым аутосомно-доминантным типом наследования у 3 родственников с клинической картиной CANVAS методом полноэкзомного секвенирования была выявлена миссенс-мутация в гене *ELF2*, подтверждена ее патогенность и сегрегация в данной семье [17].

Распространенность

Сведения о точной распространенности CANVAS в различных популяциях остаются ограниченными. В исследовании A. Cortese и соавт. частота генетически верифицированных случаев CANVAS составила 22 % среди всех случаев поздней атаксии и 62 % среди пациентов с сочетанием атаксии и сенсорной невропатии [10]. В более позднем исследовании синдром CANVAS выявлен у 14 % пациентов с поздней мозжечковой атаксией [1]. В исследовании, проведенном в Китае, среди 193 пациентов со спорадическими мозжечковыми атаксиями и мультисистемной атрофией пациенты с CANVAS выявлены не были [18]. Частота здоровых гетерозиготных носителей экспансии (AAGGG)_n в гене *RFC1* варьирует от 1 до 5 % [9, 10], поэтому расчетная распространенность CANVAS составляет от 1:10 тыс. до 1:400 населения, что свидетельствует о значительной гиподиагностике данного заболевания.

Патоморфология и патогенез

По данным патоморфологических исследований клинически верифицированных случаев синдрома CANVAS, наибольшие изменения наблюдаются в мозжечке, спинном мозге и сенсорных ганглиях черепных и спинномозговых нервов. Обнаружена гибель нейронов спинальных ганглиев с дегенерацией их аксонов и атрофией задних корешков, а также дегенерация и демиелинизация задних столбов спинного мозга. Примечательно, что при макроскопическом исследовании спинного мозга также было обнаружено побледнение кортико-спинальных трактов, что может объяснить сохранность или даже оживление глубоких рефлексов [5]. При макроскопическом исследовании мозжечка выявляется его атрофия (преимущественно верхней и дорсальной частей червя и латеральных отделов полушарий), при гистологическом исследовании – гибель клеток Пуркинье, пролиферация глии

Бергмана и формирование характерных локальных расширений — «торпед» (наиболее выраженных в черве). Также описана гибель нейронов в сенсорных узлах черепных нервов: *n. trigeminus* (гассеров узел), *n. facialis* (узел коленца) и вестибулярной порции *n. vestibulocochlearis* (ганглий Скарпы), уменьшение числа нейронов в нижних оливах с вторичной дегенерацией оливо мозжечковых путей [5, 19]. Данные гистологического исследования периферических нервов представлены ниже (см.: «Диагностика»).

До сих пор остается неясным механизм гибели нейронов при синдроме CANVAS. В исследовании A. Cortese и соавт. не выявлено снижения экспрессии мРНК гена *RFC1* или белка RFC1 в фибробластах, лимфоцитах и других тканях пациентов с CANVAS, что нехарактерно для мутаций с утратой функции белка (loss-of-function) [10]. Предполагается, что экспансия в гене *RFC1* может нарушить структуру и, следовательно, функцию элемента AluSx3, в котором он расположен [20]. Элементы Alu играют важную роль в формировании нейрональных сетей и эпигенетической регуляции биохимических процессов в центральной нервной системе. Роль элементов Alu установлена в патогенезе ряда неврологических заболеваний, в том числе наследственных и нейродегенеративных [21].

Клиническая картина RFC1-ассоциированного CANVAS

Синдром CANVAS чаще дебютирует в возрасте 50–60 лет (медиана 52 года, от 19 до 76 лет) и характеризуется медленным темпом прогрессирования. Первыми симптомами в большинстве случаев являются шаткость при ходьбе и сухой кашель [1].

Для развернутых стадий заболевания характерна атаксия смешанного характера (сенситивная и мозжечковая) с мозжечковой дизартрией (40 % случаев), дисфагией (27 %) и глазодвигательными нарушениями (65 %) в виде нистагма, нарушения плавных следящих движений глаз, дисметрии саккад. Клинические проявления сенсорной полиневропатии отмечаются у 94 % пациентов (гипестезия по дистальному типу, снижение вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов, остальные глубокие рефлексы в большинстве случаев остаются сохранными или оживлены), парезы и гипотрофии мышц не характерны. У 22 % пациентов наблюдаются нарушения болевой чувствительности на лице, снижение или отсутствие нижнечелюстного рефлекса [1]. Кроме того, у 64 % пациентов отмечается хронический сухой кашель, не обусловленный бронхолегочной патологией. Предполагают, что механизм кашля связан с гибелью С-волокон сенсорных нервов, иннервирующих дыхательные пути и пищевод, что приводит к денервационной гиперактивности ядра одиночного пути [22]. У 32 % пациентов имеются вегетативные нарушения (ортостатическая гипотензия, эректильная дисфункция, констипация, расстройство

мочеиспускания, ангидроз), чаще на поздних стадиях заболевания, что связывают с дегенерацией постганглионарных вегетативных волокон [1, 23]. Также были обнаружены признаки снижения захвата радиофармпрепарата при скинтиграфии миокарда с ¹²³I-метайодбензилгуанидином у 1 пациента с генетически верифицированным синдромом CANVAS, что может свидетельствовать о симпатической денервации сердца, сближая данный синдром с синуклеинопатиями [24].

Двусторонняя вестибулопатия проявляется неустойчивостью при ходьбе или в положении стоя, которая ухудшается в темноте, на неровной поверхности или во время движения/поворотов головы. Кроме того, пациенты описывают нечеткость зрения или иллюзию движения окружающих предметов (осциллопия), усиливающиеся при движении головы или тела. Данные находки не являются специфичными, поэтому для дифференциальной диагностики сенситивной, мозжечковой атаксии и вестибулопатии применяются отоневрологические методы обследования (см.: «Диагностика»).

Клинически выделяют «полный» и «неполный» синдром CANVAS в зависимости от отсутствия или наличия ключевых проявлений. В наиболее крупном исследовании (100 пациентов с генетически верифицированным диагнозом) определены следующие варианты фенотипов и их встречаемость: изолированная сенсорная полиневропатия (15 %), сочетание полиневропатии с мозжечковой атаксией (16 %), полиневропатия с двусторонней вестибулопатией (6 %), «полный» синдром CANVAS — 63 % [1]. Таким образом, в настоящий момент развитие сенсорной полиневропатии (ганглионопатии) считается ключевым звеном патогенеза и облигатным проявлением CANVAS. Для пациентов с CANVAS нехарактерны нейропатические боли, выраженное снижение болевой чувствительности с развитием безболевого повреждения и язв, что может свидетельствовать о сохранности А-дельта и С-волокон. Учитывая сохранные (в большинстве случаев) глубокие рефлексы, можно заключить, что толстые миелинизированные волокна вовлекаются в меньшей степени. Наибольшая гибель наблюдается для А-альфа и А-бета миелинизированных сенсорных волокон, обеспечивающих поверхностную и глубокую чувствительность [1]. Тем не менее вопрос об избирательности гибели нервных волокон остается открытым из-за малого числа исследований.

Диагностика

Клиническая и патоморфологическая диагностика CANVAS проводится согласно критериям D.J. Szmulewicz и соавт. (табл. 1), позволяя диагностировать «возможный», «вероятный» и «достоверный клинический», а также «достоверный морфологический» CANVAS [7].

Нейровизуализация. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга позволяет у 63 % пациентов

Таблица 1. Критерии диагностики синдрома CANVAS, воспроизведено из [7] с разрешения авторов
 Table 1. Diagnostic criteria for CANVAS, reproduced from [7] with the permission of the authors

Возможный клинический Clinically possible	Вероятный клинический Clinically probable	Достоверный клинический Clinically definite	Достоверный патоморфологический Pathomorphological definite
<ul style="list-style-type: none"> Клинические признаки двусторонней вестибулярной гипофункции, и Clinical evidence of bilateral vestibular hypofunction, and Клинические признаки поражения мозжечка, и Clinical evidence of cerebellar impairment, and Признаки сенсорной невропатии по данным стимуляционной ЭНМГ, соответствующие клинической картине (при исключении компрессионных невропатий и других очевидных причин), и Signs of sensory neuropathy according to stimulation ENMG, consistent with the clinical picture (with the exclusion of compression neuropathies and other obvious causes), and 	<ul style="list-style-type: none"> Клинические признаки нарушения вестибулоокулярного рефлекса, и Clinical evidence of an abnormal vestibulo-ocular reflex, and Признаки атрофии мозжечка при МРТ и/или клинические признаки поражения мозжечка, и Cerebellar atrophy on MRI and/or signs of cerebellar impairment on examination, and Признаки преимущественно сенсорной невропатии по данным стимуляционной ЭНМГ (моторные волокна незначительно поражены или в норме), и Signs of predominantly sensory neuropathy as measured by stimulation ENMG (motor fibers are slightly affected or normal), and 	<ul style="list-style-type: none"> Признаки нарушения вестибулоокулярного рефлекса при видеоокулографии, видеонистагмографии или вращательном тесте, и Abnormal vestibulo-ocular reflex on video-oculography, videonystagmography, or rotational chair testing, and Признаки атрофии червя (верхний червь, дольки VI, VIIa, VIIb) и латеральных отделов полушарий мозжечка (crus I) при МРТ, и Cerebellar atrophy on MRI displaying superior vermis atrophy (lobules VI, VIIa, and VIIb) and lateral hemispheric atrophy (crus I), and Нейрофизиологические признаки ганглиопатии, и Neurophysiologic evidence of a ganglionopathy, and 	<ul style="list-style-type: none"> Гибель нейронов в вестибулярном ганглии Evidence of neuronal loss in the vestibular ganglion Признаки атрофии преимущественно червя (верхний червь, дольки VI, VIIa, VIIb) и латеральных отделов полушарий мозжечка (crus I) при макроскопическом исследовании, и Macroscopic cerebellar atrophy conforming to a pattern of predominantly superior vermis atrophy (lobules VI, VIIa, and VIIb) and lateral hemispheric atrophy (crus I), and Гибель клеток Пуркинью коры мозжечка, и Evidence of the Purkinje cell loss in the cerebellum, and Гибель нейронов в спинальных ганглиях, чаще вместе с демиелинизацией задних столбов спинного мозга Evidence of dorsal root ganglia neuron loss usually accompanied by loss of myelinated neurons in the posterior columns, and

Исключены другие наследственные атаксии, в особенности спиноцеребеллярная атаксия 3-го типа и болезнь Фридрейха
 Exclusion of other genetic ataxias, particularly spinocerebellar type 3 and Friedreich ataxia

Примечание. ЭНМГ – электронейромиография, МРТ – магнитно-резонансная томография.
 Note. ENMG – electroneuromyography, MRI – magnetic resonance imaging.

выявить признаки атрофии мозжечка, преимущественно червя (верхний червь, дольки VI, VIIa, VIIb) и латеральных отделов полушарий (crus I) (рис. 1). Реже обнаруживаются негрубые атрофические изменения больших полушарий головного мозга, очаговые изменения белого вещества (тракуются как проявления возрастзависимой микроангиопатии) [1, 7]. Важно подчеркнуть, что отсутствие атрофических изменений со стороны мозжечка не исключает диагноз CANVAS. При МРТ-исследовании спинного мозга обнаруживают его атрофию, преимущественно на шейном уровне (45 %) (рис. 2), и гиперинтенсивный сигнал в проекции задних канатиков в режиме T2 (12 %) [1].

Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ). При проведении ЭНМГ у 100 % пациентов выявляют признаки сенсорной первично-аксональной полиневропатии. Амплитуда S-ответа снижена или отсутствует при исследовании нервов рук, при исследовании нервов ног в большинстве случаев сенсорные ответы не регистрируются. Скорость проведения по сенсорным нервам не изменена либо незначительно снижена, что отражает гибель миелинизированных волокон. У 11 % пациентов могут выявляться негрубые признаки аксо-

нального поражения моторных волокон, преимущественно нервов ног [1].

Ультразвуковое исследование периферических нервов. В 3 работах было показано уменьшение площади поперечного сечения длинных нервов рук и ног у пациентов с синдромом CANVAS по сравнению с контрольной группой здоровых индивидуумов и пациентов с другими аксональными полиневропатиями, что связывают со значительной гибелью нейронов спинальных ганглиев с вторичной аксональной дегенерацией чувствительных волокон нервов [25–27].

Исследование вестибулярного анализатора. Верификацию двусторонней вестибулопатии проводят согласно диагностическим критериям Общества Барани [28]. Для диагностики применяют специальные исследования, позволяющие выявить нарушения вестибулоокулярного рефлекса: калорическая проба, проба на динамическую остроту зрения, проба с встряхиванием головы (head impulse test), проба Хальмаги на горизонтальный вестибулоокулярный рефлекс, вращательные пробы. Для объективизации выявленных изменений целесообразно применение видеонистагмо- или видеоокулографии. Перспективным методом

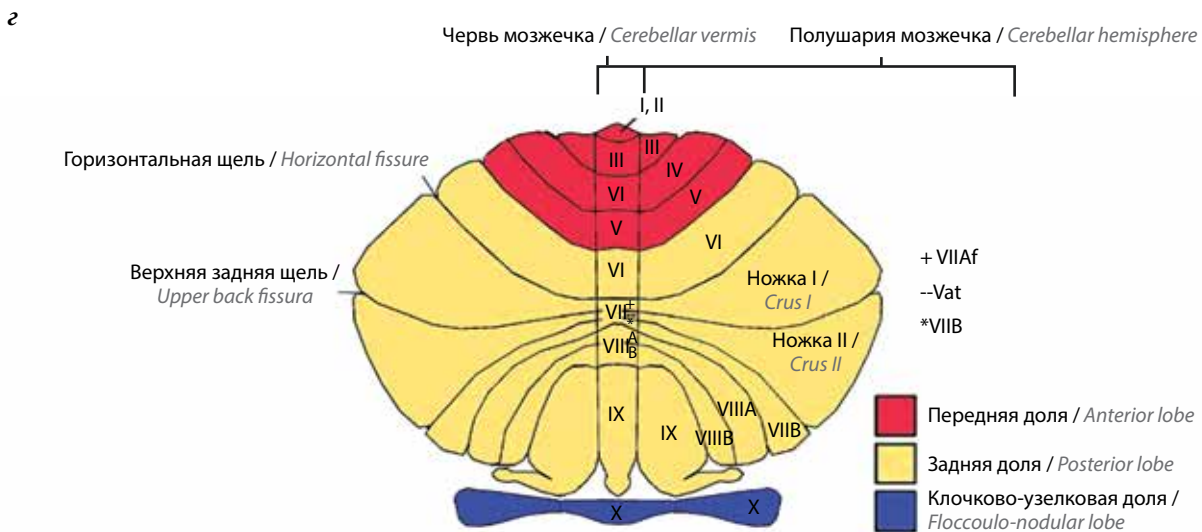
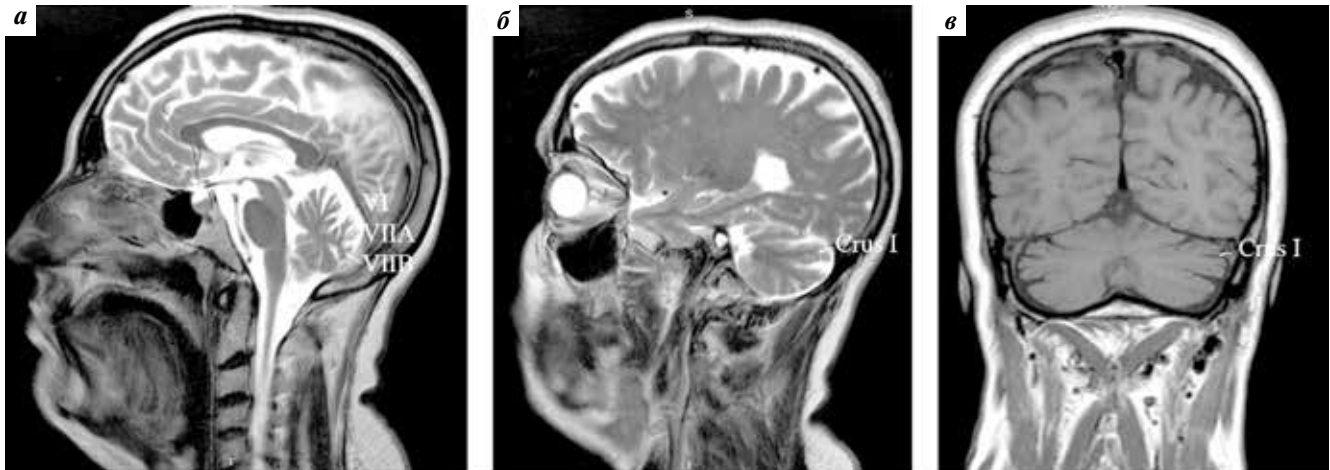


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки с синдромом CANVAS (собственное наблюдение): признаки атрофии червя и латеральных отделов полушарий мозжечка; а, б – сагиттальный срез, в – коронарный срез, г – схема строения мозжечка (адаптировано из [35])

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with CANVAS (authors' observation): vermis and lateral hemispheric cerebellar atrophy; а, б – sagittal plane, в – coronal plane, г – schematic cerebellum structure (adapted from [35])

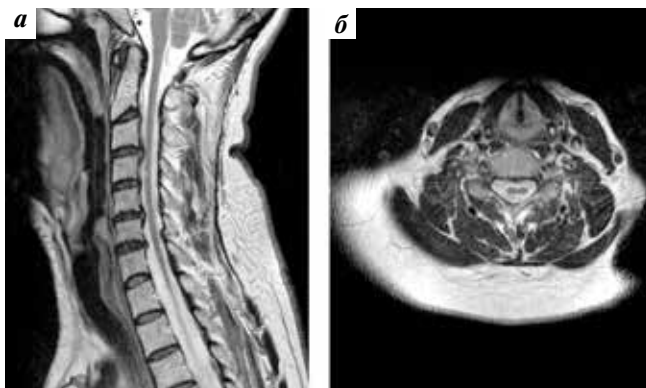


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника пациентки с CANVAS (собственное наблюдение): признаки атрофии спинного мозга; а – сагиттальный срез, б – аксиальный срез

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the cervical spine in patients with CANVAS (authors' observation): spinal cord atrophy; а – sagittal plane, б – axial plane

исследования вестибулярного анализатора является применение вестибулярных миогенных вызванных потенциалов [29], однако единичные работы по их изучению при клинически достоверном CANVAS показали противоречивые результаты (от нормы до полного отсутствия ответов) [30, 31].

Компьютерная постурография. Поддержание равновесия тела осуществляется при взаимодействии нескольких функциональных систем: мозжечковой, вестибулярной, проприоцептивной и зрительной. Постурографическое исследование позволило выявить у пациентов с CANVAS наиболее выраженные нарушения вестибулярной и соматосенсорной систем, менее выраженные нарушения зрительного контроля [32].

Биопсия нерва. Данный инвазивный метод является вспомогательным и чаще применяется в исследовательских целях. При диагностике CANVAS биопсия

Таблица 2. Дифференциальный диагноз синдрома CANVAS
Table 2. Differential diagnosis of CANVAS
1. Хроническая симметричная сенсорная невропатия/ганглионопатия:
1. Chronic symmetrical sensory neuropathy/ganglionopathy:

- токсическая (в т. ч. алкогольная, лекарственно- и химиотерапия-индуцированная);
toxic (including alcohol, medication and chemotherapy-induced);
- дефицитарная (дефицит витаминов В₁, В₆, В₁₂, Е);
vitamin В₁, В₆, В₁₂, E deficiency;
- парапротеинемическая;
paraproteinemia-related;
- преимущественно сенсорная форма хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии;
sensory predominant form of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy;
- при болезни Шегрена и других системных заболеваниях соединительной ткани;
Sjögren's disease and other connective tissue diseases;
- при амилоидозе (транстиретиновый, AL-амилоидоз и другие);
amyloidosis (transthyretin, AL-amyloidosis and others);
- паранеопластическая;
paraneoplastic;
- диабетическая;
diabetic;
- невропатия при саркоидозе;
sarcoid neuropathy;
- инфекционные (лайм-боррелиоз, ВИЧ, гепатит С/криоглобулинемия);
infectious (Lyme, HIV, hepatitis C/cryoglobulinemia);
- наследственные сенсорные невропатии;
hereditary sensory neuropathies;
- идиопатическая аксональная сенсорная полиневропатия
idiopathic axonal sensory polyneuropathy

2. Сочетание сенсорной невропатии и мозжечковой атаксии:
2. The combination of sensory neuropathy and cerebellar ataxia:

- при злоупотреблении алкоголем;
alcohol abuse;
- нейросифилис;
neurosyphilis;
- целиакия и глютеновая атаксия;
celiac disease and gluten ataxia;
- дефицит витаминов (В₁, В₆, В₁₂, Е), дефицит меди;
vitamin В₁, В₆, В₁₂, E and copper deficiency;
- болезнь Фридрейха, атаксия с дефицитом витамина Е и другие наследственные атаксии с невропатией;
Friedreich's ataxia, ataxia with vitamin E deficiency and other hereditary ataxia with neuropathy;
- POLG-ассоциированные и другие митохондриальные атаксии
POLG-associated and other mitochondrial ataxia

3. Хроническая двусторонняя вестибулопатия (с/без атаксии и сенсорной невропатии):
3. Chronic bilateral vestibulopathy (with/without ataxia and sensory neuropathy):

- прием ототоксических препаратов (аминогликозиды, цисплатин, петлевые диуретики и другие);
due to ototoxicity (aminoglycoside, cisplatin, loop diuretics and others);
- последствия перенесенного менингита;
meningitis effects;
- поверхностный сидероз;
superficial siderosis;
- двусторонняя болезнь Меньера;
bilateral Meniere's disease;
- нейрофиброматоз 2-го типа (двусторонние вестибулярные шванномы);
neurofibromatosis type 2 (bilateral vestibular schwannoma);
- аутоиммунные причины (синдром Когана, нейро-Бехчет и другие)
autoimmune diseases (Cogan syndrome, neuro-Bechet and others)

4. Другие причины:
4. Other causes:

- цереброваскулярные заболевания на фоне сахарного диабета;
cerebrovascular diseases with diabetes mellitus;
- мозжечковый подтип мультисистемной атрофии
multiple system atrophy, cerebellar type

нерва может быть использована в трудных диагностических случаях для исключения иных причин полиневропатии при невозможности проведения ДНК-диагностики. Для биопсии предпочтителен *n. suralis*, исследование проводят с использованием стандартных методов [33]. В работе А. Cortese и соавт. было выявлено значительное уменьшение числа преимущественно крупных и мелких миелинизированных волокон без выраженных признаков аксональной дегенерации, демиелинизации, ремиелинизации и пролиферации шванновских клеток, отмечалась относительная сохранность немиелинизированных волокон [1].

Молекулярно-генетические методы. С 2019 г. ДНК-диагностика является «золотым стандартом» верификации диагноза CANVAS. Для поиска биаллельной AAGGG-экспансии применяют метод полимеразной цепной реакции длинных фрагментов и полимеразной цепной реакции с использованием праймеров, специфичных к повторам (repeat-primer PCR), с последующим сенгеровским секвенированием области повторов. Для подтверждения экспансии и определения ее величины возможно выполнение Саузерн-блоттинга [10, 16].

Дифференциальный диагноз

Проведение дифференциального диагноза при подозрении на синдром CANVAS, особенно при sporadических случаях, может быть затруднительно. Из всех признаков лишь наличие сенсорной полиневропатии является облигатным. Основные трудности в диагностике могут возникнуть при клинической картине «неполного» синдрома CANVAS, особенно в случае изолированной сенсорной невропатии/ганглионопатии. В таком случае диагностический поиск может быть затруднен, и целесообразным является исключение приобретенных (потенциально курабельных) причин невропатии с дальнейшим поиском экспансии в гене *RFC1*.

Наиболее часто синдром CANVAS приходится дифференцировать с фуникулярным миелозом и другими дефицитарными состояниями, глютеновой атаксией, токсическим (в том числе алкогольным) поражением нервной системы, нейросифилисом (*tabes dorsalis*) и болезнью Фридрейха с поздним и очень поздним дебютом. Кроме того, наличие проявлений «сухого синдрома» (сухой кашель, ангидроз, ксеростомия) и сенсорной ганглионопатии в ряде случаев побуждает исключать болезнь/синдром Шегрена.

Основные нозологии, с которыми необходимо дифференцировать синдром CANVAS, представлены в табл. 2 [1, 7, 28, 34].

Лечение

Лечение синдрома CANVAS остается симптоматическим. Пациентам показана вестибулярная гимнастика для стимуляции адаптации за счет активизации зрительных компенсаторных механизмов, тренинг на стабиллоплатформе, эрготерапия, логопедические занятия, при необходимости — лечение вегетативных нарушений и нейропатического болевого синдрома. Целесообразно проведение когнитивно-поведенческой психотерапии, психологического сопровождения семей для профилактики и коррекции эмоциональных нарушений. Прогноз заболевания в настоящий момент считается неопределенным из-за малого числа соответствующих исследований, тем не менее даже при длительном течении болезни пациенты редко нужда-

ются в постороннем уходе и инвалидном кресле. Медико-генетическое консультирование проводится как при всех редких аутосомно-рецессивных заболеваниях: риск для потомства низкий, если брак не является инбридным.

Заключение

Синдром CANVAS является одной из наиболее распространенных, но малоизученных причин атаксии во взрослом возрасте. Наибольшие трудности в диагностике могут возникать при наличии клинической картины «неполного» синдрома CANVAS, в особенности изолированной сенсорной полиневропатии/ганглионопатии. Необходимо включать генетическое исследование гена *RFC1* в алгоритмы диагностики идиопатических сенсорных невропатий, а также активно проводить отоневрологическое обследование и МРТ головного мозга у пациентов с соответствующей клинической картиной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cortese A., Tozza S., Yau W.Y. et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain* 2020;143(2):480–90. DOI: 10.1093/brain/awz418. PMID: 32040566.
- Bronstein A.M., Mossman S., Luxon L.M. The neck-eye reflex in patients with reduced vestibular and optokinetic function. *Brain* 1991; 114(Pt 1A):1–11. PMID: 1998877.
- Migliaccio A.A., Halmagyi G.M., McGarvie L.A., Cremer P.D. Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign. *Brain* 2004;127(Pt 2):280–93. DOI: 10.1093/brain/awh030. PMID: 14607788.
- Szmulewicz D.J., Waterston J.A., Halmagyi G.M. et al. Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology* 2011;76(22):1903–10. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821d746e. PMID: 21624989.
- Szmulewicz D.J., McLean C.A., Rodriguez M.L. et al. Dorsal root ganglionopathy is responsible for the sensory impairment in CANVAS. *Neurology* 2014;82(16):1410–5. DOI: 10.1212/WNL.000000000000352. PMID: 24682971.
- Wu T.Y., Taylor J.M., Kilfoyle D.H. et al. Autonomic dysfunction is a major feature of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia ‘CANVAS’ syndrome. *Brain* 2014;137(Pt 10):2649–56. DOI: 10.1093/brain/awu196. PMID: 25070514.
- Szmulewicz D.J., Roberts L., McLean C.A. et al. Proposed diagnostic criteria for cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Neurol Clin Pract* 2016;6(1):61–8. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000215. PMID: 26918204.
- Сафин Ш.М., Бакиров Б.А., Деревянко Х.П. и др. Клинический случай синдромаocerebellарной атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии на фоне истинной полицистемии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2019;11(3):74–7. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-74-77. [Safin S.M., Bakirov B.A., Derevyanko K.P. et al. A clinical case of cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome in the presence of polycythemia vera. *Nevrologia, nejrropsihiatria, psihosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2019;11(3):74–7. (In Russ.)].
- Rafehi H., Szmulewicz D.J., Bennett M.F. et al. Bioinformatics-based identification of expanded repeats: a non-reference intronic pentamer expansion in RFC1 causes CANVAS. *Am J Hum Genet* 2019;105(1):151–65. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.05.016. PMID: 31230722.
- Cortese A., Simone R., Sullivan R. et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet* 2019;51(4):649–58. DOI: 10.1038/s41588-019-0372-4. PMID: 30926972.
- Петрусева И.О., Евдокимов А.Н., Лаврик О.И. Молекулярные механизмы действия системы общегеномной эксцизионной репарации нуклеотидов. *Acta naturae* 2014;6/1(20):24–36. [Petrusева I.O., Evdokimov A.N., Lavrik O.I. Molecular mechanism of global genome nucleotide excision repair. *Acta naturae* 2014;6/1(20):24–36. (In Russ.)].
- Moggs J.G., Murphy T.C., Lim F.L. et al. Anti-proliferative effect of estrogen in breast cancer cells that re-express ERalpha is mediated by aberrant regulation of cell cycle genes. *J Mol Endocrinol* 2005;34: 535–51. DOI: 10.1677/jme.1.01677. PMID: 15821115.
- Liao Y.H., Ren J.T., Zhang W. et al. Polymorphisms in homologous recombination repair genes and the risk and survival of breast cancer. *J Gene Med* 2017;19(9–10):e2988. DOI: 10.1002/jgm.2988. PMID: 28940489.
- Xavier A., Olsen M.F., Lavik L.A. et al. Comprehensive mismatch repair gene panel identifies variants in patients with Lynch-like syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7:e850. DOI: 10.1002/mgg3.850. PMID: 31297992.
- Fung L.F., Lo A.K., Yuen P.W. et al. Differential gene expression in nasopharyngeal carcinoma cells. *Life Sci* 2000;67:923–36. DOI: 10.1016/s0024-3205(00)00684-6. PMID: 10946852.
- Akcimen F., Ross J.P., Bourassa C.V. et al. Investigation of the RFC1 repeat expansion in a Canadian and a Brazilian ataxia cohort: identification of novel conformations. *Front Genet* 2019;10: 1219. DOI: 10.3389/fgene.2019.01219. PMID: 31824583.
- Ahmad H., Requena T., Frejo L. et al. Clinical and functional characterization of a missense ELF2 variant in a CANVAS family. *Front Genet* 2018;9:85. DOI: 10.3389/fgene.2018.00085. PMID: 29628936.

18. Fan Y., Zhang S., Yang J. et al. No biallelic intronic AAGGG repeat expansion in RFC1 was found in patients with late-onset ataxia and MSA. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;73:1–2. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.02.017. PMID: 32151945.
19. Szmulewicz D.J., Merchant S.N., Halmagyi G.M. Cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome: a histopathologic case report. *Otol Neurotol* 2011;32(8):e63–5. DOI: 10.1097/MAO.0b013e318210b719. PMID: 21451431.
20. Paísán-Ruiz C., Jen J.C. CANVAS with cerebellar/sensory/ vestibular dysfunction from RFC1 intronic pentanucleotide expansion. *Brain* 2020;143(2):386–90. DOI: 10.1093/brain/awaa015. PMID: 32040556.
21. Larsen P.A., Hunnicutt K.E., Larsen R.J. et al. Warning SINEs: Alu elements, evolution of the human brain, and the spectrum of neurological disease. *Chromosome Res* 2018;26:93–111. DOI: 10.1007/s10577-018-9573-4. PMID: 29460123.
22. Infante J., García A., Serrano-Cárdenas K.M. et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) with chronic cough and preserved muscle stretch reflexes: evidence for selective sparing of afferent Ia fibres. *J Neurol* 2018;265(6):1454–62. DOI: 10.1007/s00415-018-8872-1. PMID: 29696497.
23. Umeh C.C., Polydefkis M., Chaudhry V., Zee D.S. Sweat gland denervation in cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Mov Disord Clin Pract* 2016;4(1):46–8. DOI: 10.1002/mdc3.12355. PMID: 30363403.
24. Nakamura H., Doi H., Mitsuhashi S. et al. Long-read sequencing identifies the pathogenic nucleotide repeat expansion in RFC1 in a Japanese case of CANVAS. *J Hum Genet* 2020;65(5):475–80. DOI: 10.1038/s10038-020-0733-y. PMID: 32066831.
25. Pelosi L., Leadbetter R., Mulroy E. et al. Peripheral nerve ultrasound in cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Muscle Nerve* 2017;56(1):160–2. DOI: 10.1002/mus.25476. PMID: 27859440.
26. Pelosi L., Mulroy E., Leadbetter R. et al. Peripheral nerves are pathologically small in cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome: a controlled ultrasound study. *Eur J Neurol* 2018;25(4):659–65. DOI: 10.1111/ene.13563. PMID: 29316033.
27. Leadbetter R., Weatherall M., Pelosi L. Nerve ultrasound as a diagnostic tool for sensory neuronopathy in spinocerebellar ataxia syndrome. *Clin Neurophysiol* 2019;130(4):568–72. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.12.010. PMID: 30713001.
28. Strupp M., Kim J.S., Murofushi T. et al. Bilateral vestibulopathy: diagnostic criteria consensus document of the classification committee of the Bárány society. *J Vestib Res* 2017;27(4):177–89. DOI: 10.3233/VES-170619. PMID: 29081426.
29. Корепина О.С., Алексеева Н.С., Гнездицкий В.В. Вестибулярные миогенные и слуховые стволовые вызванные потенциалы в неврологической практике. *Нервно-мышечные болезни* 2012;(1):32–40. DOI: 10.17650/2222-8721-2012-0-1-32-40. [Korepina O.S., Alekseeva N.S., Gnezditskiy V.V. Vestibular myogenic and acoustical brainstem evoked potentials in neurological practice. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases* 2012;(1):32–40. (In Russ.)].
30. Rust H., Peters N., Allum J.H.J. et al. VEMPs in a patient with cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia (CANVAS). *J Neurol Sci* 2017;378:9–11. DOI: 10.1016/j.jns.2017.04.029. PMID: 28566187.
31. Moreno-Ajona D., Alvarez-Gomez L., Manrique-Huarte R. et al. VEMPs and dysautonomia assessment in definite cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a case series study. *Cerebellum* 2019. DOI: 10.1007/s12311-019-01061-1. PMID: 31414248.
32. Mila de la Roca-Morales A.M., Andreo-Marroig J.F., Santos-Pérez S., Soto-Vàrela A. Instability in patients with CANVAS: can computerized dynamic posturography help in diagnosis? *J Int Adv Otol* 2018;14(1):130–4. DOI: 10.5152/iao.2018.4335. PMID: 29764786.
33. Семикова Д.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. и др. Биопсия периферических нервов в диагностике полиневропатий. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2018;4:40–9. [Semikova D.A., Suponeva N.A., Grishina D.A. et al. Biopsy of peripheral nerves in diagnostics of polyneuropathy. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk medico-biological journal* 2018;4:40–9. (In Russ.)]. DOI: 10.23648/UMBJ.2018.32.22690.
34. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения. Москва: Горячая линия-Телеком, 2019. 248 с. [Piradov M.A., Suponeva N.A., Grishina D.A. Polyneuropathies: algorithms of diagnostic and treatment. Moscow: Goryachaya liniya-Telekom, 2019. 248 p. (In Russ.)].
35. D'Mello A.M., Stoodley C.J. Cerebro-cerebellar circuits in autism spectrum disorder. *Front Neurosci* 2015;9:408. DOI: 10.3389/fnins.2015.00408. PMID: 26594140.

Вклад авторов

Е.П. Нужный: сбор данных, анализ литературы, написание текста, представление рисунков и таблиц;
С.Н. Иллариошкин: планирование рукописи и структуры, обсуждение, редактирование, правка.

Authors' contributions

E.P. Nuzhnyi: data collection, analysis of literature, writing, presentation of figures and tables;
S.N. Illarioshkin: manuscript and structure planning, discussion, editing, revision.

ORCID авторов / ORCID authors'

Е.П. Нужный / E.P. Nuzhnyi: <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>
С.Н. Иллариошкин / S.N. Illarioshkin: <http://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.

Financing. The article was written without external funding.

Статья поступила: 08.02.2020. **Принята к публикации:** 31.10.2020.

Article submitted: 08.02.2020. **Accepted for publication:** 31.10.2020.

Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России

С. Б. Артемьева¹, Л. М. Кузенкова², Е. С. Ильина³, Ю. А. Курсакова³, Л. М. Колпакчи³,
Е. Ю. Сапего⁴, А. А. Голенко⁵, С. Г. Попович², Д. В. Паршин⁵, О. А. Шидловская¹,
Ю. О. Папина¹, А. В. Монахова¹, Д. В. Володавец¹

¹НИКИ педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

²ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119296 Москва, Ломоносовский проспект, 2/62;

³Российская детская клиническая больница ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1» Минздрава России;
Россия, 620149 Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;

⁵КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» Минздрава России;
Россия, 656019 Барнаул, ул. Гущина, 179

Контакты: Светлана Брониславовна Артемьева artemievasb@gmail.com

Введение. Спинальная мышечная атрофия — тяжелое нервно-мышечное заболевание, характеризующееся быстрым прогрессированием мышечной слабости, ранним летальным исходом. Применение патогенетической терапии нусинерсеном может существенно изменить течение болезни и дать возможность пациенту приобрести новые навыки. Изучение эффективности и безопасности терапии нусинерсеном у пациентов со спинальной мышечной атрофией I-го типа необходимо продолжать.

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность терапии нусинерсеном пациентов со спинальной мышечной атрофией I-го типа в течение 6 мес в рамках клинической практики в лечебно-профилактических учреждениях федерального и регионального уровней.

Материалы и методы. Пациенты со спинальной мышечной атрофией I-го типа получали терапию препаратом нусинерсен в рамках программы расширенного доступа (NCT02865109). Оценка пациентов проводилась до начала лечения и через 6 мес после начала лечения. Оценивали общее двигательное развитие, моторную функцию — с помощью Шкалы оценки неврологического статуса больницы Хаммерсмит у детей раннего возраста, часть 2, и Шкалы детской больницы Филадельфии для диагностики двигательных функций у новорожденных.

Результаты. Терапию препаратом нусинерсен получил 41 ребенок в возрасте от 6 до 38 мес в период с июля 2019 по март 2020 г. На момент анализа все пациенты были живы и продолжали лечение. Среднее улучшение по Шкале оценки неврологического статуса больницы Хаммерсмит составило 3,7 балла через 6 мес терапии по сравнению с исходным уровнем ($n = 39$, $p < 0,001$). Среднее улучшение по Шкале детской больницы Филадельфии для диагностики двигательных функций у новорожденных составило 9,8 балла через 6 мес терапии по сравнению с исходным уровнем ($n = 30$, $p < 0,001$).

Заключение. Продемонстрированы эффективность и безопасность нусинерсена в условиях реальной клинической практики в России при терапии спинальной мышечной атрофии I-го типа с ранним началом.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, нусинерсен, программа расширенного доступа, ген SMN1

Для цитирования: Артемьева С. Б., Кузенкова Л. М., Ильина Е. С. и др. Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России. Нервно-мышечные болезни 2020;00(0):35–41.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41



The efficacy and safety of nusinersen within the expanded access program in Russia

S. B. Artemieva¹, L. M. Kuzenkova², E. S. Ilyina³, Yu. A. Kursakova³, L. M. Kolpakchi³, E. Yu. Sapego⁴, A. A. Golenko⁵, S. G. Popovich²,
D. V. Parshin⁵, O. A. Shidlovskaya¹, Yu. O. Papina¹, A. V. Monakhova¹, D. V. Vlodavets¹

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, the Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

²National Medical Research Center for Children's Health, the Ministry of Health of Russia; 62 Build. 2, Lomonosovsky prospect, Moscow 119296, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴Regional Children's Clinical Hospital No. 1, the Ministry of Health of Russia; 32 Seraphim Deryabina St., Yekaterinburg 620149, Russia;

⁵Altai Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, the Ministry of Health of Russia; 179 Gushchina St., Barnaul 656019, Russia

Introduction. Spinal muscular atrophy is a severe neuromuscular disease characterized by rapid progression of muscle weakness and early death. Pathogenetic therapy with nusinersen can significantly change the course of the disease and enable the patient to acquire new skills. The study of the efficacy and safety of nusinersen therapy in patients with type 1 spinal muscular atrophy should be continued.

The **aim of the study** was to assess the safety and efficacy of nusinersen therapy in patients with type 1 spinal muscular atrophy for 6 months as part of an expanded access program at federal and regional healthcare facilities.

Materials and methods. Patients with type 1 spinal muscular atrophy received nusinersen therapy under the expanded access program (NCT02865109). Patients were evaluated before starting treatment and 6 months after starting treatment. Overall motor development and motor function was assessed using the Hammersmith Infant Neurological Status Scale Part 2 and the Philadelphia Pediatric Hospital Neonatal Motor Scale.

Results. 41 children aged 6 to 38 months received nusinersen therapy between July 2019 and March 2020. At the time of analysis, all patients were alive and continued treatment. The average improvement on the Hammersmith Hospital Neurological Status Scale was 3.7 points after 6 months of therapy compared to baseline ($n = 39$, $p < 0.001$). The mean improvement on the Children's Hospital of Philadelphia Scale for the Diagnosis of Motor Function in Newborns was 9.8 after 6 months of therapy from baseline ($n = 30$, $p < 0.001$).

Conclusion. The efficacy and safety of nusinersen have been demonstrated in real clinical practice in Russia in the treatment of early-onset spinal muscular atrophy.

Key words: spinal muscular atrophy, nusinersen, expanded access program, SMN1 gene

For citation: Artemieva S.B., Kuzenkova L.M., Ilyina E.S. et al. The efficacy and safety of nusinersen within the expanded access program in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(3):35–41. (In Russ.).

Введение

Причиной возникновения спинальной мышечной атрофии (СМА) является гомозиготная мутация в гене *SMN1*, которая приводит к дефициту белка выживаемости мотонейронов (SMN). Недостаточность белка SMN вызывает дисфункцию и атрофию мотонейронов и, как следствие, приводит к прогрессирующей атрофии поперечно-полосатой мускулатуры и тяжелым жизнеугрожающим осложнениям со стороны других органов и систем.

Ген *SMN2* практически идентичен гену *SMN1* и также продуцирует белок SMN, однако нуклеотидная замена в 7-м экзоне обуславливает исключение этого экзона при сплайсинге в 90 % продукта. Отсутствие 7-го экзона приводит к тому, что продуцируемый белок SMN Δ 7 не олигомеризуется и быстро разрушается.

Спинальная мышечная атрофия 1-го типа – наиболее тяжелая форма болезни. Манифестирует у детей в возрасте до 6 мес, которые не достигают возможности сидеть самостоятельно. При естественном течении болезни пациенты неуклонно теряют свои двигательные способности. При более тяжелом варианте течения СМА 1-го типа («слабый 1-й тип») пациенты умирают или нуждаются в перманентной искусственной вентиляции легких к возрасту 2 лет; при менее тяжелом течении («сильный 1-й тип») пациенты могут соответствовать уровню развития ближе к СМА 1-го типа и даже доживать до взрослого возраста при адекватной вентиляционной и нутритивной поддержке.

Лекарственный препарат СпинразаTM (международное непатентованное название – нусинерсен) производится компанией Biogen (США) и представлен в России компанией «Янссен», подразделением фармацевтических товаров ООО «Джонсон & Джонсон». Препарат был одобрен в России для лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией 16 августа 2019 г.

Нусинерсен представляет собой антисмысловый олигонуклеотид, комплементарный регуляторному участку РНК *SMN2* под названием ISS-N1. Этот участок регулирует включение 7-го экзона при сплайсинге пре-мРНК с гена *SMN2*. Связываясь с областью ISS-N1, нусинерсен направляет сплайсинг с гена *SMN2* по пути включения 7-го экзона, таким образом увеличивая синтез полноценного белка SMN.

Нусинерсен продемонстрировал убедительную эффективность в двойном слепом клиническом исследовании у пациентов с СМА 1-го типа с манифестацией в возрасте до 6 мес в исследовании ENDEAR и благоприятный профиль безопасности в этом и других клинических исследованиях (CHERISH, NURTURE, EMBRASE, CS2/12, SHINE) у пациентов с СМА разных типов при продолжительном периоде наблюдения.

Эффективность препарата нусинерсен ранее не была исследована у пациентов в России в условиях реальной клинической практики. В данной работе мы описываем результаты применения препарата нусинерсен в России в лечебных учреждениях вторичного и третичного уровня с позиций эффективности и безопасности.

Материалы и методы

Пациенты с СМА 1-го типа, ранее не получавшие патогенетическую терапию, были включены в Программу расширенного доступа (ПРД; NCT02865109) на базе 5 центров:

- 3 центра федерального уровня в г. Москве (НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФGAOU ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ФGAU «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Российская детская клиническая больница ФGAOU ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России);

- 2 центра регионального уровня (ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1» (Екатеринбург), КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (Барнаул)).

Критерии включения в ПРД для учреждений:

1. Центр имеет доступ к следующим специалистам или службам:
 - детский невролог с опытом ведения младенцев/детей с СМА 1-го типа;
 - пульмонолог;
 - физиотерапевт;
 - координатор медицинской помощи (координатором может являться лечащий врач).
2. Центр имеет соответствующий квалифицированный и обученный персонал и соответствующие протоколы для проведения интратекальных инъекций младенцам, при которых может потребоваться седация или анестезия.
3. Специалист сферы здравоохранения, который будет назначать препарат нусинерсен, осведомлен о рисках интратекальной инъекции и анестезии/седации у младенцев и детей с СМА и рассмотрит вопрос о добавлении протоколов седации или анестезии в зависимости от ситуации.
4. Доступны следующие методы для постановки диагноза СМА:
 - тест на делецию *SMN1*;
 - тест на точечную мутацию *SMN1*.
5. Соглашается принять Стандарты ведения пациентов с СМА [1].

Критерии включения в ПРД для пациентов:

1. Наличие задокументированной, генетически подтвержденной гомозиготной делеции 5q, гомозиготной мутации или сложной гетерозиготы гена *SMN1*.
2. Появление клинических признаков и симптомов заболевания в возрасте до 6 мес включительно (180 дней), что соответствует СМА 1-го типа (младенческого).
3. По мнению лечащего врача лечение пациента соответствует и будет соответствовать рекомендациям, изложенным в Согласованном заявлении по стандартам терапии СМА 2017 г. [1].

Критерии не включения в ПРД для пациентов:

1. Наличие признаков и симптомов СМА на момент рождения.
2. Возраст пациента ≥ 24 мес (≥ 2 лет) на момент регистрации в ПРД.
3. Пациент с трахеостомой или вентиляционной поддержкой в течение ≥ 16 ч в день > 21 календарного дня при отсутствии обратимого острого нарушения.
4. Пациент включен в текущее клиническое исследование препарата нусинерсен.

5. Пациент участвовал в предыдущем исследовании препарата нусинерсен.
6. Пациент ранее получал препарат нусинерсен.
7. Наличие в анамнезе заболевания головного или спинного мозга, способного препятствовать выполнению люмбальной пункции или циркуляции спинномозговой жидкости.
8. Наличие имплантированного шунта для дренирования спинномозговой жидкости или имплантированного в центральную нервную систему катетера.
9. Пациент участвовал ранее или участвует в настоящее время в клиническом испытании экспериментальной генной терапии СМА.
10. Пациент участвовал в программе экспериментальной терапии СМА в течение последних 6 мес или 5 периодов полувыведения экспериментального препарата (в зависимости от того, что дольше) до введения 1-й дозы нусинерсена.

В соответствии с обозначенными выше критериями в программу было отобрано 43 пациента, 2 не были включены из-за соответствия критериям не включения: 1 пациент – в связи с применением другой экспериментальной терапии СМА, 1 – не был способен следовать рекомендациям согласно международным стандартам терапии СМА по мнению лечащего врача.

Оценка двигательного развития осуществлялась по шкале двигательного развития, часть 2 (Hammersmith infant neurological examination, part 2, HINE-2) [2] и шкале оценки двигательных функций (Children’s hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders, CHOP INTEND) [3].

Оценка безопасности осуществлялась на основе сообщений о безопасности от центров, участвующих в программе.

Схема работы с пациентами в рамках ПРД представлена на рис. 1.

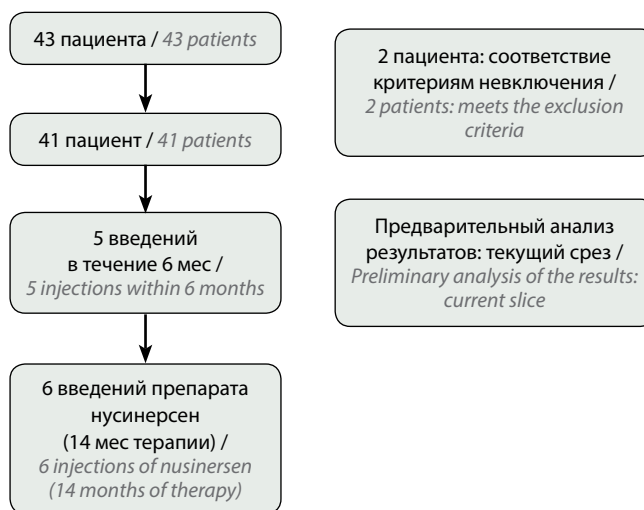


Рис. 1. Схема программы расширенного доступа к препарату нусинерсен в России

Fig. 1. Scheme of the nusinersen expanded access program in Russia

Характеристики выборки

В рамках скрининга было отобрано 43 пациента, из которых 41 соответствовал критериям включения.

Проанализированы данные 41 пациента с СМА 1-го типа, полученные из 5 медицинских учреждений. Возраст появления первых клинических симптомов от 2 нед до 6 мес, средний возраст дебюта заболевания – 3,76 мес.

У всех детей определена гомозиготная делеция 7–8-го экзона гена *SMN1*, у 39 пациентов определено количество копий гена *SMN2*: 2 копии ($n = 13$), 3 копии ($n = 23$), 4 копии ($n = 3$).

Перед началом терапии с пациентами подписаны информированные согласия и родители проинформированы о механизме действия препарата и возможных побочных действиях нусинерсена и проведения люмбальной пункции. Все дети осмотрены пульмонологом, диетологом, ортопедом, уточнен первичный легочный статус, проведена оценка нутритивного статуса и наличия средств реабилитации. Обсуждены вопросы необходимости проведения активной реабилитации и правильного позиционирования на фоне патогенетической терапии.

В рамках данного анализа не включалась информация о респираторных нарушениях, функции глотания и белково-энергетическом статусе пациентов.

Медиана (диапазон) возраста начала терапии нусинерсеном составила 20 мес (от 6 до 38 мес).

Первую инъекцию 5 пациентов получили в возрасте до 1 года, от 1 до 2 лет – 18 детей, от 2 до 3 лет – 18 пациентов.

Исходные характеристики выборки представлены в таблице.

Исходные характеристики выборки для Программы расширенного доступа

Initial selection characteristics for the accessibility program

Параметр Parameter	Значение Value
Пол, n Sex, n	
Мужской Male	18
Женский Female	23
Количество копий гена <i>SMN2</i> Number of copies of the <i>SMN2</i> gene	
2	13
3	23
4	3
не определено undefined	2
Возраст манифестации, медиана (диапазон), мес Age at onset, median (range) (months)	4 (0–6)
Возраст при первом введении, медиана (диапазон), мес Age at 1 st injection, median (range), months	20 (6–38)

Оценка двигательного развития по шкале HINE-2 через 6 мес была недоступна у 2 пациентов, в связи с чем они были исключены из анализа эффективности по HINE-2. Оценка моторных функций по шкале CHOP INTEND была недоступна у 11 пациентов, в связи с чем они были исключены из анализа эффективности по CHOP INTEND.

Исходная оценка (перед первым введением нусинерсена) по шкале CHOP INTEND значительно различалась у разных пациентов ввиду разнородности выборки, медиана – 35 баллов (диапазон 5–52 балла). Медиана оценки по шкале HINE-2 в этот же период составляла 6 баллов (диапазон 0–14).

Результаты

За 6 мес наблюдения, описанных в данном анализе, пациенты получили 4 нагрузочные дозы нусинерсена. Последняя оценка выполнялась перед 5-м введением (первое введение поддерживающей терапии).

Введение препарата проводилось в соответствии со стандартной процедурой проведения люмбальной пункции у детей в конкретном лечебном учреждении.

Чаще всего введение препарата осуществлялось под местной анестезией (эмла, крем), в ряде случаев использовали седативные средства (бензодиазепины). При повторных введениях на фоне увеличения двигательной активности некоторым детям потребовалась общая анестезия.

Оценка эффективности

Оценка двигательной активности по шкале CHOP INTEND и HINE-2 проведена до начала терапии и перед 5-м введением препарата (через 6 мес от начала терапии).

Оценка по шкале CHOP INTEND

Была проведена у 30 пациентов. Через 6 мес терапии препаратом нусинерсен показатель средней оценки по шкале CHOP INTEND увеличился от $31,8 \pm 12,9$ до $41,6 \pm 15,2$ балла. Изменение составило 9,8 балла ($p < 0,001$). У 3 пациентов изменение составило 0–3 балла, у 1 пациента – 3 балла (эти изменения рассматриваются как клинически незначимые), 26 (87 %) пациентов имели улучшение на 1–3 балла, 26 пациентов – улучшение на 4 балла или более (рассматривается как клинически значимое изменение [3]).

У пациентов с 2 копиями *SMN2* изменение оценки по CHOP INTEND составило $10,6 \pm 11,5$ балла, что сравнимо с изменением оценки по CHOP INTEND у пациентов с 3 и 4 копиями гена *SMN2* – $9,6 \pm 5,1$ балла.

Ни у одного пациента не было зарегистрировано клинически значимого уменьшения оценки по шкале CHOP INTEND от исходного уровня.

У детей, которым терапию начали проводить в возрасте до 1 года ($n = 6$), изменение по шкале CHOP INTEND составило $11,3 \pm 8,1$ балла (рис. 2).

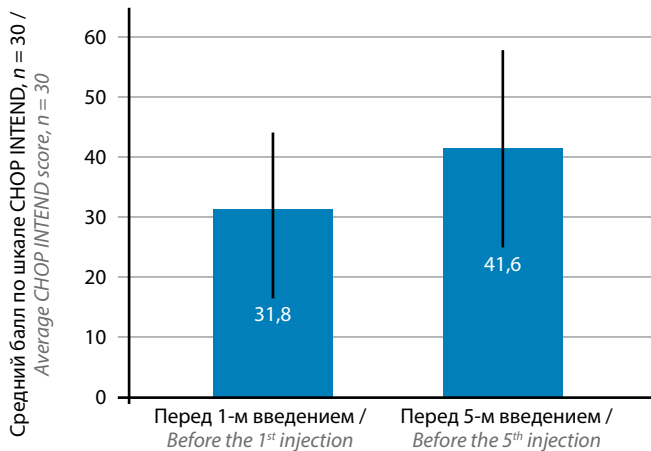


Рис. 2. Оценка двигательной активности по шкале CHOP INTEND перед 1-м и 5-м введением нусинерсена. CHOP INTEND – шкала оценки двигательных функций

Fig. 2. Assessment of motor activity according to the CHOP INTEND scale before the 1st and 5th injections of nusinersen. CHOP INTEND – Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders

Оценка по шкале HINE-2

Была проведена у 39 пациентов. Через 6 мес терапии препаратом нусинерсен 38 (97,5 %) пациентов приобрели новые двигательные навыки при оценке по шкале HINE-2. Ни один пациент не потерял двигательные навыки по этой шкале. Средняя оценка увеличилась с 6 до 9,7 балла. Среднее изменение по шкале HINE-2 составило $3,7 \pm 1,9$ балла ($p < 0,001$).

У детей, которым терапию начали в возрасте до 1 года ($n = 6$), увеличение по шкале HINE-2 составило $3,5 \pm 2,4$ балла.

Оценка безопасности

Люмбальные пункции выполнялись по стандартной процедуре, принятой в каждом центре, с использованием седации или без нее. Осложнений, связанных с люмбальными пункциями, потребовавших специализированных медицинских процедур, зарегистрировано не было.

Нежелательных явлений, которые привели к летальным исходам, не было зарегистрировано.

Наиболее частые нежелательные явления были связаны с заболеванием и осложнениями со стороны дыхательной системы (пневмония, острая респираторная вирусная инфекция).

В целом препарат хорошо переносился.

Профиль нежелательных явлений, которые были зарегистрированы в рамках программы:

1. Связанные с проведением люмбальной пункции:

- головная боль;
- рвота;
- однократный подъем температуры;
- припухлость в области прокола;
- ликворея;
- постпункционный синдром.

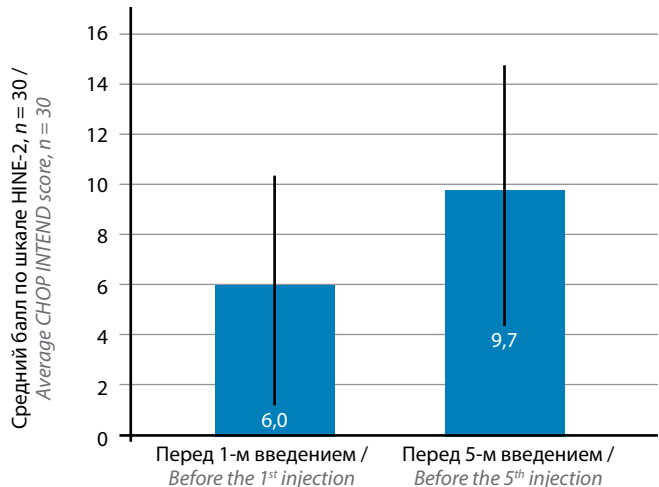


Рис. 3. Оценка двигательной активности по шкале HINE-2 перед 1-м и 5-м введением нусинерсена. HINE-2 – шкала двигательного развития, часть 2

Fig. 3. Assessment of motor activity according to the HINE-2 scale before the 1st and 5th injections of nusinersen. HINE-2 – Hammersmith infant neurological examination, part 2

2. Не связанные с процедурой люмбальной пункции:

- транзиторная протеинурия;
- пневмония;
- бронхиты;
- респираторно-вирусные заболевания.

Данный профиль безопасности в целом соответствует профилю, описанному в клинических исследованиях препарата [4] и инструкции по медицинскому применению [5].

Обсуждение

Данная работа является первой публикацией, представляющей российский опыт оценки эффективности и безопасности препарата нусинерсен у пациентов с СМА в условиях рутинной клинической практики. Описаны изменения двигательной функции у пациентов с СМА, получающих терапию препаратом нусинерсен в течение 6 мес.

Выборка пациентов, получавших патогенетическую терапию, была разнородна и включала как «сильных» пациентов с более сохранными двигательными функциями, так и «слабых» больных, в значительной степени утративших большинство двигательных навыков. Общее заключение, подтверждающее результаты рандомизированных клинических исследований препарата: лучший ответ может быть достигнут при наиболее раннем начале терапии и меньшей исходной степени тяжести заболевания.

У всех пациентов продемонстрирован ответ на терапию по мнению лечащего врача, при этом 97,5 % продемонстрировали улучшение двигательных навыков по шкале HINE-2. Клинически значимые улучшения (4 балла или более по шкале CHOP INTEND) наблюдались у 85 %.

Такие результаты в целом соответствуют данным исследований препарата нусинерсен при терапии СМА с ранним началом [6].

У пациентов, не достигших критериев ответа по шкалам CHOP INTEND и HINE-2, тем не менее, были описаны положительные изменения. Таким образом, по нашему мнению, требуется более продолжительное наблюдение для оценки ответа у более слабых пациентов в реальной клинической практике. Это заключение соответствует имеющимся данным о долгосрочном наблюдении при терапии нусинерсеном в рамках клинических исследований [7].

Общее впечатление родных, осуществляющих уход за пациентами, от терапии препаратом нусинерсен, положительное. Отмечен ряд изменений, значительно влияющих на качество жизни пациентов и их семей, не отраженных в формальных шкалах двигательного развития, таких как: увеличение активности и выносливости, увеличение безопасности кормления, усиление голоса и кашлевого толчка, увеличение веса, снижение необходимости в санации верхних дыхательных путей, увеличение объема движений нижней челюсти и конечностей, увеличение интереса к внешнему миру и т.д. Требуются дополнительные исследования для оценки влияния терапии препаратом нусинерсен на качество жизни пациентов с СМА.

Оценка дыхательной функции в данном исследовании формально не проводилась. Оценка влияния

терапии на дыхательные функции дополнительно осложняется тем, что подход к использованию неинвазивной вентиляции легких во многих центрах изменился с реактивного на проактивный в соответствии с современными стандартами ведения [1], ее назначение и коррекция не всегда отражают и коррелируют с изменениями в траектории заболевания.

Актуальной проблемой остается обеспеченность пациентов с СМА необходимым оборудованием для респираторной поддержки. В нескольких центрах отмечалось отсутствие доступа к такому оборудованию, несмотря на наличие клинических показаний.

Заключение

Несмотря на то что данное исследование имеет понятные ограничения, связанные с отсутствием двойного слепого дизайна и рандомизации, в настоящей работе мы описываем важные изменения, которые происходят у более разнородной группы пациентов с СМА в условиях рутинной клинической практики. Результаты подтверждают эффективность патогенетической терапии препаратом нусинерсен пациентов с СМА. Мы продолжаем наблюдение и описание течения заболевания у пациентов с СМА в более долгосрочном периоде и с учетом дополнительных критериев, потенциально влияющих на исходы, таких как, например, качество респираторной помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy part 2: Pulmonary and acute care, medications, supplements and immunizations, other organ systems, and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):197–207. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004. PMID: 29305137.
2. De Sanctis R., Coratti G., Amy Pasternak A. et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2016;26(11):754–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.10.002. PMID: 27769560.
3. Glanzman A.M., Mazzone E., Mainet M. et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord* 2010;20(3):155–61. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.11.014. PMID: 20074952.
4. Stull D., Williams V., Houghton K. et al. Minimal clinically important differences in motor function in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy: results from the Phase 3 ENDEAR trial. Poster presented at the 2019 AMCP Annual Meeting; March 25, 2019. San Diego, CA. *J Manag Care Spec Pharm* 2019;25(3-a):S55. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.3-a.s1.
5. Darras B.T., De Vivo D., Farrar M. et al. Safety profile of nusinersen in pre-symptomatic and infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA): interim results from the NURTURE and ENDEAR/SHINE studies. AAN 2020. [URL: <https://cslide-us.ctimeetingtech.com/aan2020/attendee/eposter/poster/2939>].
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730 от 28.02.2020. [Instructions for medical use of the drug Spinraza (INN: nusinersen) LP-005730 dated 02.28.2020. (In Russ.)].
7. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T. et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1723–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752. PMID: 29091570.
8. Finkel R.S., Castro D., Farrar M. et al. Interim report on the safety and efficacy of longer-term treatment with nusinersen in infantile-onset spinal muscular atrophy (SMA): updated results from the SHINE study. Communication presented at American Academy of Neurology 2019, 71st Annual Meeting; May 4–10, 2019.

Вклад авторов

С.Б. Артемьева, Л.М. Кузенкова, Е.С. Ильина: координация пациентов, анализ полученных данных, написание статьи;
Ю.А. Курсакова, Л.М. Колпакчи: проведение оценки по шкалам HINE2 и CHOP INTEND;
Е.Ю. Сапего: координация пациентов, анализ полученных данных, написание статьи, введение препарата;
А.А. Голенко, С.Г. Попович, Д.В. Паршин, О.А. Шидловская, Ю.О. Папина, А.В. Монахова: введение препарата, проведение оценки по шкалам HINE2 и CHOP INTEND;
Д.В. Влодавец: согласование исследования и информированных согласий с локальным этическим комитетом, написание статьи, редактирование статьи.

Authors' contributions

S.B. Artemyeva, L.M. Kuzenkova, E.S. Ilyina: coordination of patients, analysis of the data obtained, writing an article;
Yu.A. Kursakova, L.M. Kolpakchi: assessment on the HINE2 and CHOP INTEND scales – assessment on the HINE2 and CHOP INTEND scales;
E.Yu. Sapego: coordination of patients, analysis of the data obtained, writing an article, the administration of the drug;
A.A. Golenko, D.V. Parshin, O.A. Shidlovskaya, Yu.O. Papina, A.V. Monakhova: assessment on the HINE2 and CHOP INTEND scales;
D.V. Vlodavets: coordination of the study and informed consent with the local ethics committee, writing an article, editing an article.

ORCID авторов / ORCID authors'

С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>
Л.М. Кузенкова / L.M. Kuzenkova: <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
Е.С. Ильина / E.S. Ilyina: <https://orcid.org/0000-0002-5496-605X>
Ю.А. Курсакова / Yu.A. Kursakova: <https://orcid.org/0000-0002-8900-9508>
Л.М. Колпакчи / L.M. Kolpakchi: <https://orcid.org/0000-0003-4244-2379>
О.А. Шидловская / O.A. Shidlovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2017-1651>
Ю.О. Папина / Yu.O. Papina: <https://orcid.org/0000-0003-3794-6855>
А.В. Монахова / A.V. Monakhova: <https://orcid.org/0000-0001-9828-9348>
Д.В. Влодавец / D.V. Vlodavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Препарат нусинерсен поставлен в Россию в рамках программы расширенного доступа компанией Biogen (США) – для каждого пациента на 1 год использования (по 6 флаконов на пациента). Госпитализация пациентов в клиники осуществлялась за счет средств ОМС.

Financing. Nusinersen drug delivered in Russia as part of an expanded access program from Biogen (USA) – for each patient for 1 year of use (6 vials for each patient). Hospitalization of patients in clinics was carried out at the expense of compulsory medical insurance.

Информированное согласие. Родители всех пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. Parents of all patients signed informed consent to participate in the study.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» (протокол №6/1 от 24.06.2019 г.).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol and the informed consent form were approved by the Local Ethics Committee of Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University (protocol 6/1 dated 24. Jun.2019).

Прогностическая значимость моторных вызванных потенциалов при оперативных вмешательствах по поводу устранения спинального стеноза на цервикальном уровне

Д.В. Яковлева, Д.С. Каньшина, М.Г. Подгурская, А.Н. Кузнецов, О.И. Виноградов, Б.А. Теплых, Ш.М. Магоммедов

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Контакты: Дарья Владимировна Яковлева jakov5@yandex.ru

Введение. Транскраниальная электростимуляция — нейрофизиологический метод, который применяется интраоперационно и необходим для оценки проведения нервного импульса по кортико-спинальному тракту. Однако полученные результаты при регистрации этой модальности не всегда коррелируют с неврологическим статусом пациента при пробуждении.

Цель исследования — определить прогностическую значимость моторных вызванных потенциалов при оперативных вмешательствах по поводу устранения спинального стеноза на цервикальном уровне.

Материалы и методы. В исследовании проанализированы результаты 20 операций по микрохирургической декомпрессии корешков на цервикальном уровне путем устранения спинального стеноза. Оперативные вмешательства были проведены в нейрохирургическом отделении ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» с августа 2018 по март 2019 г. Интраоперационно использованы следующие модальности: моторные вызванные потенциалы, 3-канальная регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов со срединных нервов, 8-канальная электроэнцефалография, контроль Train-of-four. По виду анестезиологического пособия пациенты разделены на 2 группы: в 1-й применялись ингаляционные анестетики, во 2-й — анестезиологическое пособие проводилось по протоколу Total intravenous anesthesia.

Результаты. Внутри каждой группы в ряде случаев зафиксировано снижение амплитуды ответов (на 80 % и более), а также выпадение моторных вызванных потенциалов. В группе Total intravenous anesthesia применяемые для получения моторных вызванных потенциалов силы тока не превышали 150 мА, в то время как в группе ингаляционных анестетиков максимальное значение было 300 мА, среднее — 170 мА. В группе Total intravenous anesthesia в 2 случаях было зарегистрировано выпадение ответа с 1 миотомом на этапе декомпрессии без восстановления за время мониторинга, в 2 случаях — падение амплитуды ответов на 80 % и более с последующим восстановлением. В группе десфлорана результаты оказались сопоставимыми.

Заключение. При проведении нейрофизиологического мониторинга при оперативных вмешательствах на цервикальном уровне выпадение моторных вызванных потенциалов с 1 миотомом, а также снижение амплитуды ответа на величину 80 % и более сомнительны как предиктор неврологического дефицита.

Ключевые слова: моторные вызванные потенциалы, транскраниальная электростимуляция, D-волна, F-волна

Для цитирования: Яковлева Д.В., Каньшина Д.С., Подгурская М.Г. и др. Прогностическая значимость моторных вызванных потенциалов при оперативных вмешательствах по поводу устранения спинального стеноза на цервикальном уровне. Нервно-мышечные болезни 2020;10(3):42–8.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-42-48



Prognostic significance of motor evoked potentials in surgical interventions to eliminate spinal stenosis at the cervical level

D. V. Yakovleva, D. S. Kanchina, M. G. Podgurskaya, A. N. Kuznetsov, O. I. Vinogradov, B. A. Teplykh, S. M. Magomedov
National medical and surgical center named after N. I. Pirogov, Ministry of Healthcare of Russia; 70 Pervomayskaya St., Moscow
105203, Russia

Introduction. Transcranial electrical stimulation is a neurophysiological method that is used intraoperatively for evaluating the conduct of a nerve impulse through the cortical-spinal tract. However, the results obtained during registration of this modality do not always correlate with the neurological status of the patient after surgery.

The purpose of the study is to determine the prognostic significance of motor evoked potentials in surgical interventions for the elimination of spinal stenosis at the cervical level.

Materials and methods. The study analyzed the results of 20 microsurgical root decompressions at the cervical level by eliminating spinal stenosis. Surgical interventions were performed in the neurosurgical Department of National medical and surgical center named after N. I. Pirogov from August 2018 to March 2019. Intraoperatively there were used the following modalities: motor evoked potentials, 3-channel

registration of somatosensory evoked potentials from the median nerves, 8-channel electroencephalography, and train-of-four monitoring. The patients were divided into 2 groups: in the 1st group was used inhalant anesthetics, in the 2nd the anesthesia was conducted according to the protocol "Total intravenous anesthesia".

Results. Within each group, in a number of cases, there was a decrease in the response amplitude (by 80 % or more), as well as a loss of motor evoked potentials. In the "Total intravenous anesthesia" group, the current stimulation forces used to obtain motor evoked potentials did not exceed 150 mA, while in the group of inhaled anesthetics, the maximum value was 300 mA, and the average value was 170 mA. In the "Total intravenous anesthesia" group, in 2 cases, a loss of response from one myotome at the decompression phase was registered without recovery during intraoperation monitoring, in 2 cases there was the amplitude loss by 80 % or more with subsequent recovery. In the "Total intravenous anesthesia" group, the results were comparable.

Conclusion. During neurophysiological monitoring in surgeries at the cervical level, the loss of motor evoked potentials from one myotome, as well as a decrease the response amplitude by 80 % or more are doubtful as a criteria for predicting neurological deficit.

Key words: motor evoked potentials, transcranial electrical stimulation, D-wave, F-wave

For citation: Yakovleva D.V., Kanshina D.S., Podgurskaya M.G. et al. Prognostic significance of motor evoked potentials in surgical interventions to eliminate spinal stenosis at the cervical level. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(3):42–8. (In Russ.).

Введение

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС) — метод получения селективных моторных вызванных потенциалов (МВП) кортико-спинального тракта в ходе интраоперационного нейрофизиологического мониторинга [1]. МВП — электрические сигналы, регистрируемые с нервной ткани или мышцы после активации центральных моторных проводящих путей [2]. В ходе оперативного вмешательства регистрация МВП проводится для оценки состоятельности кортико-спинального тракта, что необходимо для прогнозирования возможного появления неврологического дефицита в послеоперационном периоде. Однако полученные результаты при регистрации этой модальности не всегда коррелируют с неврологическим статусом пациента при пробуждении. Результат стимуляции может быть ложноположительным (ответы регистрируются, но в послеоперационном периоде развивается неврологический дефицит) и ложноотрицательным (регистрируется выпадение ответов, при этом моторный дефицит не наблюдается) [3, 4].

Определены так называемые критерии опасности для МВП — падение амплитуды на 80 % и более, но отмечено, что следует принимать в расчет эти данные, если ответ получен на супрамаксимальных силах стимула [2]. Число ложноположительных результатов достаточно велико, что ставит под сомнение достоверность принятых в нейрофизиологическом сообществе критериев [5]. По наблюдениям зарубежных авторов, в ряде случаев при оперативных вмешательствах у пациентов с цервикальной миелопатией при падении амплитуды МВП на 80 % не наблюдалось неврологического дефицита в послеоперационном периоде, что говорит о низкой информативности данной модальности как предиктора развития неврологического дефицита [6, 7].

Цель исследования — рассмотреть возможные причины появления ложноотрицательных результатов и возможные пути решения данной проблемы.

Материалы и методы

В исследовании проведен анализ результатов 20 оперативных вмешательств, проведенных в нейрохирургическом отделении ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» с августа 2018 по март 2019 г. Все пациенты оперированы по поводу стеноза позвоночного канала на цервикальном уровне, преобладающий уровень поражения — спинномозговые сегменты С5–С6, С6–С7. Средний возраст пациентов $49 \pm 10,7$ года, среди них 12 мужчин и 8 женщин. Критерии включения: возраст не старше 80 лет, наличие стеноза позвоночного канала на цервикальном уровне, отсутствие противопоказаний к оперативному вмешательству по поводу сопутствующих заболеваний. Критерием исключения являлся установленный у пациента электрокардиостимулятор, наличие грубого тетрапареза (1–2 балла по шкале оценки мышечной силы (Medical Research Council Scale for Muscle Strength, MRS sum score)). В предоперационном периоде в неврологическом статусе у части пациентов наблюдались расстройства чувствительности без двигательных нарушений по периферическому типу ($n = 14$), верхний парапарез до 3–4 баллов ($n = 5$), тетрапарез 3–4 балла ($n = 1$). Всем пациентам выполнено микрохирургическое устранение спинального стеноза, а также передний корпородез титановой пластиной. Все оперативные вмешательства проведены посредством переднего доступа под контролем нейрофизиологического мониторинга, а также электронно-оптического преобразователя. По виду анестезиологического пособия пациенты разделены на 2 группы: в 1-й применялся десфлюран в установленной концентрации 0,6–0,8 МАК (минимальная альвеолярная концентрация) + фентанил (1–2 мг/кг/ч), во 2-й — анестезиологическое пособие проводилось по протоколу Total intravenous anesthesia (TIVA): пропофол (10 мг/кг/ч) и фентанил (1–2 мг/кг/ч) [8]. Миорелаксанты (рокурония бромид) за время вмешательства вводились однократно перед интубацией (0,6 мг/кг) всем испытуемым.

Нейрофизиологический мониторинг проводился с помощью системы NIM Eclipse компании Medtronic, программное обеспечение Neurophys Support.

До начала оперативного вмешательства после проведения седации (до интубации) были установлены скальповые подкожные электроды в проекции моторной коры (M3/C3', M4/C4') для транскраниальной электростимуляции, а также в проекции сенсорной коры головного мозга для регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП). МВП регистрировались игольчатыми электродами с 5 миотомов: *m. deltoideus*, *m. extensor digitorum longum*, *m. adductor pollicis brevis*, *m. abductor digiti minimi*, *m. abductor hallucis*. Параметры стимуляции были установлены следующим образом, исходя из международного опыта при аналогичных вмешательствах: трейн из 5 стимулов, бифазная стимуляция с силой тока 90–300 мА [9, 10].

Для стимуляции при регистрации ССВП были использованы поверхностные электроды, которые располагались в проекции срединных нервов в области карпального канала. Сила тока при данной модальности составляла 20–30 мА. Регистрация ответов проводилась с 3 уровней: кортикального, сегментарного, периферического. Принимающие электроды, помимо описанных скальповых в проекции сенсорной коры головного мозга, также были установлены в области позвонка С7, а также в точках Эрба с обеих сторон.

Для контроля уровня сознания регистрировалась 8-канальная электроэнцефалография (ЭЭГ) (Fp1/Fp2, C3/C4, P3/P4, O1/O2, биполярный монтаж), проводился мониторинг показателя Bispectral index (BIS).

При регистрации описанных модальностей Baseline (с англ. «базовая линия» – впервые зарегистрированная кривая, относительно которой вычисляются отклонения по латентности и амплитуде) была получена до интубации. На протяжении интраоперационного мони-

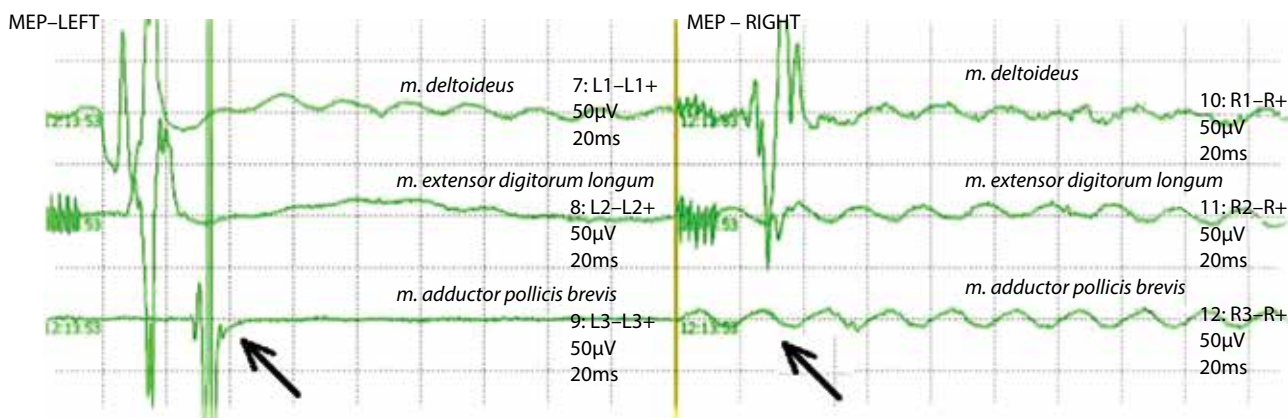
торинга также проводился контроль Train-of-four (TOF) в качестве объективного показателя наличия или отсутствия блока нервно-мышечной передачи [11].

Интраоперационный мониторинг проводили непрерывно с момента получения Baseline до интубации, во время основного этапа оперативного вмешательства и до зашивания операционной раны. ТМС-стимуляцию срединных нервов при ССВП проводили каждые 2 мин. Регистрация ЭЭГ была непрерывной.

Интраоперационно при снижении амплитуды МВП на 80 % и более силу стимула повышали с шагом приращения 10 мА до восстановления амплитуды, максимально – на 50 мА. При выпадении моторного ответа (см. рисунок) силу стимуляции повышали максимально на 100 мА с шагом приращения 10 мА. В случае, если последующего восстановления при повышении силы стимуляции не происходило, интраоперационно применяли внутривенное введение дексаметазона в дозе 8 мг, при этом выжидательная тактика не применялась, дальнейший ход операции продолжался в плановом порядке. Следует отметить, что никаких других экстренных действий, например орошения папаверином спинного мозга согласно правилу T.I.P. (time, irrigation, papaverine/pressure (blood pressure)), не предпринимали [12].

Результаты

В группе TIVA (пациенты 1–10) применяемые для получения МВП силы тока не превышали 150 мА, в то время как в группе десфлурана (пациенты 11–20), максимальное значение было 300 мА, среднее – 170 мА (см. таблицу). В обеих группах показатели BIS были сопоставимы, контроль TOF показывал отсутствие блока проведения. В группе TIVA в 2 случаях было зарегистрировано выпадение ответа с 1 миотома без восстановления, в 1 случае – выпадение ответа с 1 миотома



Пациент X., 42 лет. Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг: выпадение ответа с миотома правой кисти (*m. adductor pollicis brevis*) при его сохранности с противоположной стороны (обозначено стрелками). На кривых 1 и 2 моторных вызванных потенциалов с *m. deltoideus*, *m. extensor digitorum longum* сохранены с обеих сторон

Patient H., 42 years old. Intraoperation neurophysiological monitoring: the loss of motor response from right hand's myotome (*m. adductor pollicis brevis*). The response from the same myotome at the opposite side is safe (indicated). At the registered lines 1 and 2 – motor responses from *m. deltoideus*, *m. extensor digitorum longum* respectively are safe on both sides

с восстановлением при повышении силы тока на 30–60 мА, в 2 случаях – падение амплитуды ответов на 80 % и более с последующим восстановлением амплитуды при повышении силы тока на 20–50 мА. Во всех случаях, когда наблюдалось выпадение или снижение амплитуды ответов, это происходило на этапе декомпрессии.

У всех испытуемых постоперационно не наблюдалось отрицательной динамики чувствительных и двигательных нарушений. В группе десфлюрана результаты оказались идентичны: в 2 случаях было зарегистрировано выпадение ответа с 1 миотома без восстановления за время интраоперационного мониторинга, в 1 случае – с восстановлением, в 2 случаях – падение амплитуды ответов на 80 % и более. При пробуждении – также без отрицательной динамики чувствительных и двигательных нарушений. Следует отметить, что во всех случаях выпадения ответа оно зарегистрировано унилатерально, с 1 миотома (рука), всегда в дистальном отделе конечности независимо от наличия или отсутствия исходного моторного дефицита в заинтересованной конечности (см. таблицу).

На основании полученных данных основной рабочей гипотезой остается чувствительность МВП к тракционным манипуляциям хирурга. В пользу данного предположения также говорит высокая чувствительность МВП, что, исходя из наших интраоперационных наблюдений, подтверждается в большом проценте случаев приростом амплитуды потенциалов при устранении спинального стеноза.

Обсуждение

В настоящее время зарубежные исследователи отмечают значимость регистрации модальностей – МВП и ССПВ в рамках интраоперационного мониторинга при спинальной хирургии для возможности интраоперационной оценки состоятельности проводящих путей спинного мозга [2].

В ряде работ подчеркивается, что снижение амплитуды МВП при интраоперационном мониторинге в спинальной хирургии на 80 % и более на время свыше 40 мин является предиктором развития неврологического дефицита в постоперационном периоде [1, 8]. Однако полученный нами опыт свидетельствует о низкой прогностической значимости данного «критерия опасности».

Получив в собственном наблюдении отсутствие неврологического дефицита у пациентов с интраоперационным выпадением МВП с кисти, мы выдвинули ряд гипотез о природе данного явления.

При выпадении ответов ипсилатерально мы предположили возможную локальную компрессию стволов плечевого сплетения фиксирующими устройствами, использованными при укладке пациента. Однако сохранность компонентов при регистрации ССПВ с 3 каналов, позволила, по нашему мнению, опровергнуть данную гипотезу.

Сопоставляя собственные результаты с данными других исследователей, приводящих доказательства высокой диагностической значимости ССПВ при интраоперационном мониторинге в спинальной хирургии [1–2, 8], хотелось бы также отметить высокую специфичность методики.

Следующей возможной причиной выпадения ответов при регистрации МВП, по нашему мнению, могла быть связь особенностей анестезиологического пособия с уровнем сознания, однако данное предположение было также исключено при регистрации 8-канальной ЭЭГ, в ходе которой отслеживалась динамика МВП при различных показателях BIS и частотных и амплитудных характеристик скальповой ЭЭГ, которые были сопоставимы в обеих группах и значимо за время оперативного вмешательства не изменялись.

Поскольку достоверной причины описанного выпадения ответов найдено не было, мы выдвинули предположение о целесообразности использования дополнительных модальностей, таких как D-волна и F-волна в ортопедической спинальной хирургии [13, 14].

Хотя МВП на данный момент остается одной из наиболее частых используемых методик, она имеет ряд ограничений в информативности и объективности [2], и остаются вопросы, для ответов на которые требуются дальнейшие исследования, в частности, критерии выпадения МВП: длительность выпадения, клиническая значимость при выпадении ответов с одного миотома, допустимые различия в параметрах стимуляции в зависимости от анестезиологического пособия. Мультимодальный мониторинг с использованием ССПВ, D-волны, МВП и F-волны в ортопедической нейрохирургии может быть полезен с целью выявления ранних нейрофизиологических признаков ишемического характера поражения спинного мозга [1, 15–16].

Выводы

При проведении нейрофизиологического мониторинга при оперативных вмешательствах на цервикальном уровне при регистрации МВП выпадение ответа с 1 миотома (дистальный отдел конечности), а также снижение амплитуды ответа на величину 80 % и более, вероятно, не являются клинически значимыми и сомнительны как предиктор возникновения неврологического дефицита.

Вид применяемого анестезиологического пособия оказывает влияние на параметры стимуляции, необходимые для получения МВП, однако не влияет на количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Также не было отмечено влияния глубины анестезии (показатель BIS) на регистрацию МВП.

Для наиболее полного определения предикторов развития целесообразно при спинальной хирургии ориентироваться также и на другие модальности, которые стандартно включают регистрацию D-волны

Динамика ответов моторных вызванных потенциалов при различных видах анестезиологического пособия в ходе оперативного вмешательства
 The dynamics of motor evoked potentials' responses in various types of anaesthetic manual during the surgery

Пациент Patient	Сила тока МВП, мА Amperage MEP, mA		ТОФ TOF	Динамика ответов МВП Dynamics of MEP responses			
	Средний показатель Average index	Приращение силы тока* Increment of amperage*		Блок проведения Conduction block	Без динамики No dynamics	Падение амплитуды ответа** Drop of response amplitude**	Выпадение МВП-ответа с кисти с восстановлением*** Loss of MEP-response from hand with recovering***
1	90	+50 +50	—	—	—	+	—
2	100	—	—	+	—	—	—
3	130	+30 +30	+	—	+	—	—
4	100	—	—	+	—	—	—
5	100	+10 +10	+	—	—	+	—
6	150	+100 +100	—	—	—	—	+
7	120	+50 +50	—	—	+	—	—
8	150	—	—	+	—	—	—
9	130	—	—	+	—	—	—
10	180	—	—	+	—	—	—
11	250	+100 +100	—	—	—	—	+
12	100	—	—	—	—	—	—
13	130	+30 +30	+	—	+	—	—
14	300	+100 +100	—	—	—	—	+
15	90	+	+	+	—	—	—
16	180	+100 +100	—	—	—	+	—
17	120	—	—	+	—	—	—
18	220	—	—	+	—	—	—
19	210	+30 +30	—	—	—	+	—
20	160	+50 +50	—	—	—	+	—

*Обозначение «—» — сила тока оставалась постоянной. **Обозначение «+» — падение амплитуды МВП на 80 % и более.

*** Во всех случаях «+» выпадение ответа моторного вызванного потенциала зафиксировано унилатерально, с одного миотома (кисть руки), с восстановлением или без него.

*Designation “—” — the amperage remained constant. **Designation “+” — the amplitude drop of MEP by 80 % or more. *** In all cases “+” the loss of motor evoked potentials response fixed unilateral, from one myotome (hand), with recovering afterwards or without it.

Примечание. МВП — моторные вызванные потенциалы, ТОФ — Train-of-four, мА — миллиампер.

Note. MEP — motor evoked potential, TOF — Train-of-four, mA — milliamperere.

и ССВП. Необходим контроль ТОФ, чтобы избежать ошибочной интерпретации «выпадения» ответов по сторонним причинам.

Требует дальнейшего изучения гипотеза чувствительности МВП в дистальном отделе конечности к тракционным манипуляциям во время операции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- MacDonald D.B. Intraoperative motor evoked potential monitoring: overview and update. *J Clin Monit Comput* 2006;20:347–77. DOI: 10.1007/s10877-006-9033-0. PMID: 16832580.
- Legatt A.D., Emerson R.G., Epstein C.M. et al. ACNS Guideline: transcranial electrical stimulation motor evoked potential monitoring. *J Clin Neurophysiol* 2016;33(1):42–50. DOI: 10.1097/WNP.000000000000253. PMID: 26756258.
- MacDonald D.B. Overview on Criteria for MEP Monitoring. *J Clin Neurophysiol* 2017;34(1):4–11. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000302. PMID: 28045852.
- Ushirozako H., Yoshida G., Hasegawa T. et al. Characteristics of false-positive alerts on transcranial motor evoked potential monitoring during pediatric scoliosis and adult spinal deformity surgery: an “anesthetic fade” phenomenon. *J Neurosurg Spine* 2019;22:1–9. DOI: 10.3171/2019.9.SPINE19814. PMID: 31756712.
- Macdonald D.B., Stigsby B., Al Homoud I. et al. Utility of motor evoked potentials for intraoperative nerve root monitoring. *J Clin Neurophysiol* 2012;29(2):118–25. DOI: 10.1097/WNP.0b013e31824ceeaf. PMID: 22469675.
- Traba A., Romero J.P., Arranz B. A new criterion for detection of radiculopathy based on motor evoked potentials and intraoperative nerve root monitoring. *J Clin Neurophysiol* 2018;129(10):2075–82. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.07.005. PMID: 30077868.
- Malcharek M.J., Loeffler S., Schiefer D. et al. Transcranial motor evoked potentials during anesthesia with desflurane versus propofol – A prospective randomized trial. *J Clin Neurophysiol* 2015;126(9):1825–32. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.11.025. PMID: 25541524.
- Langeloo D.D., Journée H.L., de Kleuver M. et al. Criteria for transcranial electrical motor evoked potential monitoring during spinal deformity surgery. A review and discussion of the literature. *J Clin Neurophysiol* 2007;37:431–9. DOI: 10.1016/j.neucli.2007.07.007. PMID: 18083499.
- Abboud T., Schaper M., Dührsen L. et al. A novel threshold criterion in transcranial motor evoked potentials during surgery for gliomas close to the motor pathway. *J Neurosurg* 2016;125:795–802. DOI: 10.3171/2015.8.JNS15143. PMID: 26799297.
- Alexander R., Volpe N.G. Total Intravenous Anesthesia. In: *Gullo A. (eds) Anaesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine*. Milano: A.P.I.C.E. Springer, 2002. DOI: 10.1007/978-88-470-2099-3_70.
- Ali H.H., Savarese J. Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology* 1976; 45(2):216–49. DOI: 10.1097/0000542-197608000-00009. PMID: 180849.
- Leppanen R. Intraoperative monitoring of segmental spinal nerve root. *J Clin Monit Comput* 2005;19:437–61. DOI: 10.1007/s10877-005-0086-2. PMID: 16437295.
- Каньшина Д.С., Кузнецов А.Н., Николаев С.Г. и др. Вариабельность представленности и латентности F-волны у пациентов в разные периоды позвоночно-спинномозговой травмы. *Нервно-мышечные болезни* 2019;9(1):61–6. [Kan'shina D.S., Kuznetsov A.N., Nikolaev S.G. et al. The variability of representation and latency of the F-wave in patients at different periods of spinal cord injury. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(1):61–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-00-00.
- Chistyakov A.V., Soustiel J.F., Hafner H. et al. Motor and somatosensory conduction in cervical myelopathy and radiculopathy. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995;20(19):2135–40. DOI: 10.1097/00007632-199510000-00012. PMID: 8588171.
- Koarashi M. The clinical significance of the F-wave of upper limb on cervical myelopathy. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1983;57(2):123–35. PMID: 6854108.
- Deletis V., Sala F. Intraoperative neurophysiological monitoring of the spinal cord during spinal cord and spine surgery: a review focus on the corticospinal tracts. *J Clin Neurophysiol* 2008;119(2):248–64. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.135. PMID: 18053764.

Вклад авторов

Д.В. Яковлева: обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ материалов;
 Д.С. Каньшина: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;
 М.Г. Подгурская: участие в анализе собранных данных;
 А.Н. Кузнецов, О.И. Виноградов: участие в анализе собранных данных, редактирование текста рукописи;
 Б.А. Теплых, Ш.М. Магоммедов: участие в сборе и анализе материалов.

Authors' contributions

D.V. Yakovleva: review of publications on the article's subject, collection and analysis of materials;
 D.S. Kanshina: development of research design, review of publications on the article's topic;
 M.G. Podgurskaya: participation in the analysis of collected data;
 A.N. Kuznetsov, O.I. Vinogradov: participation in the analysis of collected data, editing the text of the manuscript;
 B.A. Teplykh, Sh.M. Magomedov: participation in the collection and analysis of materials.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Яковлева / D.V. Yakovleva: <https://orcid.org/0000-0002-4874-248X>
 Д.С. Каньшина / D.S. Kanshina: <https://orcid.org/0000-0002-5142-9400>
 М.Г. Подгурская / M.G. Podgurskaya: <https://orcid.org/0000-0002-0102-1378>
 А.Н. Кузнецов / A.N. Kuznetsov: <https://orcid.org/0000-0002-0824-366X>
 О.И. Виноградов / O.I. Vinogradov: <https://orcid.org/0000-0002-3847-9366>
 Б.А. Теплых / B.A. Teplykh: <https://orcid.org/0000-0002-1784-9540>
 Ш.М. Магоммедов / S.M. Magomedov: <https://orcid.org/0000-0002-3948-5645>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Informed consent. Patients signed an informed consent to publish their data.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» (протокол № 07 от 31.08.2018 г.).
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the local ethic committee of National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Healthcare of Russia (protocol 07 dates 31.08.2018).

Неврологические осложнения и патогенетическая терапия при хронической интоксикации закисью азота («веселящий газ») у посетителей ночных клубов

Н.А. Супонева, Д.А. Гришина, Д.А. Грозова, Н.В. Белова, М.А. Гинзберг, А.С. Ризванова, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Дарья Андреевна Грозова, dariagr@yandex.ru

Введение. Употребление закиси азота («веселящего газа», N_2O) путем вдыхания является нередким развлечением среди молодых людей, посещающих ночные клубы. Вопреки распространенному мнению о безопасности N_2O , в ряде случаев развиваются неврологические осложнения, обусловленные дефицитом витамина B_{12} , активность которого блокируется N_2O .

Цель исследования – определить типологию и особенности развития неврологических нарушений у группы пациентов, регулярно употребляющих «веселящий газ». Отметить ключевые диагностические маркеры, позволяющие верифицировать дефицит витамина B_{12} , индуцированный употреблением закиси азота. Описать особенности патогенетической терапии и катамнез.

Материалы и методы. В исследование включены 12 пациентов (10 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 29 лет) с установленным диагнозом: « B_{12} -дефицитная миелополиневропатия, индуцированная регулярным употреблением закиси азота».

Результаты. Наиболее частым неврологическим осложнением злоупотребления закисью азота в течение более 1 мес явилось генерализованное поражение периферических нервов по типу острой или подострой дистальной симметричной сенсорной или сенсомоторной аксональной полиневропатии. В клинической картине преобладали сенсорные жалобы и нарушения. Парезы развились в половине случаев. Типичный нейровизуализационный симптом, характерный для фуникулярного миелоза, выявлялся редко (16,7%). Снижение уровня B_{12} наиболее достоверно можно было диагностировать только косвенно, по наличию гипергомоцистеинемии (91,7%). Во всех случаях, которые удалось отследить в динамике, длительная терапия препаратами цианокобаламина привела к частичному ($n = 5$; 62,5%) или полному ($n = 3$; 37,5%) регрессу неврологической симптоматики.

Заключение. Настороженность в отношении употребления закиси азота должна быть во всех случаях преимущественно сенсорной полиневропатии с острым или подострым развитием у лиц молодого и среднего возраста. Тщательный сбор анамнеза (прицельный опрос о факте употребления закиси азота) и проведение диагностических тестов (исследование уровня гомоцистеина, при возможности – метилмалоновой кислоты) позволяют не пропустить дефицит витамина B_{12} , эффективность лечения последствий которого при своевременной верификации и верной коррекции достаточно высока. Рекомендуется регулярно проводить мониторинг уровня гомоцистеина в крови на фоне лечения (с целью достижения его нормализации).

Ключевые слова: закись азота, «веселящий газ», фуникулярный миелоз, полиневропатия, витамин B_{12} , цианокобаламин, гомоцистеин

Для цитирования: Супонева Н.А., Гришина Д.А., Грозова Д.А. и др. Неврологические осложнения и патогенетическая терапия при хронической интоксикации закисью азота («веселящий газ») у посетителей ночных клубов. Нервно-мышечные болезни 2020;10(3):49–62.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-49-62



Neurological complications and pathogenetic therapy for chronic nitrous oxide intoxication (“laughing gas”) in nightclub visitors

N.A. Suponeva, D.A. Grishina, D.A. Grozova, N.V. Belova, M.A. Ginzberg, A.S. Rizvanova, M.A. Piradov
The Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Background. Nitrous oxide abuse (“laughing gas”, N_2O) is common among young people attending nightclubs. Contrary to popular belief about the safety of N_2O , in some cases neurological complications develop due to a deficiency of vitamin B_{12} , the activity of which is blocked by N_2O .

Purpose of the study – to determine the typology and course of neurological disorders in a group of patients who regularly use “laughing gas”. To note the key diagnostic markers that allow verification of vitamin B_{12} deficiency induced by nitrous oxide consumption. To describe pathogenetic therapy features and follow-up.

Materials and methods. The study included 12 patients (10 men and 2 women) aged 18 to 45 years (average age 29 years) with a diagnosis of B_{12} -deficient myelopolyneuropathy induced by regular use of nitrous oxide.

Results. The most common neurological complication of nitrous oxide abuse for more than 1 month was a generalized lesion of the peripheral nerves with acute or subacute distal symmetric sensory or sensorimotor axonal polyneuropathy. In the clinical picture, sensory complaints and disorders prevailed. Paresis developed in half of the cases. A typical neuroimaging symptom characteristic of funicular myelosis was rarely detected (16.7 %). A decrease in B₁₂ vitamin level could most reliably be diagnosed only indirectly, by the presence of hyperhomocysteinemia (91.7 % of cases). In all cases that were followed-up, prolonged therapy with cyanocobalamin led to partial (n = 5; 62.5 %) or complete (n = 3; 37.5 %) regression of neurological symptoms.

Conclusion. Caution regarding the use of nitrous oxide should be in all cases of predominantly sensory polyneuropathy with acute or subacute development in young and middle-aged people. A thorough history taking (targeted survey on the fact of nitrous oxide consumption) and diagnostics (testing the level of homocysteine, if possible methylmalonic acid) allow you to not miss a deficiency of vitamin B₁₂, the treatment of the consequences of which with timely verification and adequate correction is quite effective. It is recommended that the level of homocysteine in the blood to be regularly monitored during the treatment (in order to achieve its normalization).

Key words: nitrous oxide, “laughing gas”, funicular myelosis, polyneuropathy, vitamin B₁₂, cyanocobalamin, homocysteine, treatment

For citation: Suponeva N.A., Grishina D.A., Grozova D.A. et al. Neurological complications and pathogenetic therapy for chronic nitrous oxide intoxication (“laughing gas”) in nightclub visitors. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(3):49–62. (In Russ.).

Введение

Закись азота (N₂O) была синтезирована в 1772 г. английским химиком Джозефом Пристли, а свойства этого газа были изучены несколько позже молодым ученым Гемфри Дэви, который впервые описал обезболивающее действие ингаляции закиси азота при зубной боли. Вдыхание газа сопровождалось возникновением эйфории и красочных галлюцинаций, за что позднее Гемфри Дэви назвал закись азота «веселящим газом» [1].

В настоящее время N₂O широко используется в анестезиологии, стоматологии, пищевой и нефтяной промышленности. Кроме того, среди лиц молодого и среднего возраста широко распространено употребление «веселящего газа» с развлекательной целью, главным образом при посещении ночных клубов. Так, в США закись азота занимает 4-е место среди наиболее употребляемых подростками ингалянтов и является 2-м самым популярным рекреационным наркотиком после марихуаны в Великобритании [2, 3]. Официальных данных о распространенности данного вида «развлечения» в России нет.

Несмотря на типичное убеждение о безопасности закиси азота, регулярное использование «веселящего газа» с рекреационной целью может приводить к различным осложнениям, в первую очередь неврологическим. Также описаны случаи психиатрических, гематологических и ряда других осложнений (эмфизема легких, острый респираторный дистресс-синдром, пневмомедиастинум, смертельные случаи), возникающих при вдыхании данного газа [4–10].

Мы представляем анализ серии случаев (n = 12) неврологических последствий регулярного вдыхания «веселящего газа» у пациентов молодого и среднего возраста, посещающих ночные клубы, в сопоставлении с данными современной литературы.

Цель исследования — определить типологию и особенности развития неврологических нарушений у группы пациентов, регулярно употребляющих «веселящий газ». Отметить ключевые диагностические маркеры,

позволяющие верифицировать дефицит витамина B₁₂, индуцированный потреблением закиси азота. Описать особенности патогенетической терапии и катамнез.

Материалы и методы

В серию случаев вошли 12 пациентов (10 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 29 лет) с установленным диагнозом «B₁₂-дефицитная миелополиневропатия, индуцированная длительным злоупотреблением закисью азота», наблюдавшихся в ФГБНУ «Научный центр неврологии» в разные периоды времени. У всех пациентов проводилась оценка жалоб, анамнеза жизни и развития заболевания; выполнялся общий и неврологический осмотр. Силу мышц конечностей измеряли по Британской шкале оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale sums core, MRC-SS), где значение 0 баллов соответствует плегии, 5 баллов — норме. В рамках дифференциальной диагностики выполнялись общий и биохимический анализ крови, определение маркеров вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), сифилиса, гепатита В и С, определение уровня витамина B₁₂, фолиевой кислоты и гомоцистеина в сыворотке крови. Всем пациентам проводилась электронейромиография (ЭНМГ) с исследованием по стандартной методике двигательных и чувствительных нервов рук и ног на электронейромиографе Keurpoint (Дания) [11]. При обнаружении клинических признаков поражения спинного мозга (пирамидные знаки, повышение сухожильных рефлексов, сенситивная атаксия или тазовые нарушения) дополнительно проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного отдела позвоночника и спинного мозга без контрастного усиления на томографе с напряженностью магнитного поля >1 Тл. С целью исключения фуникулярного миелоза прицельно оценивались задние и боковые канатики спинного мозга в режиме T2-ВИ на сагиттальном и аксиальном срезах. Все пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

В ходе обследования у всех пациентов были исключены иные причины неврологических нарушений: дизиммунные невропатии, сахарный диабет, алкоголизм, наркомания, печеночная и почечная недостаточность, дефицит фолиевой кислоты, прием токсических лекарственных препаратов. Кроме того, были исключены следующие потенциальные причины дефицита витамина В₁₂: атрофический аутоиммунный гастрит, паразитарные инвазии, мальабсорбция при других причинах. Результаты клинического и параклинического обследования представлены в табл. 1 и 2.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. Для количественного параметра (возраст пациентов) было определено среднее значение (М). Для качественных данных определяли показатели частоты (%).

Результаты

Острое начало заболевания (нарастание симптоматики в срок до 4 нед) отметили 5 (41,7 %) пациентов, подострое (4–8 нед) – 3 (25 %), хроническое (более 8 нед) – 4 (33,3 %) пациента. До обращения в ФГБНУ «Научный центр неврологии» пациентам были установлены следующие диагнозы:

- полиневропатия неясной этиологии ($n = 8; 66,7 \%$);
- синдром Гийена–Барре ($n = 2; 16,7 \%$);
- рассеянный склероз ($n = 1; 8,3 \%$);
- варикозная болезнь вен нижних конечностей ($n = 1; 8,3 \%$), пациент наблюдался у флеболога.

Надо отметить, что сами пациенты не связывали свои жалобы с вдыханием закиси азота, так как были убеждены, что это безопасно. В ходе прицельного опроса 11 (91,7 %) пациентов признали факт хронического, регулярного (в течение более 1 мес) употребления закиси азота. Один (8,3 %) пациент отметил появление симптомов после 6-й ингаляции N₂O. Объем вдыхаемого газа среди пациентов варьировал от 10 л/мес до 30 л/сут.

Оценка жалоб и неврологического статуса. Ведущей жалобой пациентов явилось симметричное онемение конечностей ($n = 11; 91,7 \%$), при этом онемение локализовалось в руках и ногах у 6 пациентов (50 %), только в ногах – у 5 пациентов (41,7 %). Среди других жалоб имели место:

- неустойчивость при ходьбе ($n = 8; 66,7 \%$);
- слабость в ногах ($n = 5; 41,7 \%$) и тяжесть в голенях ($n = 1; 8,3 \%$);
- ощущение «покалывания» в конечностях ($n = 3; 25 \%$), повышенная чувствительность ($n = 1; 8,3 \%$) и жжение ($n = 1; 8,3 \%$) в стопах;
- дрожание рук ($n = 1; 8,3 \%$);
- нарушение мочеиспускания ($n = 1; 8,3 \%$);
- тревожность и нарушение сна ($n = 1; 8,3 \%$).

При неврологическом осмотре преобладали нарушения поверхностной ($n = 11; 91,7 \%$) и глубокой

($n = 8; 66,7 \%$) чувствительности, сенситивная атаксия ($n = 8; 66,7 \%$). Двигательные нарушения обнаружены у 7 пациентов (58,3 %), при этом у 6 из них зафиксирован нижний дистальный симметричный парапарез различной степени выраженности (в разгибателях стоп от 2 до 4 баллов, в сгибателях стоп от 3 до 5 баллов). У 1 пациента – дистальный симметричный тетрапарез, более выраженный в нижних конечностях (в пальцах кистей 4 балла, в разгибателях стоп 2 балла, в сгибателях стоп 3 балла). В половине случаев отмечались сухожильная гипо- и арефлексия ($n = 6; 50 \%$) и гипотония мышц рук и ног ($n = 5; 41,7 \%$). Лишь у 4 пациентов (33,3 %) наблюдались аффективные нарушения в виде эмоциональной лабильности, раздражительности, агрессии, снижения критики к своему состоянию, тревожности и нарушения сна. Значительно реже обнаруживались гипотрофия мышц голеней и стоп ($n = 2; 16,7 \%$), симптом Лермитта ($n = 2; 16,7 \%$), а также пирамидные знаки (рефлекс Бабинского ($n = 3; 25 \%$)), гиперрефлексия ($n = 2; 16,7 \%$) (см. табл. 1).

Анализ инструментальных и лабораторных данных. При проведении стимуляционной ЭНМГ изменения были выявлены у 8 (66,7 %) пациентов. Во всех случаях регистрировались нейрофизиологические признаки генерализованного, симметричного сенсорного или сенсомоторного повреждения аксонов периферических нервов, более выраженные в нижних конечностях. Изолированное поражение аксонов чувствительных волокон зарегистрировано только у 1 пациента из 8 (12,5 %), в большинстве случаев ($n = 7; 87,5 \%$) выявлялось сочетанное поражение аксонов чувствительных и двигательных нервов. У 4 пациентов (33,3 %) стимуляционная ЭНМГ не обнаружила изменений, что свидетельствовало об отсутствии заинтересованности быстропроводящих нервных волокон.

Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника и спинного мозга проведена 8 пациентам, у 2 из них были обнаружены характерные изменения в виде протяженной зоны гиперинтенсивного МР-сигнала в режиме Т2-ВИ от задних канатиков спинного мозга на уровне С2–С6 [4]. У остальных 4 пациентов МРТ шейного отдела позвоночника не выполнялась в связи с отсутствием клинических признаков поражения спинного мозга.

Ни в одном случае общий анализ крови не выявил анемии, гиперхромии, макроцитоза, которые можно было бы ожидать при В₁₂-дефиците. Снижение уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови зарегистрировано только у каждого 3-го пациента ($n = 4; 33,3 \%$), при этом повышение уровня гомоцистеина – у подавляющего большинства ($n = 11; 91,7 \%$) (см. табл. 2). Этот показатель может служить лабораторным маркером В₁₂-дефицита в тех случаях, когда наличие данного дефицита у пациента возможно по данным анамнеза (ингаляции закиси азота), вне зависимости от его уровня, определяемого в крови.

Таблица 1. Клинико-anamnestические и демографические данные 12 пациентов, длительно употреблявших закись азота
Table 1. Clinical, anamnestic and demographic data of 12 long-term nitrous oxide users

Паци- ент Patient	Пол Sex	Возраст на момент осмотра (лет) Age at the time of examination (years)	Дебют болезни Onset of the disease	Объем (л) и частота употребления N ₂ O Volume (L) and frequency of N ₂ O consumption	Жалобы Complaints	Мышечная сила, MRC-SS (балл) Muscle power, MRC-SS (score)
1	Муж- ской Male	26	Острое Acute	До 5 л/сут >1 мес Up to 5 L/day >1 month	Онемение, покалывание, слабость в стопах Numbness, tingling, weakness in the feet	Разгибатели стоп, 2 Сгибатели стоп, 3 Feet Extensors, 2 Feet flexors, 3
2	Мужской Male	40	Острое Acute	До 5 л/нед >1 мес Up to 5 L/week >1 month	Неустойчивость при ходьбе Instability when walking	Норма Normal
3	Женский Female	45	Подострое Subacute	До 9 л/сут 6 мес Up to 9 L/day 6 months	Онемение в кистях и стопах Неустойчивость при ходьбе Numbness in the hands and feet Instability when walking	Разгибатели стоп, 4 Extensors of the feet, 4
4	Мужской Male	35	Под- острое Subacute	До 3 л/сут >1 мес Up to 3 L/day >1 month	Онемение, покалывание кистей и стоп Неустойчивость при ходьбе Numbness, tingling in the hands and feet Instability when walking	Норма Normal
5	Мужской Male	23	Хрони- ческое Chronic	12 мес До 7 л/нед Up to 7 L/week 12 months	Онемение пальцев рук и стоп Повышенная чувствительность кожи стоп Неустойчивость при ходьбе Numbness in the fingers and toes Increased skin sensitivity of the feet Instability when walking	Разгибатели стоп, 3 Сгибатели стоп, 3 Extensors of the feet, 3 Flexors of the feet, 3
6	Мужской Male	21	Острое Acute	До 30 л/день 18 мес Up to 30 L/day 18 months	Слабость, онемение, жжение в кистях и стопах Неустойчивость при ходьбе Нарушение мочеиспускания Тревожность и нарушение сна Weakness, numbness, burning in the hands and feet Instability when walking Violation of urination Anxiety and sleep disturbance	Пальцы кистей, 4 Разгибатели стоп, 2 Сгибатели стоп, 3 Fingers, 4 Extensors of the feet, 2 Flexors of the feet, 3
7	Женский Female	24	Подострое Subacute	До 6 л/нед 6 мес Up to 6 L/week 6 months	Онемение в голених и стопах Слабость в стопах Numbness in the shins and feet Weakness in the feet	Разгибатели стоп, 4 Extensors of the feet, 4
8	Мужской Male	32	Острое Acute	До 7 л/нед 6 мес Up to 7 L/week 6 months	Онемение в пальцах рук и в стопах Слабость в стопах Неустойчивость при ходьбе Numbness in the fingers and feet Weakness in the feet Instability when walking	Разгибатели стоп, 4 Extensors of the feet, 4

Неврологический осмотр Neurological examination							
Мышечный тонус Muscle tone	Сухожильные рефлексы Tendon reflexes	Рефлекс Бабинского Babinski reflex	Чувствительность Sensitivity	Сенситивная атаксия Sensitive ataxia	Симптом Лермитта Lhermitte's sign	Высшие мозговые функции Higher brain functions	Дополнительно Additionally
Снижен Decreased	Снижены Decreased	—	Тактильная гипестезия, дизестезия в кистях и стопах Tactile hypesthesia, dysesthesia in the hands and feet	—	—	Норма Normal	—
Снижен Decreased	Снижены Decreased	—	Снижение суставно-мышечного чувства в пальцах стоп Reduction of proprioception in the toes	+	—	Эмоционально лабилен Emotionally labile	—
Снижен Decreased	Снижены Decreased	—	Тактильная гипестезия, дизестезия в стопах Tactile hypesthesia, dysesthesia in the feet	+	+	Норма Normal	—
Норма Normal	Повышены Increased	—	Болевая гипестезия, дизестезия в кистях и стопах Снижение суставно-мышечного чувства в пальцах стоп Tactile hypesthesia, dysesthesia in the hands and feet Reduction of proprioception in the toes	+	—	Эмоционально лабилен Emotionally labile	—
Снижен Decreased	Отсутствуют Absent	—	Тактильная гиперестезия, дизестезия до уровня колен Снижение суставно-мышечного чувства в пальцах стоп Вибрационная гипестезия с уровня лодыжек Tactile hyperaesthesia, dysesthesia down to the knee level Reduction of proprioception in the toes Decreased vibration sensation from the ankle level	+	+	Норма Norm	Негрубая гипотрофия мышц голени и стоп Mild hypotrophy of shins and feet muscles
Норма Normal	Повышены S>D Increased S>D	+	Грубое нарушение вибрационной и суставно-мышечной чувствительности с уровня коленных и лучезапястных суставов Тактильная гиперестезия в стопах Severe reduction of vibration sensation and proprioception from the level of the knee and wrist Tactile hyperaesthesia in the feet	+	—	Тревожен Нарушение сна Disturbed Sleep disturbance	Гипотрофия мышц голени и стоп Сгибательная контрактура голеностопных суставов Детрузорно-сфинктерная диссинергия Hypotrophy of shins and feet muscles Ankle flexion contractures Detrusor-sphincter dyssynergia
Снижен Decreased	Снижены Decreased	—	Тактильная гиперестезия до уровня колен Вибрационная гипестезия с уровня лодыжек Tactile hyperaesthesia to knee level Decreased vibration sensation from the ankle level	—	—	Норма Norm	—
Норма Normal	Снижены Decreased	—	Тактильная гипестезия в пальцах рук и стоп Вибрационная гипестезия в пальцах стоп Tactile hypesthesia in the fingers and feet Decreased vibration sensation in the toes	—	—	Норма Normal	—

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст на момент осмотра (лет) Age at the time of examination (years)	Дебют болезни Onset of the disease	Объем (л) и частота употребления N ₂ O Volume (L) and frequency of N ₂ O consumption	Жалобы Complaints	Мышечная сила, MRC-SS (балл) Muscle power, MRC-SS (score)
9	Мужской Male	23	Острое Acute	До 10 л/нед 3 мес Up to 7 L/week 3 months	Слабость и онемение в стопах Неустойчивость при ходьбе Weakness and numbness in the feet Instability when walking	Разгибатели стоп, 4 Extensors of the feet, 4
10	Мужской Male	18	Хроническое Chronic	До 10 л/нед 12 мес Up to 10 L/week 12 months	Онемение кистей и стоп Дрожание рук Неустойчивость при ходьбе Numbness in the hands and feet Hand tremor Instability when walking	Норма Normal
11	Мужской Male	36	Хроническое Chronic	До 7 л/день Не более 6 раз Up to 7 L/day Up to 6 times	Онемение в пальцах кистей и стоп Numbness in the fingers and toes	Норма Normal
12	Мужской Male	34	Хроническое Chronic	До 10 л/мес 12 мес Up to 10 L/month 12 months	Онемение и покалывание в ногах, тяжесть в голенях Numbness and tingling in the legs, heaviness in the shins	Норма Normal

Примечание. MRC-SS – Британская шкала оценки мышечной силы, S – слева, D – справа.

Анализ тактики лечения. После установления диагноза «V₁₂-дефицитная миелополиневропатия, индуцированная регулярным употреблением закиси азота» пациентам было рекомендовано:

- полностью отказаться от употребления закиси азота, при возникновении трудностей обратиться к наркологу;
- ежедневное введение витамина V₁₂ в дозе 1000 мкг внутримышечно в течение 1 нед, далее – 1000 мкг 1 раз/нед внутримышечно в течение 4 нед, далее – 1000 мкг 1 раз/мес внутримышечно длительно (до нормализации уровня гомоцистеина) [12];
- контроль уровня гомоцистеина в динамике (1 раз в 2–3 мес) на фоне лечения;
- проведение реабилитационно-восстановительного лечения (баланстерапия, кинезиотерапия, чрескожная электронейростимуляция и др.).

Переносимость лечения была хорошей. Только в 1 случае наблюдалась выраженная аллергическая реакция (кожная сыпь) на парентеральное введение цианокобаламина, в связи с чем был рекомендован ежедневный прием витамина V₁₂ в дозе 1000 мкг внутрь

с положительным результатом, без нежелательных реакций [13].

Следует обратить внимание, что в 3 случаях пациенты возвращались к употреблению закиси азота, что сопровождалось замедлением регресса симптомов и повторным повышением уровня гомоцистеина в крови.

Динамику заболевания удалось отследить у 8 пациентов. На фоне лечения полное клинико-нейрофизиологическое восстановление через 1 год от установления диагноза и начала лечения отмечалось у 3 из 8 (37,5 %) пациентов. Легкий моторный дефицит сохранялся у 1 (12,5 %) пациента, негрубое нарушение поверхностной и глубокой чувствительности – у 5 (62,5 %) пациентов.

Обсуждение

Токсический эффект закиси азота обусловлен окислением кобальта, входящего в состав витамина V₁₂ (цианокобаламина), что приводит к необратимой инактивации последнего. Нарушение работы цианокобаламина сопровождается снижением синтеза тетрагидрофолата, увеличением уровня гомоцистеина

Окончание табл. 1
The end of table 1

Неврологический осмотр Neurological examination							
Мышечный тонус Muscle tone	Сухо-жильные рефлексы Tendon reflexes	Рефлекс Бабинского Babinski reflex	Чувствительность Sensitivity	Сенситивная атаксия Sensitive ataxia	Симптом Лермитта Lhermitte's sign	Высшие мозговые функции Higher brain functions	Дополнительно Additionally
Норма Normal	Норма Normal	+	Тактильная гипестезия в стопах Вибрационная гипестезия с уровня лодыжек Tactile hypesthesia in the feet Decreased vibration sensation from ankle level	+	–	Норма Normal	–
Норма Normal	Норма Normal	+	Тактильная гипестезия в кистях и стопах Tactile hypesthesia in the hands and feet	+	–	Эмоционально лабилен, агрессивен Emotionally labile, aggressive, judgement decline	Постуральный тремор рук Postural hand tremor
Норма Normal	Норма Normal	–	Тактильная гипестезия и снижение глубокой чувствительности с уровня голеностопных суставов Tactile hypesthesia and reduction of deep sensitivity from ankle level	+	–	Норма Normal	–
Норма Normal	Норма Normal	–	Тактильная гипестезия в стопах Tactile hypesthesia in the feet	–	–	Норма Normal	–

Note. MRC-SS – Medical Research Council Weakness Scale sums core, S – sinister, D – dexter.

и метилмалоновой кислоты. Тетрагидрофолат участвует в синтезе ДНК, в связи с чем его дефицит приводит к развитию мегалобластной анемии [14]. Было доказано, что анестезия закисью азота в течение 2 ч подавляет синтез ДНК [15]. Снижение содержания витамина В₁₂ отражается на процессах жирового обмена, что приводит к нарушению синтеза миелина и поражению центральной и периферической нервной системы [7, 16, 17].

Ранее считалось, что специфическим симптомом дефицита витамина В₁₂ является мегалобластная анемия, однако в настоящий момент известно, что классическая пернициозная анемия составляет не более 13–15 % всех случаев дефицита цианокобаламина и, скорее всего, является результатом длительного существования этого дефицита, который осложняется гемолизом [18]. Доказано, что единственным клиническим симптомом дефицита витамина В₁₂ может быть неврологическая дисфункция, представленная различными нарушениями: подострой комбинированной дегенерацией задних и боковых канатиков спинного мозга (фуникулярный миелоз), сенсомоторной поли-

невропатией, невропатией зрительного нерва, различными когнитивными расстройствами [18–24].

Для В₁₂-ассоциированной полиневропатии характерно быстрое (острое или подострое) развитие симптоматики, что встречалось в 66,7 % описанных нами случаев, что требует дифференциальной диагностики с полиневропатиями иного генеза, в том числе с синдромом Гийена–Барре [8, 25–27] (см. рисунок).

Согласно систематическому обзору, опубликованному в 2016 г., основными жалобами среди пациентов с интоксикацией «веселящим газом» являются онемение, парестезии и слабость. Некоторые пациенты отмечают нарушение походки или координации, трудности при передвижении, эпизоды падений. Реже встречаются расстройства мышления, тазовые нарушения, эректильная дисфункция, симптом Лермитта [28]. Анализ типологии неврологических нарушений в нашей группе пациентов соответствует опубликованному в 2016 г. данным.

В отдельных случаях в спектре неврологических симптомов, возникающих на фоне интоксикации закисью азота, могут встречаться дискинезии. Псевдоатетоидные

Таблица 2. Результаты параклинического обследования 12 пациентов, длительно употреблявших закись азота
Table 2. Paraclinical examination results of 12 long-term nitrous oxide users

Пациент Patient	Лабораторные исследования Laboratory tests		ЭНМГ ENMG	МРТ шейного отдела позвоночника MRI of the cervical spine	Катамнез (наблюдение в течение 1 года) Catamnesis (follow-up for 1 year)
	В ₁₂ (норма 200–900 пг/л) В ₁₂ (normal 200–900 pg/L)	Гомоцистеин (норма <15,0 мкмоль/л) Homocysteine (normal <15,0 μmol/L)			
1	250	17	Умеренно выраженный сенсомоторный невралный уровень поражения нижних конечностей смешанного, но преимущественно аксонального характера Moderate sensorimotor predominantly axonal dysfunction in the lower limbs	Не проводилась Not done	Нет данных No data
2	64	19	Сенсорный невралный уровень поражения нижних конечностей аксонального характера Sensory axonal dysfunction in the lower limbs	Норма Normal	Сохраняются легкие нарушения глубокой чувствительности Mild deep sensitivity disorders persist
3	302	14	Генерализованный сенсомоторный невралный уровень поражения аксонального характера, более выраженный в нижних конечностях Generalized sensorimotor axonal dysfunction, more marked in the lower limbs	Норма Normal	Регресс двигательных нарушений в течение 6 мес Сохраняются легкие нарушения поверхностной чувствительности Regression of motor disturbances for 6 months Mild superficial sensitivity disorders persist
4	276	18	Норма Normal	Норма Norm	Нет данных No data
5	298	120	Умеренно выраженный генерализованный сенсомоторный невралный уровень поражения смешанного, но преимущественно аксонального характера, более выраженный в нижних конечностях Moderate, generalized, sensorimotor predominantly axonal dysfunction, more marked in the lower limbs	Норма Normal	Полное восстановление в течение 1 года Complete recovery for 1 year
6	183	22	Грубый генерализованный сенсомоторный невралный уровень поражения аксонального характера Severe, generalized sensorimotor axonal dysfunction	Гиперинтенсивный магнитно-резонансный сигнал от задних столбов спинного мозга C2–C7 Hyperintense magnetic resonance signal from the posterior columns of the spinal cord C2–C7	Сохраняется легкий нижний дистальный парализ и болевая гиперестезия в стопах Mild lower distal paraparesis and pain hyperesthesia in the feet persist
7	170	84	Умеренно выраженный сенсомоторный невралный уровень поражения нижних конечностей аксонального характера Moderate sensorimotor axonal dysfunction in the lower limbs	Не проводилась Not done	Регресс двигательных нарушений Сохраняются легкие нарушения поверхностной и глубокой чувствительности Regression of motor disturbances Mild superficial and deep sensitivity disorders persist

Окончание табл. 2
The end of table 2

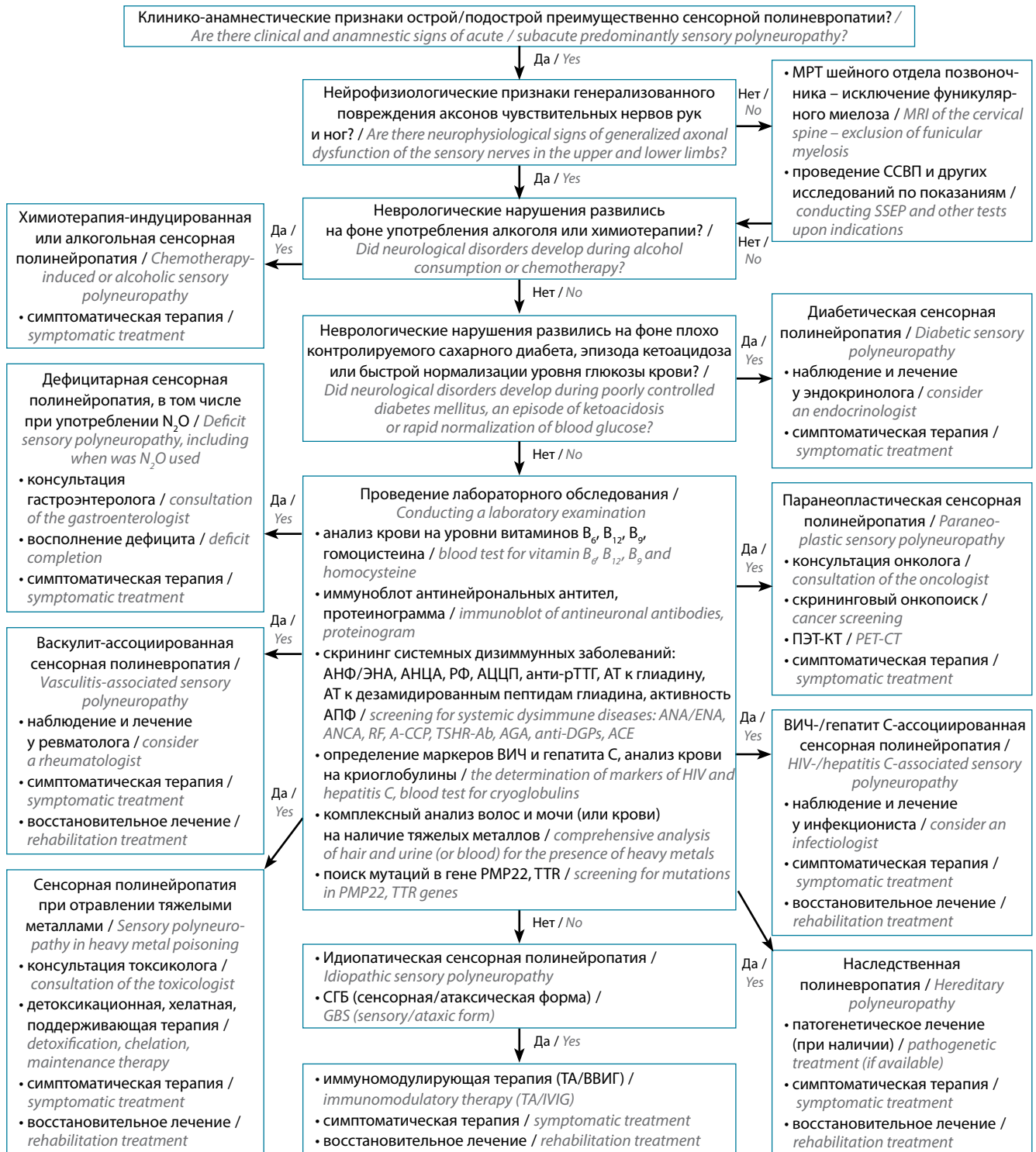
Пациент Patient	Лабораторные исследования Laboratory tests		ЭНМГ ENMG	МРТ шейного отдела позвоночника MRI of the cervical spine	Катамнез (наблюдение в течение 1 года) Catamnesis (follow-up for 1 year)
	В ₁₂ (норма 200–900 пг/л) В ₁₂ (normal 200–900 pg/L)	Гомоцистеин (норма <15,0 мкмоль/л) Homocysteine (normal <15,0 μmol/L)			
8	215	23	Генерализованный сенсомоторный невралный уровень поражения аксонального характера, более выраженный в нижних конечностях Generalized sensorimotor axonal dysfunction, more marked in the lower limbs	Не проводилась Not done	Нет данных No data
9	330	28	Норма Normal	Гиперинтенсивный магнитно-резонансный сигнал от задних и боковых столбов спинного мозга C2–C6 Hyperintense magnetic resonance signal from the posterior and lateral columns of the spinal cord C2–C6	Полное восстановление в течение 1 мес Complete recovery for 1 month
10	415	18	Умеренно выраженный генерализованный сенсомоторный невралный уровень поражения смешанного, но преимущественно аксонального характера, более выраженный в нижних конечностях Moderate, generalized, sensorimotor predominantly axonal dysfunction, more marked in the lower limbs	Норма Normal	Нет данных No data
11	312	23	Норма Normal	Норма Normal	Сохраняются легкие нарушения поверхностной чувствительности Mild superficial sensitivity disorders persist
12	90	20	Норма Normal	Не проводилась Not done	Полное восстановление в течение 1 года Complete recovery for 1 year

Примечание. ЭНМГ – электронейромиография, МРТ – магнитно-резонансная томография.
Note. ENMG – electroneuromyography, MRI – magnetic resonance imaging.

движения в пальцах рук, являющиеся проявлением нарушений глубокой чувствительности, описаны в нескольких клинических случаях N₂O-индуцируемой миелопатии [29–31]. Сочетание оролингвальной дистонии и псевдоатетоза у 20-летней пациентки с подострой дегенерацией спинного мозга описано Н.Ж. Chen и соавт. в 2016 г. [32]. Среди наших пациентов у 1 отмечался постуральный тремор вытянутых рук.

Как правило, неврологические осложнения возникают после хронического, длительного воздействия «веселящего газа». По результатам исследования, опу-

бликованного А. R. Winstock и соавт. в 2019 г., количество респондентов, сообщивших о возникновении стойкого онемения/покалывания в руках и ногах на фоне употребления закиси азота в течение 12 мес, в целом составило 3,3 %, при этом была выявлена строгая дозозависимая связь между риском возникновения полиневритических жалоб и употреблением N₂O [33]. Однако при наличии субклинического дефицита витамина В₁₂, который чаще встречается среди женщин репродуктивного возраста и людей, придерживающихся вегетарианской или веганской диеты, неврологическая



Дифференциальный диагноз при острой/подострой преимущественно сенсорной полинейропатии. МРТ – магнитно-резонансная томография, ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы, ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, АНФ – антинуклеарный фактор, ЭНА – экстрацируемый нуклеарный антиген, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллиновому пептиду, анти-rТТГ – антитела к рецепторам тиреотропного гормона, АТ – антитела, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, СГБ – синдром Гийена–Барре, ТА – терапевтический аферез, ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины. *Исключаются наиболее частые причины. **Возможен серонегативный вариант заболевания

Differential diagnosis in acute/subacute predominantly sensory polyneuropathy. MRI – magnetic resonance imaging, SSEP – somatosensory evoked potentials, PET-CT – positron emission tomography-computed tomography, ANA – antinuclear antibodies, ENA – extractable nuclear antigens, ANCA – anti-neutrophil cytoplasmic antibody, RF – rheumatoid factor, A-CCP – anti-antibodies to cyclic citrullinated peptides, TSHR-Ab – thyroid stimulating hormone receptor antibodies, AB – antibodies, ACE – angiotensin converting enzyme, GBS – Guillain-Barre syndrome, TA – therapeutic apheresis, IVIG – intravenous immunoglobulin. *The most common causes are excluded. **Seronegative variant of the disease is possible

симптоматика может возникнуть после одно-, двукратного эпизода интоксикации [6, 34]. В нашей выборке больных только 1 пациент употребил «веселящий газ» не более 6 раз, после чего развилась полиневритическая симптоматика. В связи с подозрением на наличие субклинического дефицита витамина B_{12} в преморбидном периоде он был дополнительно обследован у гастроэнтеролога, однако подтверждений этому предположению найти не удалось.

Для подтверждения диагноза « B_{12} -дефицитная миелополиневропатия, индуцированная регулярным употреблением закиси азота» используются лабораторные, нейрофизиологические и нейровизуализационные методы исследования разной диагностической значимости. Как показало наше наблюдение, изменений в общем анализе крови при хронической интоксикации закисью азота и индуцированном на этом фоне дефиците B_{12} , как правило, не выявляется, что не противоречит данным литературы [18, 19, 22, 28]. Определение уровня витамина B_{12} в сыворотке крови также имеет малую диагностическую значимость [21]. Отчасти причиной может являться бесконтрольное назначение в нашей стране комбинированных препаратов витаминов группы В многим больным, что не позволяет достоверно лабораторно подтвердить дефицит цианокобаламина [4]. При отсутствии убедительных данных за снижение уровня витамина B_{12} крови (<200 нг/л) рекомендуется дополнительно определять уровень его метаболитов, таких как метилмалоновая кислота и гомоцистеин, повышение уровня которых является высокоинформативным показателем функционального дефицита витамина B_{12} [13, 35, 36]. Описаны лишь редкие случаи их нормального содержания при B_{12} -дефиците [28, 37]. Повышение уровня метилмалоновой кислоты признано более специфическим маркером дефицита B_{12} , чем гомоцистеин [13, 36], однако в России, к сожалению, данное исследование в настоящий момент недоступно, в связи с чем мы ориентировались на уровень гомоцистеина. Диапазон значений гомоцистеина в нашей выборке пациентов составил от 14 до 120 мкмоль/л (норма $<15,0$ мкмоль/л), при этом гипергомоцистеинемия была зарегистрирована у подавляющего большинства (91,7 %). Важно отметить, что у пациента с содержанием гомоцистеина 120 мкмоль/л, которое значительно превышает верхнюю границу нормы, уровень витамина B_{12} находился в пределах референтных значений, что трактует необходимость совместной оценки данных показателей. Таким образом, исследование уровня гомоцистеина оказало неопределимую помощь в дифференциальной диагностике и далее выступило в качестве лабораторного мониторинга эффективности лечения.

В литературе также широко обсуждается исследование активной формы витамина B_{12} (голотранскобаламина), как более надежного индикатора статуса витамина B_{12} нежели общий кобаламин в сыворотке

крови, однако сохраняются разногласия относительно способа определения и оценки пороговых значений [13, 36, 38]. В нашем исследовании уровень голотранскобаламина не оценивался.

Стимуляционная ЭНМГ в большинстве случаев выявляет симметричный сенсорный или сенсомоторный невралный уровень поражения аксонального характера [21, 39]. В литературе описаны лишь единичные случаи первично-демиелинизирующего поражения периферических нервов [9]. Однако не всегда у пациентов с интоксикацией закисью азота определяются признаки повреждения нервов при проведении ЭНМГ [28]. Так, у 4 наших пациентов при ЭНМГ патологии выявлено не было (33,3 %). В неврологическом статусе у них преобладали нарушения поверхностной чувствительности. У части фиксировалось легкое снижение вибрационной чувствительности с уровня лодыжек и суставно-мышечного чувства в пальцах стоп. Сохранность сухожильных рефлексов отмечена у всех 4 пациентов, при этом у одного из них обнаружена гиперрефлексия.

Несмотря на обилие публикаций с описанием случаев подострой комбинированной дегенерации спинного мозга на фоне злоупотребления закисью азота [10, 32, 40–43], среди наших пациентов нейровизуализационные признаки фуникулярного миелоза были выявлены только у 2 из 8 обследованных, которым проводили МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга. В неврологическом статусе обоих пациентов была выявлена грубая сенситивная атаксия, патологический рефлекс Бабинского, у 1 – повышение сухожильных рефлексов и нарушение тазовых функций. Уровень гомоцистеина в обоих случаях примерно в 1,5 раза превышал верхнюю границу нормы. На наш взгляд, назначение МРТ шейного отдела спинного мозга целесообразно при наличии четких клинических признаков миелопатии, поскольку неврологический симптомокомплекс пациентов, употребляющих закись азота, может ограничиваться только клиническими и нейрофизиологическими признаками поражения периферической нервной системы, что отмечено и рядом других ученых [9, 28].

Терапия представляет собой полный отказ от употребления закиси азота, длительный прием цианокобаламина, а также реабилитационно-восстановительное лечение [4, 12, 13, 36, 39, 44–47]. В литературе описаны различные схемы лечения неврологических нарушений при B_{12} -дефиците:

- ежедневное введение витамина B_{12} в дозе 1000 мкг внутримышечно в течение 1 нед, далее – 1000 мкг 1 раз в неделю внутримышечно в течение 4 нед, далее – 1000 мкг 1 раз в месяц внутримышечно [12];
- ежедневное введение витамина B_{12} в дозе 1000 мкг внутримышечно в течение 1–2 нед с последующим введением этой дозы 1 раз в 1–3 мес [39, 44, 45];

- еженедельное введение витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг внутримышечно на протяжении 4 нед с последующим введением этой дозы 1 раз/мес [39];
- введение витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг внутримышечно через 1 день в течение до 3 нед или до тех пор, пока не будет отмечено никаких дальнейших улучшений [36, 46].

Парентеральный (внутримышечный) метод введения является предпочтительным у пациентов с серьезным, клинически значимым дефицитом витамина В₁₂. В отдельных случаях, при непереносимости инъекций и условии соблюдения схемы лечения пациентом, альтернативным вариантом является назначение витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг или 2000 мкг внутрь ежедневно [13, 47]. Наблюдение за одним из наших пациентов, который ежедневно принимал витамин В₁₂ в дозе 1000 мкг внутрь, подтвердило эффективность использования пероральных форм цианокобаламина.

Лечение пациентов с устранимой причиной дефицита витамина В₁₂ (которой, несомненно, является употребление закиси азота) должно продолжаться до коррекции дефицита и разрешения симптомов [13]. Однако в литературе нет четких рекомендаций, как контролировать эффективность терапии у пациентов с неврологическими осложнениями, возникшими вследствие употребления закиси азота, и когда ее прекращать. Известно, что на фоне введения витамина В₁₂ его уровень в крови повышается независимо от эффективности лечения, в связи с чем повторное определение содержания витамина В₁₂, как правило, не требуется. Уровень гомоцистеина и метилмалоновой кислоты должен нормализоваться в течение 1-й недели от начала лечения, однако наш опыт показал, что нормализации гомоцистеинемии удастся достичь только через несколько месяцев [13, 48]. В связи с этим мы настоятельно рекомендуем определять уровень гомоцистеина

крови в динамике (1 раз в 2–3 мес) до его нормализации — в первую очередь для контроля приверженности пациента к лечению, так как характерологические особенности данной группы определяют риск возвращения к вдыханию закиси азота, что крайне негативно влияет на эффективность лечения. Мы отменяли введение витамина В₁₂ при нормализации уровня гомоцистеина и прекращении дальнейшей положительной динамики.

Неврологическое восстановление требует некоторого времени: улучшение, как правило, начинается с 1-й недели лечения, а полный регресс симптомов происходит в течение 3–6 мес. Пациенты с замедленным темпом восстановления должны быть направлены на реабилитацию. Остаточный неврологический дефицит, сохраняющийся более 6 мес, наблюдается примерно у 6 % и будет, скорее всего, необратимым. Важно, что резидуальные явления, как правило, напрямую связаны с задержкой диагностики и патогенетической терапии [48].

Заключение

Настороженность в отношении употребления закиси азота должна быть во всех случаях преимущественно сенсорной полиневропатии с острым или подострым развитием у лиц молодого и среднего возраста. Тщательный сбор анамнеза (прицельный опрос на факт употребления закиси азота) и проведение диагностических тестов (исследование уровня гомоцистеина, при возможности — метилмалоновой кислоты) позволяют не пропустить дефицит витамина В₁₂, эффективность лечения последствий которого при своевременной верификации и верной коррекции достаточно высока. Рекомендуется регулярно проводить мониторинг уровня гомоцистеина в крови на фоне лечения (с целью достижения его нормализации).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Опимах И.В. Кураре, «веселящий газ», кокаин и другие. История анестезии. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2013;4(14):92–7. [Opimakh I.V. Curare, “laughing gas”, cocaine and more. The history of anesthesia. Meditsinskie tehnologii. Otsenka i vybor = Medical technologies. Assessment and choice 2013;4(14):92–7. (In Russ.)].
2. Wu L.T., Pilowsky D.J., Schlenger W.E. Inhalant abuse and dependence among adolescents in the United States. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43(10):1206–14. DOI: 10.1097/01.chi.0000134491.42807.a3. PMID: 15381887.
3. van Amsterdam J., Nabben T., van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: prevalence and risks. Regul Toxicol Rharmacol 2015;73(3):790–6. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.10.017. PMID: 26496821.
4. Супонева Н.А., Гришина Д.А., Легостаева Л.А. и др. Хроническая интоксикация «веселящим газом» (закисью азота) — причина В₁₂-дефицитной миелополиневропатии у лиц молодого возраста. Нервно-мышечные болезни 2016;6(4):37–45. [Suponeva N.A., Grishina D.A., Legostaeva L.A. et al. Chronic intoxication with “laughing gas” (nitrous oxide) as a cause of B12 deficiency myelopolyneuropathy in young adults. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2016;6(4):37–45. (In Russ.)]. DOI: 10.17 650 / 2222-8721-2016-6-4-37-45.
5. Nevins M.A. Neuropathy after nitrous oxide abuse. JAMA 1980;244(20):2264. PMID: 6253695.
6. Kinsella L.J., Green R. “Anesthesia paresthetica”: nitrous oxide-induced cobalamin deficiency. Neurology 1995;45(8):1608–10. DOI: 10.1212/wnl.45.8.1608. PMID: 7644061.
7. Richardson P.G. Peripheral neuropathy following nitrous oxide abuse. Emerg Med Australas 2010;22(1):88–90. DOI: 10.1111/j.1742-6723.2009.01262.x. PMID: 20152009.
8. Alt R.S., Morrissey R.P., Gang M.A. et al. Severe myeloneuropathy from acute high-dose nitrous oxide (N₂O) abuse. J Emerg Med 2011;41(4):378–80. DOI: 10.1016/j.jemermed.2010.04.020. PMID: 20605391.

9. Thompson A.G., Leite M.I., Lunn M.P., Bennett D.L. Whippits, nitrous oxide and the dangers of legal highs. *Pract Neurol* 2015;15(3):207–9. DOI: 10.1136/practneurol-2014-001071. PMID: 25977272.
10. Dong X., Ba F., Wang R., Zheng D. Imaging appearance of myelopathy secondary to nitrous oxide abuse: a case report and review of the literature. *Int J Neurosci* 2019;129(3):225–9. DOI: 10.1080/00207454.2018.1526801. PMID: 30234413.
11. Preston D.C., Shapiro B.E. *Electromyography and neuromuscular disorders*. Third edition. Elsevier Health Sciences, 2012. Pp. 664.
12. Briani C., Dalla Torre C., Citton V. et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013; 5(11):4521–39. DOI: 10.3390/nu5114521. PMID: 24248213.
13. Hunt A., Harrington D., Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ* 2014;349:g5226. DOI: 10.1136/bmj.g5226.
14. Nunn J.F., Chanarin I., Tanner A.G. et al. Megaloblastic bone marrow changes after repeated nitrous oxide anaesthesia. Reversal with folinic acid. *Br J Anaesth* 1986;58(12):1469–70. DOI: 10.1093/bja/58.12.1469. PMID: 3491617.
15. Amos R.J., Amess J.A., Hinds C.J. et al. Incidence and pathogenesis of acute megaloblastic bone-marrow change in patients receiving intensive care. *Lancet* 1982;2:835–8. DOI: 10.1016/s0140-6736(82)90808-x. PMID: 6126709.
16. Wong S.L., Harrison R., Mattman A. et al. Nitrous oxide (N₂O)-induced acute psychosis. *Can J Neurol Sci* 2014;41(5): 672–4. DOI: 10.1017/cjn.2014.30. PMID: 25373825.
17. Garakani A., Welch A.K., Jaffe R.J. et al. Psychosis and low cyanocobalamin in a patient abusing nitrous oxide and cannabis. *Psychosomatics* 2014;55(6): 715–9. DOI: 10.1016/j.psym.2013.11.001. PMID: 24367897.
18. Перекатова Т.Н., Остроумова М.Н. Еще раз о дефиците витамина В₁₂. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2009;2(1):185–95. [Perekatova T.N., Ostroumova M.N. Once again about the vitamin B12 deficiency. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical hematology oncology. Basic research and clinical practice* 2009;2(1):185–95. (In Russ.)].
19. Lindenbaum J., Heaton E.B., Savage D.G. et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988;318(26):1720–8. DOI: 10.1056/NEJM198806303182604. PMID: 3374544.
20. Зырина Г.В. О неврологических проявлениях В₁₂-дефицитной анемии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2014;8(1):17–21. [Zyrina G.V. Neurological manifestation of vitamin B₁₂-deficiency anemia. *Annaly Klinicheskoy i experimentalnoy neurologii = Annals of clinical and experimental neurology* 2014;8(1):17–21. (In Russ.)].
21. Franques J., Chiche L., De Paula A.M. et al. Characteristics of patients with vitamin B12-responsive neuropathy: a case series with systematic repeated electrophysiological assessment. *Neurol Res* 2019;41(6):569–76. DOI: 10.1080/01616412.2019.1588490. PMID: 30887907.
22. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Дамбаева О.Ц. и др. Гипервитаминоз В₁₂ – новый маркер и предиктор прогностически неблагоприятных заболеваний. *Терапевтический архив* 2019;91(8):160–7. [Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Dambaeva O.Ts. et al. Hypervitaminosis B12 – a new marker and predictor of prognostically unfavorable diseases. *Terapevticheskij arkhiv = Therapeutic Archive* 2019;91(8):160–7. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000378.
23. Камчатнов П.Р., Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при дефиците витамина В₁₂, фолиевой кислоты и гиперомоцистеинемии. *Клиницист*. 2015;9(1):18–23. [Kamchatnov P.R., Damulin I.V. Cognitive impairment in vitamin B12 and folic acid deficiencies and hyperhomocysteinemia. *Klinicist = Clinician* 2015;9(1):18–23 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-18-2.
24. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Шульпекова Ю.О., Андреев Е.А. Неврологические расстройства при дефиците витамина В₁₂. *Терапевтический архив* 2019;91(4):122–9. [Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Shulpekova Yu.O., Andreyev E.A. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. *Terapevticheskij arkhiv = Therapeutic Archive* 2019;91(4):122–9. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000116.
25. Saperstein D.S., Wolfe G.I., Gronseth G.S. et al. Challenges in the identification of cobalamin-deficiency polyneuropathy. *Arch Neurol* 2003;60(9): 1296–330. DOI: 10.1001/archneur.60.9.1296. PMID: 12975298.
26. Silvestri N.J. *Neuromuscular disorders: a symptoms and signs approach to differential diagnosis and treatment*. Demos Medical, 2017. P. 240.
27. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения. Москва: Горячая линия-телеком, 2019. 248 с. [Piradov M.A., Suponeva N.A., Grishina D.A. *Polyneuropathies: algorithms for diagnosis and treatment*. Moscow: Goryachaya liniya-telecom, 2019. 248 p. (In Russ.)].
28. Garakani A., Jaffe R.J., Savla D. et al. manifestations of nitrous oxide abuse: a systematic review of the case literature. *Am J Addict* 2016;25(5):358–69. DOI: 10.1111/ajad.12372. PMID: 27037733.
29. Stafford A., Osman C. Teaching Video NeuroImages: A 20-year-old man with distal paresthesia. *Neurology* 2019;92(2):e170. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006728.
30. Diamond A.L., Diamond R., Freedman S.M., Thomas F.P. “Whippets”-induced cobalamin deficiency manifesting as cervical myelopathy. *J Neuroimaging* 2004;14(3):277–80. DOI: 10.1177/1051228404264956. PMID: 15228771.
31. Massey T.H., Pickersgill T.T., Peall K.J. Nitrous oxide misuse and vitamin B12 deficiency. *BMJ Case Rep* 2016; bcr2016215728. DOI: 10.1136/bcr-2016-215728. PMID: 27247211.
32. Chen H.J., Huang C.S. Nitrous oxide-induced subacute combined degeneration presenting with dystonia and pseudoathetosis: a case report. *Acta Neurol Taiwan* 2016;25(2):50–5. PMID: 27854092.
33. Winstock A.R., Ferris J.A. Nitrous oxide causes peripheral neuropathy in a dose dependent manner among recreational users. *J Psychopharmacol* 2020;34(2):229–36. DOI: 10.1177/0269881119882532. PMID: 31679459.
34. Allen L.H. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr* 2009;89(2): 693S–6S. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26947A. PMID: 19116323.
35. Роуз М.Дж., Берлинер Н. Эритроциты. Патофизиология крови. Под ред. Ф.Дж. Шиффмана. Бинном, 2000. 448 с. [Rouz M.J., Berliner N. *Erythrocytes. Pathophysiology of blood*. Ed. F.J. Schiffman Binom, 2000. 448 p. (In Russ.)].
36. Devalia V., Hamilton M., Molloy A. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol* 2014;166:496–513. DOI: 10.1111/bjh.12959.
37. Wolfenbutter B.H.R., Wouters H.J.C.M., Heiner-Fokkema M.R., van der Klauw M.M. The many faces of cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019;3(2):200–14. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002. PMID: 31193945.
38. Allen L.H., Miller J.W., de Groot L. et al. Biomarkers of nutrition for development (BOND): vitamin B-12 review. *J Nutr* 2018;148(4):1995S–2027S. DOI: 10.1093/jn/nxy201. PMID: 30500928.
39. Hammond N., Wang Y., Dimachkie M.M., Barohn R.J. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin* 2013;31(2):477–89. DOI: 10.1016/j.ncl.2013.02.002. PMID: 23642720.
40. Keddie S., Adams A., Kelso A.R.C. et al. No laughing matter: subacute degeneration of the spinal cord due to nitrous oxide inhalation. *J Neurol* 2018;265(5):1089–095.

- DOI: 10.1007/s00415-018-8801-3.
PMID: 29502317.
41. Yuan J.L., Wang S.K., Jiang T., Hu W.L. Nitrous oxide induced subacute combined degeneration with longitudinally extensive myelopathy with inverted V-sign on spinal MRI: a case report and literature review. *BMC Neurol* 2017;17(1):222. DOI: 10.1186/s12883-017-0990-3. PMID: 29282001.
42. Lan S.Y., Kuo C.Y., Chou C.C. Recreational nitrous oxide abuse related subacute combined degeneration of the spinal cord in adolescents – a case series and literature review. *Brain Dev* 2019;41(5):428–35. DOI: 10.1016/j.braindev.2018.12.003. PMID: 30611595.
43. Ilnczky J., Jelencsik I., Kenez J. et al. MR findings in subacute combined degeneration of the spinal cord caused by nitrous oxide anaesthesia – two cases. *Eur J Neurol* 2002;9(1):101–4. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2002.00336.x. PMID: 11784385.
44. Schwendimann R.N. Metabolic, nutritional, and toxic myelopathies. *Neurol Clin* 2013;31(1):207–18. DOI: 10.1016/j.ncl.2012.09.002. PMID: 23186901.
45. Oh R., Brown D.L. Vitamin B₁₂ deficiency. *Am Fam Physician* 2003;67(5):979–86. PMID: 12643357.
46. Langan R.C., Goodbred A.J. Vitamin B12 deficiency: recognition and management. *Am Fam Physician* 2017;96(6):384–9. PMID: 28925645.
47. Stabler S.P. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149–60. DOI: 10.1056/NEJMcп1113996. PMID: 23301732.
48. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008;112:2214–21. DOI: 10.1182/blood-2008-03-040253.

Вклад авторов

Н.А. Супонева: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, окончательное утверждение текста рукописи;
 Д.А. Гришина: сбор клинических данных, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи;
 Д.А. Грозова: поиск и обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 Н.В. Белова: сбор клинических данных, поиск и обзор публикаций по теме статьи;
 М.А. Гинзберг, А.С. Ризванова, М.А. Пирадов: сбор клинических данных, анализ данных.

Authors' contributions

N.A. Suponeva: development of research design, writing the text of the manuscript, final approval of the text of the manuscript;
 D.A. Grishina: clinical data collection, data analysis and interpretation, manuscript text editing;
 D.A. Grozova: search and review of publications on the topic of an article, writing the text of the manuscript;
 N.V. Belova: clinical data collection, search and review of publications on the topic of an article;
 M.A. Ginzberg, A.S. Rizvanova, M.A. Piradov: clinical data collection, data analysis.

ORCID авторов / ORCID authors'

Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
 Д.А. Гришина / D.A. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>
 Д.А. Грозова / D.A. Grozova: <https://orcid.org/0000-0003-1453-2393>
 Н.В. Белова / N.V. Belova: <https://orcid.org/0000-0003-0792-5332>
 М.А. Гинзберг / M.A. Ginzberg: <https://orcid.org/0000-0003-4728-1498>
 А.С. Ризванова / A.S. Rizvanova: <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>
 М.А. Пирадов / M.A. Piradov: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

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

Financing. The research was carried out in the framework of the National assignment for the Research Center of Neurology, Moscow.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 8-7/17 от 14.09.2018 г.).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the local ethic committee of Research Center of Neurology (protocol 8-7/17 dates 14.09.2018).

Статья поступила: 06.05.2020. **Принята к публикации:** 31.10.2020.

Article submitted: 06.05.2020. **Accepted for publication:** 31.10.2020.

Генетическая модель болезни двигательного нейрона у мышей линии B6SJL-Tg: новые данные о динамике двигательных нарушений и иммуногистохимических проявлений нейродегенеративного процесса

А.В. Ставровская¹, Д.Н. Воронков¹, Э.А. Артёмова², Б.В. Белугин², М.М. Шмаров², Н.Г. Ямщикова¹,
А.С. Гущина¹, А.С. Ольшанский¹, Б.С. Народицкий², С.Н. Иллариошкин¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

²ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; Россия, 123098 Москва, ул. Гамалеи, 18

Контакты: Ставровская Алла Вадимовна, alla_stav@mail.ru

Введение. За последние несколько десятилетий изучение мутаций, связанных с болезнью двигательного нейрона, привело к разработке ряда трансгенных моделей этого заболевания на животных. Одной из известных причин семейной формы болезни двигательного нейрона являются мутации в гене, кодирующем Cu / Zn-супероксиддисмутазу 1 (SOD1). Линия мышей B6SJL-Tg (SOD1*G93A) экспрессирует мутантную форму данного гена и может рассматриваться как анимальная модель болезни двигательного нейрона.

Цель исследования – оценить двигательные функции, динамику выживаемости и морфологические изменения в спинном мозге трансгенных мышей B6SJL-Tg (SOD1*G93A).

Материалы и методы. В исследование было взято 31 животное с указанной мутацией, которым начиная с возраста 22 нед, раз в 2 нед проводили двигательные тесты «открытое поле» и «сужающаяся дорожка». Морфологические изменения в спинном мозге оценивали на промежуточных (26–35 нед) и поздних стадиях (40–45 нед). Иммуногистохимически выявляли нейрональные белки NeuN и PGP9.5, глиофибрилярный белок, циклонуклеотидфосфатазу (маркер олигодендроглии) и маркерный белок микроглии IBA1, для выявления митохондрий использовали антитела MTC02 к белку наружной мембраны.

Результаты. Двигательные нарушения появлялись в возрасте 24–26 нед и неуклонно прогрессировали, наблюдался восходящий парез задних, затем передних конечностей, что сопровождалось общей гипотрофией животных. Отмечена большая вариабельность в сроках появления симптомов и продолжительности жизни самцов по сравнению с самками. Нейродегенеративный процесс с поражением двигательных нейронов сопровождался активацией микро- и астроглии. Обнаружено резкое снижение иммунореактивности к митохондриальному маркеру MTC02.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют особенности развития у мышей B6SJL-Tg (SOD1*G93A) комплекса двигательных и патоморфологических изменений, характерных для болезни двигательного нейрона. Уточнение тонкой динамики нейродегенеративного процесса у модельных животных имеет значение для мониторинга течения болезни при проведении доклинических испытаний новых лекарственных препаратов и методов генной терапии.

Ключевые слова: болезнь двигательного нейрона, ген SOD1, трансгенная модель, двигательные нарушения, иммуногистохимия, выживаемость

Для цитирования: Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Артёмова Э.А. и др. Генетическая модель болезни двигательного нейрона у мышей линии B6SJL-Tg: новые данные о динамике двигательных нарушений и иммуногистохимических проявлений нейродегенеративного процесса. *Нервно-мышечные болезни* 2020;10(3):63–73.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-63-73



Genetic model of motor neuron disease in B6SJL-Tg mice: new data on the dynamics of motor symptoms and immunohistochemical manifestations of the neurodegenerative process

A. V. Stavrovskaya¹, D. N. Voronkov¹, E. A. Artyomova², B. V. Belugin², M. M. Shmarov², N. G. Yamshchikova¹, A. S. Gushchina¹,
A. S. Olshansky¹, B. S. Naroditskiy², S. N. Illarioshkin¹

¹Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoye sh., Moscow 125367, Russia;

²N. F. Gamaleya National Research Center for epidemiology and microbiology, the Ministry of Health of Russia;
18 Gamaleya St., Moscow 123098, Russia

Introduction. Over the past several decades, the study of mutations associated with motor neuron disease has led to the development of a number of transgenic animal models of motor neuron disease. One of the causes of the familial form of this disorder is mutations

in the gene encoding Cu/Zn superoxide dismutase 1. The B6SJL-Tg (SOD1*G93A) mouse strain expresses a mutant form of human superoxide dismutase 1.

Aim of study. To assess motor functions, dynamics of survival, and morphological changes in the spinal cord of transgenic B6SJL-Tg (SOD1*G93A) mice.

Material and methods. In total, 31 animals have been studied. Starting from the age of 22 weeks, once every two weeks, the “open field” and “beam walking” motor tests were performed. The morphological changes in the spinal cord were evaluated at intermediate (26–35 weeks) and late stages (40–45 weeks). Neuronal proteins NeuN and PGP9.5, gliofibrillar protein, cyclonucleotide phosphatase (a marker of oligodendroglia) and a marker protein of microglia IBA1 were detected by immunohistochemistry; antibodies MTC02 to the outer membrane protein were used to detect mitochondria.

Results. Motor problems appeared at the age of 24–26 weeks and steadily progressed; one could see consistent paresis of the hindlimbs, then the forelimbs, which was accompanied by general hypotrophy of the animals. There was a greater variability in the timing of symptom onset and life expectancy in males compared to females. The neurodegenerative process with damage to motor neurons was accompanied by the activation of micro- and astroglia. A sharp decrease in immunoreactivity to the mitochondrial marker MTC02 was found.

Conclusion. The obtained results demonstrate new details of the development of a complex of motor and pathomorphological changes characteristic of motor neuron disease in B6SJL-Tg (SOD1*G93A) mice. Clarification of the fine dynamics of the neurodegenerative process in these animals is of great importance for monitoring the course of the disease during preclinical trials of new drugs and methods of gene therapy.

Key words: motor neuron disease, SOD1 gene, transgenic model, motor manifestations, immunohistochemistry, survival

For citation: Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Artyomova E.A. et al. Genetic model of motor neuron disease in B6SJL-Tg mice: new data on the dynamics of motor symptoms and immunohistochemical manifestations of the neurodegenerative process. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(2):63–73. (In Russ.)

Введение

Болезнь двигательного нейрона (БДН) — объединяющий термин для группы тяжелых прогрессирующих нейродегенеративных болезней, сопровождающихся поражением клеток передних рогов спинного мозга и двигательных ядер черепных нервов ствола мозга, нередко в сочетании с вовлечением верхнего мотонейрона и других систем (например, комбинация БДН с лобно-височной деменцией). Самой распространенной и изученной формой БДН является боковой амиотрофический склероз (БАС). В этой группе выделяют также первичный боковой склероз, разные синдромы изолированного вовлечения нижнего мотонейрона различной локализации (синдром свисающих рук и др.), генетически обусловленные варианты спинальных мышечных атрофий [1]. В патогенез БАС и других форм БДН вовлечены многие клеточные процессы: нарушения метаболизма РНК, агрегация белков, дисфункция митохондрий, нарушение везикулярного движения и аксонального транспорта, окислительный стресс, эксайтотоксичность, нейротрофический дефицит и активация микроглии [2, 3].

До 95 % случаев БДН носят спорадический характер, семейные случаи составляют 5–10 % [4–6]. Одной из известных генетических причин заболевания являются мутации в гене, кодирующем фермент Cu/Zn-супероксиддисмутазу 1 (SOD1), которые найдены примерно в 20 % семей с БДН, однако роль этого гена в патогенезе спорадических случаев заболевания точно не определена [7]. Помимо генетических факторов, при БАС и других вариантах БДН имеет значение и комбинация определенных неблагоприятных средовых воздействий. К факторам риска относят мужской

пол и возраст старше 50 лет, контакт с пестицидами, тяжелыми и редкоземельными металлами, растворителями и пластмассами, а также тяжелую физическую нагрузку, травмы и др. [8, 9]. Среднее время от появления первых симптомов до постановки клинического диагноза составляет от 9 до 13 мес [10].

Сложность диагностики, особенно на ранней стадии болезни, отсутствие эффективных методов лечения и наметившаяся к настоящему времени тенденция к росту заболеваемости и омоложению возраста пациентов с БДН формируют серьезную медико-социальную проблему [11].

Все вышеперечисленное требует от исследователей продолжения разностороннего изучения этиологии и патогенеза, направленного на поиск новых путей терапии БДН. При этом большое значение приобретает создание и грамотное применение адекватных анимальных экспериментальных моделей, что позволяет разрабатывать и тестировать новые методы диагностики и патогенетической терапии данного заболевания.

Сегодня имеется большой выбор трансгенных моделей БДН [12]. Чаще других в исследованиях используются модели с мутацией в гене *SOD1*, а также и FUS-ассоциированные модели [13, 14].

Для разработки и подбора эффективной терапии БДН необходимо расширение представлений о развитии неврологической симптоматики и морфологических коррелятах клинических проявлений БАС у животных с мутацией *mSOD1*.

Цель исследования — провести комплексное изучение патологических изменений, развивающихся во времени у трансгенных мышей линии B6SJL-Tg (SOD1*G93A).

Задача — оценить двигательные функции и морфологические изменения в спинном мозге трансгенных мышей линии B6SJL-Tg (SOD1*G93A) на разных сроках развития патологии, а также динамику выживаемости мышей с данной моделью БДН.

Материалы и методы

В исследование взяты мыши линии B6SJL-Tg (SOD1*G93A), полученные из ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России в возрасте 5–7 нед ($n = 31$, из них 13 самок, 19 самцов). Генотипирование мышей проводили с помощью полимеразной цепной реакции по методике Jackson Laboratories, с праймерами для детекции трансгена (5'-CATCAGCCCTAATCC ATC TGA-3', 5'-CGCGACTAACAATCAAAGTGA-3') и внутреннего положительного контроля (5'-CTAGGCCAC AGAATTGAAAGATCT-3', 5'-GTAGGTGGAAATCT AGCATCATCC-3'). Животные содержались в виварии института при свободном доступе к пище, воде и 12-часовом чередовании суточной освещенности. Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами Guide for the Care and Use Of Laboratory Animals и соблюдением биоэтических норм [15].

Двигательные тесты

Тестирование поведения начали по достижении экспериментальными мышами возраста 22 нед и проводили с периодичностью 1 раз в 2 нед, взвешивали мышей 1 раз в неделю, число погибших животных отслеживали ежедневно.

Для оценки степени полученных двигательных и неврологических нарушений проводили тесты «открытое поле» и «сужающаяся дорожка».

Установка «открытое поле» представляла собой квадратный короб размером 40 × 40 см и высотой 20 см. Мышь помещали в центр и в течение 3 мин регистрировали двигательную активность с помощью системы видеонаблюдения за животными Any-maze (Stoelting, США).

Установка для изучения двигательных и неврологических нарушений «сужающаяся дорожка» («Открытая наука», Россия) представляла собой 2 планки, наложенные друг на друга, длиной 100 см. Ширина верхней планки — от 2 до 0,5 см, высота — 1 см, ширина нижней планки — от 4 до 2,5 см. На узком конце дорожки располагался короб (укрытие) со съемной крышкой и отверстием в передней панели, через которое животное могло проникнуть внутрь. Вся конструкция приподнята над полом на высоту 70 см. Экспериментальное животное должно пройти по верхней планке от начала дорожки до укрытия. Подсчитывалось число соскальзываний передними и задними конечностями при проходе по всей длине верхней планки и их процент от общего количества шагов.

Морфологическое исследование

Для морфологического исследования были взяты образцы спинного мозга мышей из каждой экспериментальной группы. На поздней и терминальной стадии патологического процесса в период 40–45 нед было взято для количественной оценки изменений 5 животных из группы G93A. Кроме этого, было взято 3 животных на промежуточных стадиях в период 26–35 нед. В контрольную группу было взято 4 животных линии BALB/C того же возраста. Мышей декапитировали, извлекали позвоночник и под бинокулярным микроскопом выделяли спинной мозг. Выделенные люмбальные и торакальные отделы спинного мозга фиксировали в 4 % формалине. После фиксации образцы пропитывали 30 % сахарозой, помещали в среду О.С.Т., затем на криостате Sakura TissueTek готовили срезы толщиной 12 мкм. Отбирали серийные срезы на уровне L3–L5. Для иммуногистохимического исследования использовали антитела к нейрональным белкам NeuN (ядерный нейрональный антиген) и PGP9.5 (карбоксил-концевая убиквитин гидролаза 1); к глиальным белкам GFAP (астроцитарный глиофибрилярный белок), CNP (циклонуклеотидфосфатаза — маркер олигодендроглии) и IBA1 (аллотрансплантатный воспалительный фактор-1, маркер микроглии). Для тепловой демаскировки антигенов срезы нагревали в пароварке в течение 15 мин, в Трис-ЭДТА буфере (Antigen retrieval solution, pH = 9,0, Nordic Biosite). Затем срезы инкубировали с первичными антителами. Связывание антител выявляли иммунофлуоресцентным методом, для чего применяли соответствующие вторичные антитела козы и осла, меченные флуорохромами CF488 и CF555 (Sigma). Для выявления митохондрий использовали мышинные моноклональные антитела к белку наружной мембраны MTC02 (Thermo Fisher) и полимерную пероксидазную систему детекции UltraVision (Thermo Fisher), хромоген — 3,3-диаминобензидин. Реакцию проводили в соответствии с рекомендациями производителя антител. Помимо этого, на свежемороженых срезах образцов *m. tibialis anterior* от 2 животных G93A и 2 животных BALB/C классическим гистохимическим методом по образованию формазана выявляли активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [16].

Препараты исследовали и документировали под микроскопом Nikon Eclipse Ni-U. Для подсчета числа клеток и оценки интенсивности иммунофлуоресценции в вентральных рогах спинного мозга использовали программу NIS Elements. Оценку проводили не менее чем на 12 срезах с уровня L3–L5 на правой стороне спинного мозга от каждого животного, полученные данные усредняли.

Статистическая обработка данных

Результаты обрабатывали в программе Statistica 12.0, используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующими внутригрупповыми

апостериорными сравнениями по критерию Фишера для неравных групп, а также критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде среднего и стандартной ошибки ($M \pm SEM$) с указанием достоверности различий между сравниваемыми группами по изучаемым показателям. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Наблюдение за экспериментальными мышами длилось около 50 нед. За этот период возраста 25 нед достигли все мыши в группе, но затем число живых животных неуклонно уменьшается и лишь 1 особь пережила срок 49 нед (рис. 1а).

На сроках 26–28 нед жизни появлялись парезы задних лап, сначала правой, затем левой, а к 33–34 нед – парезы передних лап в той же последовательности. Также у экспериментальных животных отмечалось снижение массы тела (рис. 1б). Для более наглядного отражения развивающихся у мышей нарушений на большинстве графиков представлены данные, полученные на 24, 28 и 32-й неделях жизни.

При тестировании мышей с моделью БАС в «открытом поле» выявлены снижение двигательной ак-

тивности в виде уменьшения пройденной дистанции, снижения скорости передвижения и значительное увеличение времени замирания (рис. 2).

В тесте «сужающаяся дорожка» статистически значимо различалось число соскальзываний задних конечностей по сравнению с передними во всех сессиях (рис. 3а). К 32-й неделе число соскальзываний задних конечностей увеличилось настолько, что появились значимые различия этого показателя относительно предыдущих тестирований, что расценено как прогрессирование болезни. Еще отчетливее это видно из рис. 3б, где представлено количество соскальзываний обеими левыми конечностями и обеими правыми конечностями изучаемых мышей.

Динамика двигательных нарушений и изменения общего состояния животных позволяют выделить несколько стадий развития патологического процесса. Так, I стадия (24–25 нед) характеризуется появлением шаткой, неуверенной походки при выполнении теста «сужающаяся дорожка» и увеличением времени замирания на дорожке, при этом у мышей сохраняется высокий уровень двигательной активности в «открытом поле», не изменяется масса тела по сравнению с предыдущими тестированиями, при внешнем осмотре нет

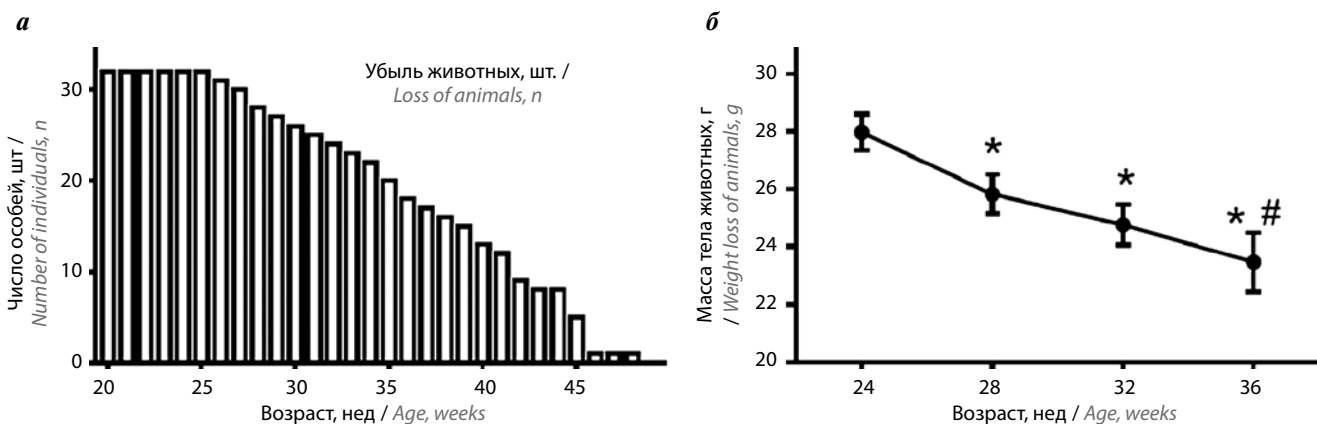


Рис. 1. Результаты исследования: а – динамика выживаемости, по оси ординат – число особей, по оси абсцисс – возраст; б – убыль веса животных, по оси ординат – масса тела, по оси абсцисс – возраст

Fig. 1. Research results: а – survival dynamics, ordinate – number of individuals, abscissa – age; б – weight loss of animals, ordinate – weight, abscissa – age

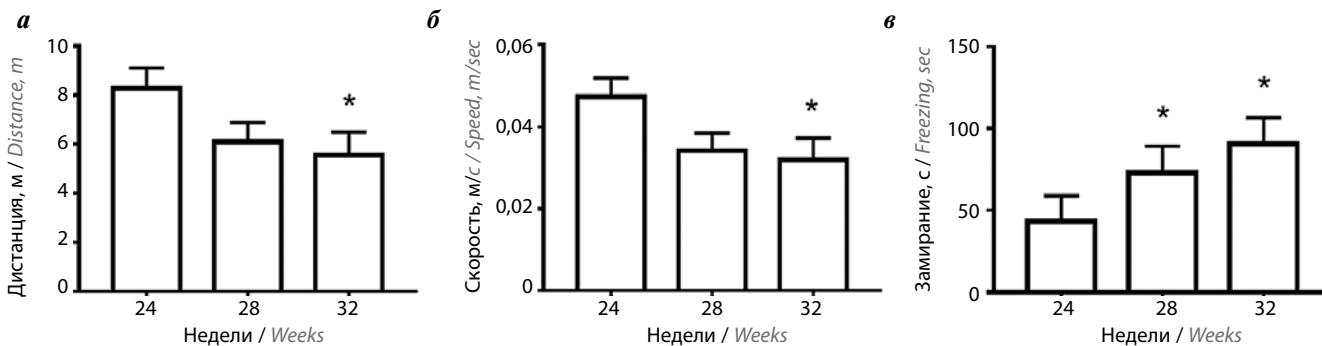


Рис. 2. Двигательная активность в «открытом поле»: а – пройденное расстояние; б – скорость; в – длительность замирания.

*Значимые отличия от 24 нед

Fig. 2. Locomotor activity in the “open field”: а – distance traveled; б – speed; в – freezing duration. *Significant differences from 24 weeks

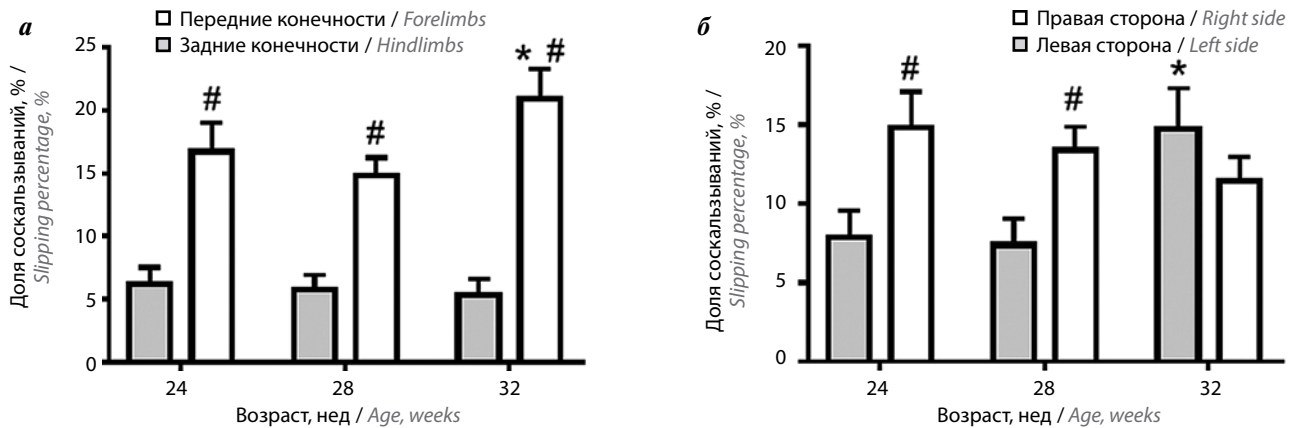


Рис. 3. Показатели в тесте «сужающаяся дорожка»: а – доля соскальзываний передних и задних конечностей относительно общего числа шагов по планке; б – доля соскальзываний правых и левых конечностей при прохождении планки.

*Значимые отличия с 24 нед; # – значимые отличия от доли соскальзываний слева

Fig. 3. Results of the “walking beam” test: а – the slippage proportion of the forelimbs and hindlimbs relative to the total number of steps on the bar; б – the slippage proportion of the right and left limbs when passing along the bar.

*Significant differences from 24 weeks; # – significant differences from the proportion of slippage on the left side

признаков болезни (вынужденной позы, взъерошенного шерстного покрова, порфириновых выделений). На II стадии (26–28 нед) развиваются парезы задних конечностей (рис. 4), в большинстве случаев сначала правой, изменение осанки животного («горбатость» или «сокращение длины туловища» как следствие ригидности мышц), снижение массы тела, поредение шерстного покрова. Однако животные могли выполнить оба двигательных теста, хотя и с меньшей скоростью передвижения и большим временем замирания, чем в предыдущих сессиях. На III стадии (33–36 нед) к перечисленным нарушениям присоединяются поочередно развивающиеся парезы передних конечностей, продолжается снижение массы тела, нарастает облысение, наблюдаются трофические изменения кожи. На этой стадии проведение двигательных тестов не имело смысла, хотя способность к минимальным передвижениям у экспериментальных животных еще сохранялась. Надо отметить, что у животных, погибших на 26–28-й неделе, не отмечено видимых неврологических нарушений, при том что некоторые животные с парезом трех конечностей оставались живы около 40 нед.

Динамика убыли животных в зависимости от пола представлена на рис. 5.

Иммунорфологическое исследование выявило дегенерацию нейронов у животных в поздней и терминальной стадиях развития процесса. Обнаружили статистически значимые изменения числа нейронов в вентральных рогах спинного мозга на уровне L3–L5. Плотность PGP9.5-позитивных нейронов у мышей G93A была ниже на 38 % относительно группы сравнения ($p = 0,0397$), что согласуется с результатами подсчета NeuN-позитивных клеток. Число NeuN-позитивных нейронов у мышей G93A в вентральных рогах спинного мозга также было ниже на 42 % по сравнению



Рис. 4. Характерный внешний вид животных на поздней стадии

Fig. 4. The characteristic appearance of animals at a late stage

с группой контроля ($p = 0,016$). Определяемый уровень экспрессии PGP9.5 обнаруживался не во всех нейронах, но выявляемые нейроны относились к разным типам, включая крупные альфа-мотонейроны, что совпадает с данными литературы [17]. В сохранных клетках изменения интенсивности окрашивания на PGP9.5 по сравнению с контрольной группой не выявлено, но средний размер сохранных PGP9.5-позитивных нейронов у мышей G93A был меньше ($p < 0,031$), что можно связать с преимущественным повреждением крупных мотонейронов.

Наблюдавшаяся в группе G93A асимметрия двигательных нарушений проявлялась и при морфологическом исследовании: на стороне повреждения визуально

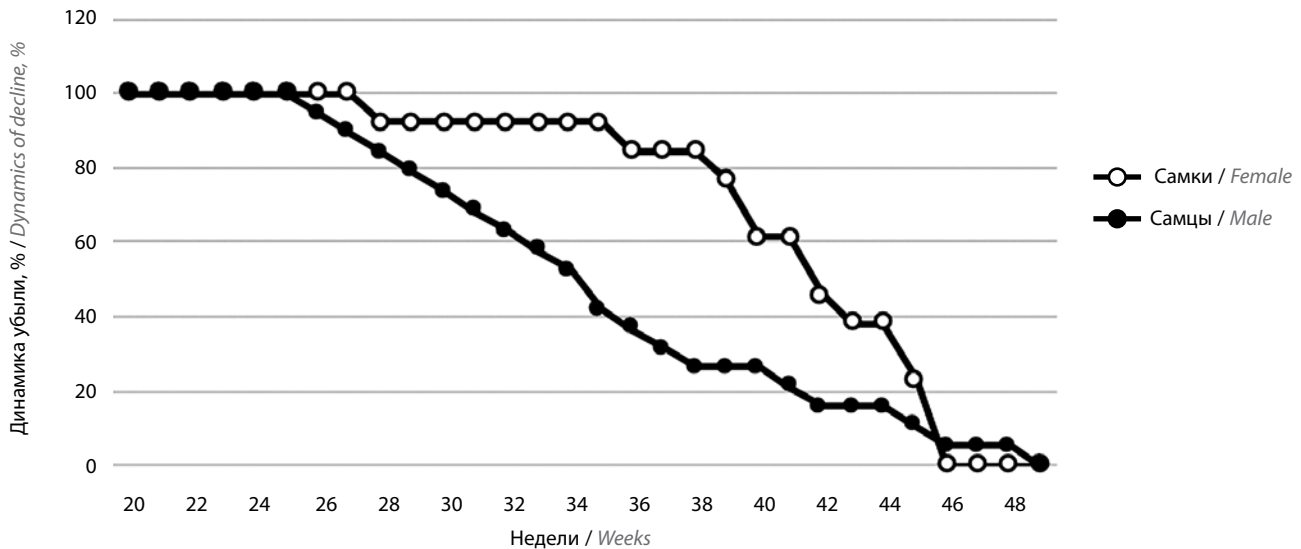


Рис. 5. Различия в динамике убыли самцов и самок мышей G93A за время наблюдения

Fig. 5. Differences in male and female G93A mice survival time

отмечали не только большее выпадение мотонейронов, но и более интенсивную глиальную реакцию в вентральных рогах спинного мозга (рис. 6). Локализация митохондриального маркера МТС02 демонстрировала отчетливую связь с выраженностью двигательных нарушений (см. рис. 5). Так, в контрольной группе серое вещество спинного мозга характеризовалось диффузным окрашиванием, более плотным в нейропиле и телах нейронов. У мышей G93A, имевших разную степень развития двигательных нарушений, интенсивность окрашивания на МТС02 снижалась, причем неравномерно и более выражено в люмбальных отделах спинного мозга, а в терминальной стадии белок выявлялся преимущественно в микроглии. С помощью антител к IBA1 у мышей G93A обнаружили резкие изменения морфологии микроглии, связанные с ее активацией, — гипертрофию, утолщение и уменьшение числа отростков и повышение плотности клеток на 90 % относительно контроля ($p = 0,016$). Протоплазматические GFAP-позитивные астроциты серого вещества также были гипертрофированы, а интенсивность окрашивания на GFAP была выше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,016$). Вместе с тем не выявлено значимых изменений интенсивности окрашивания на белок олигодендроглии CNP у мышей G93A ($p = 0,077$).

В дополнение к изменениям в спинном мозге у мышей G93A обнаружили и характерные изменения в мышцах. Гистохимическое исследование показало усиление окрашивания на СДГ в биоптатах *m. tibialis anterior* (рис. 7), что отражает увеличение гликолитической активности. Изменение типа обмена мышечных волокон и переход скелетных мышц на окислительный метаболизм связывают в большей степени с митохондриальными нарушениями, но не с нарушениями иннервации [18].

Обсуждение

За последние несколько десятилетий изучение генетических мутаций, связанных с БДН, привело к разработке ряда трансгенных моделей заболевания на животных. Внедрение трансгенных моделей в экспериментальную практику способствовало значительному прогрессу в изучении БДН. Получение дополнительных данных о моделях, более детальное изучение развивающихся у животных гистологических, неврологических и поведенческих патологий позволит правильно выбрать и адекватно использовать для задач конкретного эксперимента ту или иную модель, наиболее соответствующую поставленной цели исследования.

У изучаемой нами в данной работе линии мышей B6SJL-Tg (SOD1*G93A) наблюдалось развитие нейродегенеративного процесса с избирательным поражением двигательных нейронов. Начальные стадии болезни протекали бессимптомно, двигательные нарушения появлялись в возрасте 24–26 нед, что согласуется с результатами, полученными в других работах, затем отмечался неуклонный прогресс изменений, наблюдалось последовательное развитие пареза задних, затем передних конечностей, что сопровождалось общей гипотрофией [14]. Также была отмечена большая вариабельность в сроках появления первых симптомов и продолжительности жизни мышей-самцов, чем у самок. Самки мышей дольше самцов сохраняли видимое здоровье, первые симптомы заболевания появились сразу у большей части группы и гибель животных носила обвальнй характер.

Перечисленные особенности: отсутствие явно выраженной доклинической стадии при протекающем нейродегенеративном процессе в мотонейронах, быстрое нарастание двигательных нарушений и мышечных

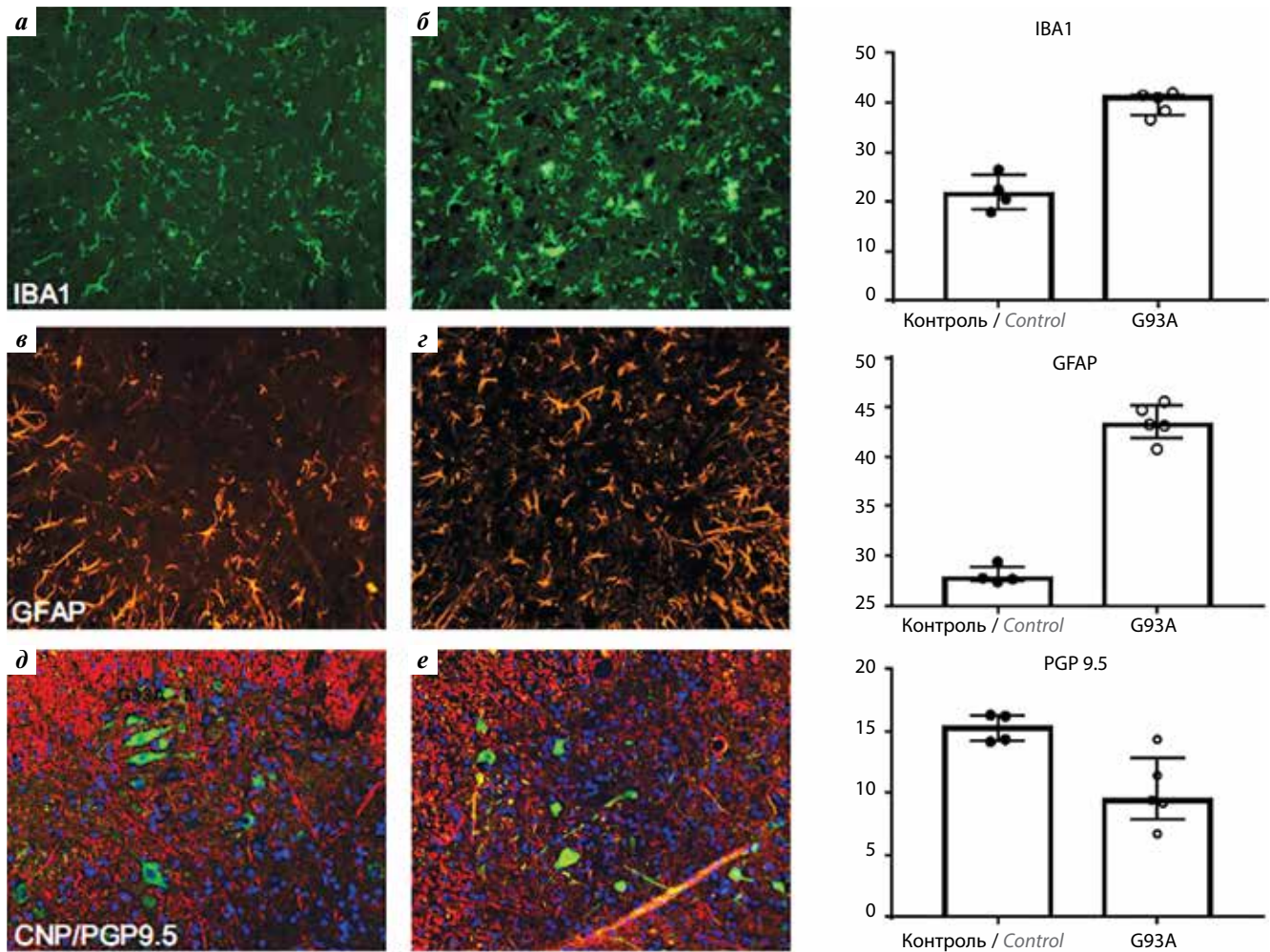


Рис. 6. Изменения в вентральных рогах спинного мозга у мышей линии G93A в поздней стадии патологического процесса: а, б – активация микроглии (иммуноокрашивание на IBA1), график – изменение плотности IBA1-позитивных клеток; в, г – астроглиоз (окрашивание на GFAP), график – изменение интенсивности окрашивания на GFAP (в условных единицах яркости); д, е – повреждение мотонейронов (окрашивание на PGP9.5, зеленым) и отсутствие изменений окрашивания на циклонуклеотидфосфатазу (красным)

Fig. 6. Changes in the ventral horn of the spinal cord in G93A mice in the late stage of the pathological process: а, б – activation of microglia (immunostaining for IBA1), graph – change in the density of IBA1-positive cells; в, г – astrogliosis (staining for GFAP), graph – change in the intensity of staining for GFAP (in arbitrary units of brightness); д, е – damage to motor neurons (staining for PGP9.5, green) and no changes in staining for cyclonucleotide phosphatase (red)

атрофий, – свидетельствуют о схожести наблюдаемого течения болезни у модельных мышей с течением БДН (и его наиболее распространенной формы – БАС) у человека.

Линия SOD1-G93A экспрессирует мутантную форму человеческой СДГ 1 (SOD1) с заменой глицина на аланин в позиции 93 [19]. Среднее время развития паралича у линии TgN [SOD1-G93A] 1Gur с отсроченным развитием болезни составляет 189–252 дня [20]. Примерно у 20 % пациентов с семейной формой БДН обнаруживаются мутации SOD1. Разнообразные мутации в гене SOD1 приводят к фенотипически идентичным проявлениям заболевания, и причиной гибели нейронов служит не потеря функции фермента СДГ, а нарушение фолдинга фермента и токсичность его мутантных форм. Патогенетическое значение агрегации SOD1 и образования внутринейрональных SOD1-позитивных включений остается противоречивым. Показано, что мутантные формы SOD1 повреждают нейроны, однако процесс агрегации патологического белка и перевод его в нерастворимую форму, по мнению некоторых авторов, играет нейропротекторную роль [21, 22].

Обнаруживаемая дегенерация в вентральных рогах спинного мозга у линии SOD1-G93A коррелирует с развитием двигательных симптомов [20]. В нашей работе средний размер сохранившихся нейронов вентральных рогов спинного мозга у мышей G93A был ниже по сравнению с контролем, что свидетельствует о поражении мотонейронов. По данным литературы, снижение числа нейронов и их размеров в большей степени связано с повреждением крупных альфа-мотонейронов, тогда как гамма-мотонейроны остаются сохранными [23]. Молекулярные основы преимущественного повреждения

ттивных включений остается противоречивым. Показано, что мутантные формы SOD1 повреждают нейроны, однако процесс агрегации патологического белка и перевод его в нерастворимую форму, по мнению некоторых авторов, играет нейропротекторную роль [21, 22].

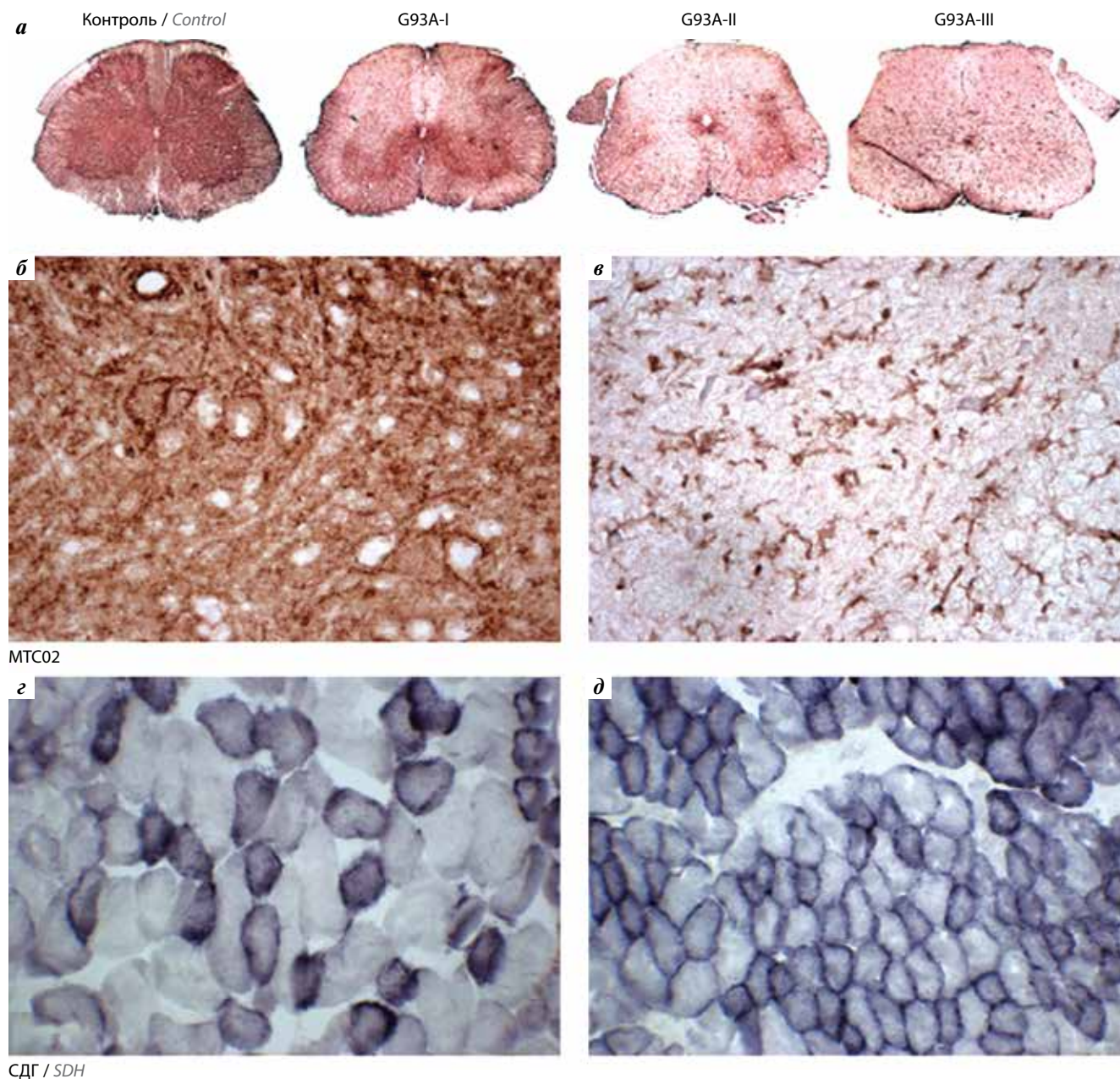


Рис. 7. Митохондриальные изменения в спинном мозге на уровне L3–L4 и в *m. tibialis anterior* мышей G93A: а–в – изменение локализации и снижение иммуноокрашивания на MTC02 в спинном мозге мышей G93A. G93A-I, II, III – срезы получены от животных с разной выраженностью двигательных нарушений (от более легкой – к более тяжелой); г, д – гистохимическая активность СДГ, демонстрирующая переход скелетных мышц на окислительный метаболизм у мышей G93A. СДГ – сукцинатдегидрогеназа

Fig. 7. Mitochondrial changes in the spinal cord at the L3–L4 level and in *m. tibialis anterior* of G93A mice: а–в – changes in localization and reduced immunostaining for MTC02 in the spinal cord of G93A mice. G93A-I, II, III – sections were obtained from animals with different severity of movement abnormalities (from lighter to more severe); г, д – histochemical activity of succinate dehydrogenase demonstrating the transition of skeletal muscles to oxidative metabolism in G93A mice. SDH – dehydrogenase succinate

мотонейронов определенных типов при БАС неясны, и, вероятно, важную роль в этом процессе играет характер синаптических связей отдельных типов нейронов – их возбуждающих влияний и выделения нейронами нейротрофических факторов [23, 24]. Интересно, что наше исследование не выявило изменений иммуноокрашивания на PGP9.5 в сохранных нейронах по сравнению с контролем, что может быть связано

со стабильной работой убиквитин-протеасомной системы в них. Предполагают, что изменения активности PGP9.5 – убиквитин С-концевой гидролазы могут быть ассоциированы с агрегацией патологических белков, например при синуклеинопатиях [25]. В цереброспинальной жидкости пациентов с БАС обнаруживается повышенное содержание пептидных фрагментов этого белка, однако его роль при БДН не изучена [26].

Митохондриальная дисфункция при БДН включает нарушение окислительного фосфорилирования, аккумуляции кальция, избыточную продукцию активных форм кислорода и нарушение митохондриальной динамики [27]. На ультраструктурном уровне отмечаются вакуолизация, набухание и фрагментация митохондрий, дезорганизация крист уже на начальных стадиях процесса [28, 29]. Мутантные формы SOD1 непосредственно повреждают митохондрии, формируя нерастворимые агрегаты на поверхности внешней мембраны. Показано взаимодействие мутантной SOD1, например с проапоптотическими белками семейства Bcl-2 [30]. Резкое снижение иммунореактивности к митохондриальному маркеру MTC02, выявленное в нашей работе, демонстрирует выраженные митохондриальные нарушения не только в нейронах, но и в глиальных клетках [31]. Вместе с тем полученным результатам сложно дать функциональную интерпретацию в связи с отсутствием данных о функциях 60 кДа негликозилированного митохондриального белка, выявляемого антителами MTC02, что указывает на необходимость дальнейшего исследования. Ранее сообщалось о снижении митохондриального импорта и содержания в митохондриях ряда белков в спинном мозге мышей с мутациями в SOD1 [32].

Хотя БДН характеризуется преимущественно дегенерацией моторных нейронов, данное заболевание является многофакторным, затрагивающим многие типы клеток. Патологические изменения астроцитов и микроглии ведут к нарушению взаимодействий с нейронами, а провоспалительные факторы, выделяемые

активированной глией, усиливают нейродегенерацию. Дисфункцию микро- и астроглии рассматривают как отдельное звено патогенеза заболевания [33]. Так, делеция мутантной SOD1 в астроцитах и микроглии [34, 35] замедляет развитие заболевания, а мутантные по SOD1 глиальные клетки, наоборот, приводят к повреждению двигательных нейронов *in vitro* и *in vivo* [36, 37]. Известно, что олигодендроглия также подвергается дегенерации и накоплению патологических включений у мышей SOD1 G93A [38]. При этом число олигодендроцитов остается неизменным в результате усиленного деления и дифференцировки их предшественников [38, 39]. Эти данные согласуются с отсутствием снижения окрашивания на циклонуклеотидфосфатазу в олигодендроцитах. Вместе с тем очевидно, что характерное для мышей SOD1-G93A снижение содержания миелина, обнаруживаемое уже на досимптомных стадиях, не связано с уменьшением числа олигодендроцитов, но отражает их функциональную недостаточность [40].

Таким образом, полученные результаты демонстрируют развитие у мышей G93A комплекса двигательных и патоморфологических изменений, характерных для БДН. Наиболее чувствительным двигательным тестом в нашем исследовании оказался тест «сужающаяся дорожка». В целях тестирования перспективных лекарственных средств с нейропротективным потенциалом и новых методов разрабатываемой сегодня генной терапии патоморфологическая оценка изменений у мышей G93A должна включать, помимо исследования состояния нейронов спинного мозга, всестороннюю оценку активации микроглии и астроглии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1999;4:60–4. [Zavalishin I.A., Zakharova M.N. Amyotrophic lateral sclerosis. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov 1999;4:60–4. (In Russ.)].
2. Brenner D., Weishaupt J.H. Update on amyotrophic lateral sclerosis genetics. Curr Opin Neurol 2019;32(5):735–9. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000737. PMID: 31335339.
3. Burk K., Pasterkamp R.J. Disrupted neuronal trafficking in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol 2019;137(6): 859–77. DOI: 10.1007/s00401-019-01964-7. PMID: 30721407.
4. Andersen P.M. Genetics of sporadic ALS. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders 2001;2(1):37–41. DOI: 10.1080/14660820152415726. PMID: 11465923.
5. Иллариошкин С.Н. Генетика бокового амиотрофического склероза. В кн.: Боковой амиотрофический склероз. Руководство для врачей Под. ред. И.А. Завалишина. М.: Евразия плюс, 2007. С. 229–255. [Illarioshkin S.N. Genetics of lateral amyotrophic sclerosis. In book: Lateral amyotrophic sclerosis. Guide for doctors. Ed. by I.A. Zavalishin. M.: Eurasia plus, 2007. P. 229–55. (In Russ.)].
6. Andersen P.M., Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? Nat Rev Neurol 2011;7:603–15. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.150. PMID: 21989245.
7. Rosen D.R., Siddique T., Patterson D. et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature 1993;362(6415):59–62. DOI: 10.1038/362059a0. PMID: 8446170.
8. Скворцова В.И., Смирнов А.П., Алехин А.В., Ковражкина Е.А. Факторы риска бокового амиотрофического склероза: исследование «случай-контроль». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2009;109(2): 69–72. PMID: 19385123. [Skvortsova V.I., Smirnov A.P., Alekhin A.V., Kovrazhkina E.A. Risk factors of lateral amyotrophic sclerosis: a case-control study. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov 2009;109(2):69–72 (In Russ.)].
9. Brown R.C., Lockwood A.H., Sonawane B.R. Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors environ health perspect 2005;113:1250–6. DOI: 10.1289/ehp.7567. PMID: 16140637.
10. Cellura E., Spataro R., Taiello A.C., La Bella V. Factors affecting the diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2012;114(6):550–4. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.11.026. PMID: 22169158.
11. Васильев А.В. Клинико-биохимические особенности бокового амиотрофического склероза у лиц молодого

- возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2008. 30 с. [Vasiliev A.V. Clinical and biochemical features of amyotrophic lateral sclerosis in young people. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2008. 30 p. (In Russ.)].
12. Мухамедьяров М.А., Петров А.М., Григорьев П.Н. и др. Боковой амиотрофический склероз: современные представления о патогенезе и экспериментальные модели. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова 2018;68(5):551–66. [Mukhamediarov M.A., Petrov A.M., Grigoryev P.N. et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Modern Views on the Pathogenesis and Experimental Models. Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti im. I.P. Pavlova = Journal of higher nervous activity named after I.P. Pavlova 2018;68(5):511–66. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S0044467718050106.
 13. Kong J., Xu Z. Massive mitochondrial degeneration in motor neurons triggers the onset of amyotrophic lateral sclerosis in mice expressing a mutant SOD1. *J Neurosci* 1998;18(9):3241–50. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-09-03241.1998. PMID: 547233.
 14. Дейкин А.В. Ковражкина Е.А. Овчинников Р.К. и др. Модель бокового амиотрофического склероза на основе линии трансгенных мышей, экспрессирующих мутантную форму FUS белка человека. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(8):62–9. PMID: 25345633. [Deikin A.V., Kovrazhkina E.A., Ovchinnikov R.K. et al. A mice model of amyotrophic lateral sclerosis expressing mutant human FUS protein. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of neurology and psychiatry named after S.S. Korsakov 2014;114(8):62–9. (In Russ.)].
 15. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. Москва: Профиль, 2010. 358 с. [Karkishchenko N.N. Guide for laboratory animals and alternative models in biomedical research. Moscow: Profil', 2010. 358 p. (In Russ.)].
 16. Lillie R.D., Fullmer H.M. Histopathologic technic and practical histochemistry. New York: McGraw-Hill, 1976. 942 p.
 17. Genç B., Lagrimas A.K.B., Kuru P. et al. Visualization of sensory neurons and their projections in an upper motor neuron reporter line. *PLoS One* 2015;10(7):e0132815. DOI: 10.1371/journal.pone.0132815. PMID: 26222784.
 18. Scaricamazza S., Salvatori I., Giacobazzo G. et al. Skeletal-muscle metabolic reprogramming in ALS-SOD1G93A mice predates disease onset and is a promising therapeutic Target. *iScience* 2020;23(5):101087. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101087. PMID: 32371370.
 19. Gurney M., Pu H., Chiu A. et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation. *Science* 1994;264(5166):1772–5. DOI: 10.1126/science.8209258. PMID: 8209258.
 20. Feeney S.J., McKelvie P.A., Austin L. et al. Presymptomatic motor neuron loss and reactive astrocytosis in the SOD1 mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerv* 2001;24(11):1510–9. DOI: 10.1002/mus.1176. PMID: 29234096.
 21. Ayers J.I., McMahon B., Gill S. et al. Relationship between mutant Cu/Zn superoxide dismutase 1 maturation and inclusion formation in cell models. *J Neurochem* 2017;140(1):140–50. DOI: 10.1111/jnc.13864. PMID: 27727458.
 22. Gill C., Phelan J.P., Hatzipetros T. et al. SOD1-positive aggregate accumulation in the CNS predicts slower disease progression and increased longevity in a mutant SOD1 mouse model of ALS. *Sci Rep* 2019;9(1):6724. DOI: 10.1038/s41598-019-43164-z. PMID: 26222784.
 23. Lalancette-Hebert M., Sharma A., Lyashchenko A.K., Shneider N.A. Gamma motor neurons survive and exacerbate alpha motor neuron degeneration in ALS. *Proc Natl Acad Sci* 2016;113(51):E8316–25. DOI: 10.1073/pnas.1605210113. PMID: 27930290.
 24. Falgairolle M., O'Donovan M.J. Motoneuronal spinal circuits in degenerative motoneuron disease. *Front Mol Neurosci* 2020;13. DOI: 10.3389/fnmol.2020.00074. PMID: 32523513.
 25. Liu Y., Fallon L., Lashuel H.A. et al. The UCH-L1 gene encodes two opposing enzymatic activities that affect α -synuclein degradation and Parkinson's disease susceptibility. *Cell* 2002;111(2):209–18. DOI: 10.1016/S0092-8674(02)01012-7. PMID: 12408865.
 26. Zhu S., Wuolikainen A., Wu J. et al. Targeted multiple reaction monitoring analysis of CSF identifies UCHL1 and GPNMB as candidate biomarkers for ALS. *J Mol Neurosci* 2019;69(4):643–57. DOI: 10.1007/s12031-019-01411-y. PMID: 31721001.
 27. Smith E.F., Shaw P.J., De Vos K.J. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 2019;710:132933. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.06.052. PMID: 28669745.
 28. De Vos K.J., Chapman A.L., Tennant M.E. et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants perturb fast axonal transport to reduce axonal mitochondria content. *Hum Mol Genet* 2007;16(22):2720–8. DOI: 10.1093/hmg/ddm226. PMID: 17725983.
 29. Magrané J., Cortez C., Gan W.-B., Manfredi G. Abnormal mitochondrial transport and morphology are common pathological denominators in SOD1 and TDP43 ALS mouse models. *Hum Mol Genet* 2014;23(6):1413–24. DOI: 10.1093/hmg/ddt528. PMID: 24154542.
 30. Tan W., Pasinelli P., Trotti D. Role of mitochondria in mutant SOD1 linked amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta – Mol Basis Dis* 2014;1842(8):1295–301. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.02.009. PMID: 28669745.
 31. Cowan D.B., Yao R., Thedsanamoorthy J.K. et al. Transit and integration of extracellular mitochondria in human heart cells. *Sci Rep* 2017;7(1):17450. DOI: 10.1038/s41598-017-17813-0. PMID: 29234096.
 32. Li Q., Vande Velde C., Israelson A. et al. ALS-linked mutant superoxide dismutase 1 (SOD1) alters mitochondrial protein composition and decreases protein import. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107(49):21146–51. DOI: 10.1073/pnas.1014862107. PMID: 21078990.
 33. Serio A., Patani R. Concise review: the cellular conspiracy of amyotrophic lateral sclerosis. *Stem Cells* 2018;36(3):293–303. DOI: 10.1002/stem.2758. PMID: 29235200.
 34. Boillee S., Yamanaka K., Lobsiger C.S. et al. Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. *Science* 2006;312(5778):1389–92. DOI: 10.1126/science.1123511. PMID: 16741123.
 35. Yamanaka K., Chun S.J., Boillee S. et al. Astrocytes as determinants of disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 2008;11(3):251–3. DOI: 10.1038/nn2047. PMID: 18246065.
 36. Frakes A.E., Ferraiuolo L., Haidet-Phillips A.M. et al. Microglia induce motor neuron death via the classical NF- κ B pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron* 2014;81(5):1009–23. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.01.013. PMID: 24607225.
 37. Papadeas S.T., Kraig S.E., O'Banion C. et al. Astrocytes carrying the superoxide dismutase 1 (SOD1G93A) mutation induce wild-type motor neuron degeneration in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108(43):17803–8. DOI: 10.1073/pnas.1103141108. PMID: 21969586.
 38. Philips T., Bento-Abreu A., Nonneman A. et al. Oligodendrocyte dysfunction in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2013;136(2):471–82. DOI: 10.1093/brain/aww339. PMID: 23378219.

39. Kang S.H., Li Y., Fukaya M. et al. Degeneration and impaired regeneration of gray matter oligodendrocytes in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 2013;16(5):571–9. DOI: 10.1038/nn.3357. PMID: 23542689.
40. Gatto R.G., Amin M.Y., Deyoung D. et al. Ultra-high field diffusion MRI reveals early axonal pathology in spinal cord of ALS mice. *Transl Neurodegener* 2018;7(1):20. DOI: 10.1186/s40035-018-0122-z. PMID: 30128146.

Вклад авторов

А.В. Ставровская: сбор материала, анализ данных, анализ литературы, написание текста рукописи, представление рисунков;
 Д.Н. Воронков, А.С. Гушина: сбор материала, анализ данных, анализ литературы, представление рисунков;
 Э.А. Артёмова, Б.В. Белугин: сбор материала;
 М.М. Шмаров: дизайн исследования, анализ данных;
 Н.Г. Ямщикова, Б.С. Народицкий, А.С. Ольшанский: сбор материала, анализ данных;
 С.Н. Иллариошкин: дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать.

Authors' contributions

A.V. Stavrovskaya: material collecting, data analysis, literature analysis, manuscript writing, presentation of drawings;
 D.N. Voronkov, A.S. Gushchina: material collecting, data analysis, literature analysis, presentation of drawings;
 E.A. Artyomova, B.V. Belugin: material collecting;
 M.M. Shmarov: study design, data analysis;
 N.G. Yamshchikova, B.S. Naroditsky, A.S. Olshansky: material collecting, data analysis;
 S.N. Illarioshkin: study design, review of publications on the topic of the article, writing of the text, final approval of the version before going to print.

ORCID авторов / ORCID authors'

А.В. Ставровская / A.V. Stavrovskaya: <http://orcid.org/0000-0002-8689-0934>
 Д.Н. Воронков / D.N. Voronkov: <http://orcid.org/0000-0001-5222-5322>
 Э.А. Артёмова / E.A. Artyomova: <http://orcid.org/0000-0002-7081-0311>
 Б.В. Белугин / B.V. Belugin: <http://orcid.org/0000-0003-2646-9774>
 М.М. Шмаров / M.M. Shmarov: <http://orcid.org/0000-0002-5268-1296>
 Н.Г. Ямщикова / N.G. Yamshchikova: <http://orcid.org/0000-0003-4387-2266>
 А.С. Гушина / A.S. Gushchina: <http://orcid.org/0000-0003-3026-0279>
 А.С. Ольшанский / A.S. Olshansky: <http://orcid.org/0000-0002-5696-8032>
 Б.С. Народицкий / B.S. Naroditsky: <http://orcid.org/0000-0001-5522-8238>
 С.Н. Иллариошкин / S.N. Illarioshkin: <http://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was done without sponsorship.

Соблюдение правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 32-5/19 от 20.02.2019 г.).

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Compliance with principles of bioethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Research Center of Neurology protocol 32-5/19 dated 20.02.2019). The study was performed in accordance with ethical principles adopted by the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.

Клинико-генетические характеристики двух российских больных с аутосомно-рецессивной микроцефалией 2-го типа, обусловленной мутациями в гене *WDR62* (OMIM: 604317)

Д. М. Гусева, Е. Л. Дадали

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Дарья Михайловна Гусева guseva@med-gen.ru

Представлено описание клинико-генетических характеристик 2 российских больных с аутосомно-рецессивной первичной микроцефалией 2-го типа, обусловленной ранее описанными и вновь выявленными мутациями в гене *WDR62*. Полученные данные свидетельствуют в пользу гипотезы об отсутствии четких корреляций между типом и локализацией мутации и тяжестью клинических проявлений заболевания. Обсуждено возможное влияние мутации в гене *WDR62* на возникновение фибриллярной астроцитомы.

Ключевые слова: первичная микроцефалия, магнитно-резонансная томография головного мозга, пороки головного мозга, ген *WDR62*, клинический полиморфизм

Для цитирования: Гусева Д. М., Дадали Е. Л. Клинико-генетические характеристики двух российских больных с аутосомно-рецессивной микроцефалией 2-го типа, обусловленной мутациями в гене *WDR62* (OMIM: 604317). *Нервно-мышечные болезни* 2020;10(3): 74–9.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-74-79



Clinical and genetic characteristics of 2 patients from Russia with autosomal-recessive microcephaly type 2, due to mutations of the *WDR62* gene (OMIM: 604317)

D.M. Guseva, E.L. Dadali

Research Centre for Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia

The article describes the clinical and genetic characteristics of 2 patients from Russia with autosomal recessive primary microcephaly type 2, caused by previously described and newly identified mutations in the *WDR62* gene. The data obtained support the hypothesis that there are no clear correlations between the type and location of the mutation and the severity of clinical manifestations of the disease. There is discussed the possible influence of a mutation in the *WDR62* gene on the occurrence of a fibrillar astrocytoma.

Key words: primary microcephaly, MRI of the brain, brain defects, *WDR62* gene, clinical polymorphism

For citation: Guseva D.M., Dadali E.L. Clinical and genetic characteristics of 2 patients from Russia with autosomal-recessive microcephaly type 2, due to mutations of the *WDR62* gene (OMIM: 604317). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(3): 74–9. (In Russ.).

Введение

Микроцефалии (МЦ) — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся уменьшением объема мозга на более 2 стандартных отклонений от среднего значения, соответствующего возрасту и полу [1–3]. Выделяют первичные МЦ, при которых окружность головы уменьшена с рождения, и вторичные, формирующиеся в постнатальном периоде [4]. Все описанные к настоящему времени первичные МЦ наследуются аутосомно-рецессивно [5–6]. Их распространенность в большинстве популяций с низким уровнем инбридинга не превышает 1:250 тыс. человек и составляет

1:1000 в высокоинбредных популяциях [4]. Выявлено 25 генетических вариантов, для которых идентифицированы гены и изучены функции их белковых продуктов. Около половины генетических вариантов приходится на долю 5-го типа, обусловленного мутациями в гене *ASPM* [5]. Мутации в гене *WDR62* на хромосоме 19q13.12, ответственном за возникновение МЦ 2-го типа, обнаруживаются у 10 % больных, остальные генетические варианты описаны в единичных семьях [4]. Ген содержит 32 экзона и кодирует белок, состоящий из 1523 аминокислот [16]. Белковый продукт гена является центросомальным белком, который играет

важную роль в эмбриональном нейрогенезе, контролируя процесс митоза и формирование веретена деления клетки [7–8]. Первое описание 9 больных МЦ 2-го типа обоего пола в возрасте от 2 до 15 лет в сочетании с интеллектуальным дефицитом различной степени выраженности, родившихся от кровнородственных браков, представлено в 2010 г. [9]. Пациенты не имели двигательных расстройств. У 2 больных отмечены судорожные пароксизмы, купируемые приемом противосудорожных препаратов. Продемонстрирован полиморфизм клинических проявлений МЦ 2-го типа, однако корреляции с локализацией мутаций в гене не выявлено.

Целью работы является описание клинико-генетических характеристик 2 российских больных с аллельными вариантами МЦ 2-го типа, обусловленной мутациями в гене *WDR62*.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 3 больных из 2 семей в возрасте 3 и 4 лет с МЦ 2-го типа, обратившихся в консультативно-поликлиническое отделение ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова». Диагноз первичной микроцефалии предполагался на основании анамнеза, особенностей клинических проявлений, данных генеалогического анамнеза и результатов инструментальных методов обследования. Для выявления пороков развития мозга анализировались результаты проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Идентификация генетического варианта проводилась на основании секвенирования экзома методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS).

Выделение геномной ДНК проводилось из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Для пробоподготовки использовали реактивы Illumina TruSeq DNA Exome. Секвенирование проведено на приборе Illumina NextSeq500 методом парно-концевого чтения (2 × 75 пар оснований). Среднее покрытие полного экзома пациента составило ×98,5, количество таргетных областей с покрытием ≥10–93,16 %, равномерность покрытия (uniformity Pct >0.2*mean) – 83,4 %.

Для картирования полученных последовательностей на референсный геном hg19 использовали программное обеспечение BWA. Для дальнейшего анализа выявленных вариантов использовали алгоритмы GATK. Аннотация вариантов проведена с помощью программного обеспечения Illumina BaseSpace® Variant Interpreter. Патогенность несинонимичных не классифицированных ранее по патогенности вариантов определяли с использованием программ прогнозирования Polyphen2, MutationTaster, Provean и SIFT. Все замены в гене *WDR62* обозначены по транскрипту NM_001083961.1.

Выявленные мутации были верифицированы методом прямого секвенирования по Сенгеру ДНК пациентов и их родителей на приборе ABI3130 genetic analyser.

Для подтверждения патогенности выявленных нуклеотидных замен также проводилось автоматическое секвенирование по Сенгеру с использованием ДНК родителей и пробандов.

Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию полученных результатов обследования.

Клинико-генетические характеристики пациентов

Пациентка А., 4 лет, единственный ребенок в семье от физиологически протекавшей 1-й беременности у здоровых родителей, не состоявших в кровном родстве. Родоразрешение проведено путем планового кесарева сечения в связи с тазовым предлежанием плода. Масса тела при рождении – 3900 г, рост – 52 см, окружность головы – 33 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. С рождения отмечалась задержка темпов моторного и речевого развития, маленький прирост окружности головы. Наблюдалась неврологом по месту жительства с диагнозом: микроцефалия, последствия перинатального поражения центральной нервной системы. В 3 года говорила несколько слов, понимание обращенной речи отсутствовало. В этом же возрасте впервые возник судорожный пароксизм с адверсией глаз и поворотом головы вправо. В последующем судороги стали полиморфными и повторялись с частотой до 10 раз в сутки. Контроля судорожного синдрома удалось достичь комбинированной терапией депакином и трилепталом. При проведении компьютерной томографии головного мозга выявлено опухолевое образование в левой затылочной области, по поводу которого проведено оперативное вмешательство. При гистологическом исследовании ткани опухоли диагностирована фибриллярная астроцитома. В возрасте 3,5 года, несмотря на проводимую терапию, судороги возобновились и появились расстройства координации движений. При МРТ головного мозга, проведенной в этом возрасте, регистрировалась умеренная дисгирия сульфурного паттерна больших полушарий с элементами пахигирии, гипогенезии мозолистого тела и кисты пинеальной области, а также обнаружены признаки рецидива опухоли (рис. 1). После повторной резекции опухоли судороги не купировались.

При осмотре в возрасте 4 лет диагностирована микроцефалия, окружность головы составляла 44 см, отмечена выраженная задержка психоречевого развития. Отсутствовала экспрессивная речь, а также понимание обращенной речи. Навыки опрятности и самообслуживание не сформированы. Однако отмечалось нормальное моторное развитие. Очаговой неврологической симптоматики и дизморфических черт строения выявлено не было. При цитогенетическом исследовании обнаружен нормальный женский кариотип – 46,XX.

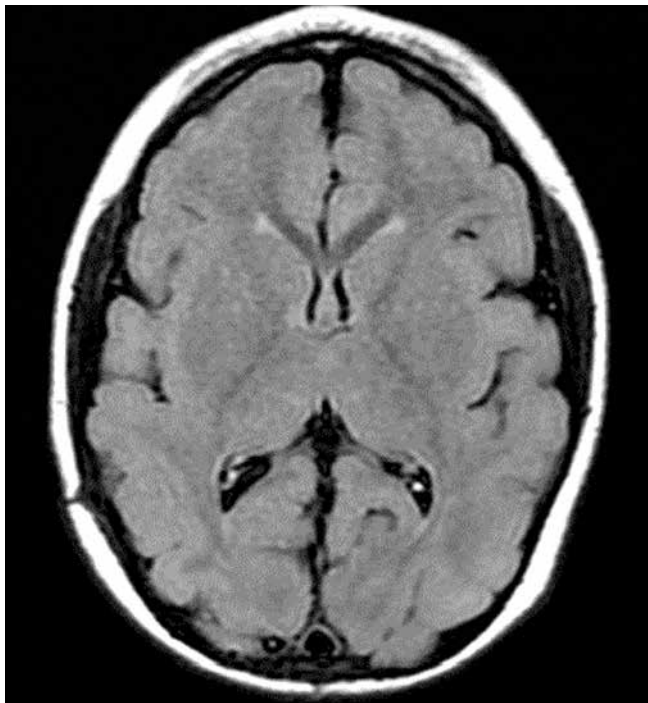


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента А.: умеренная дисгирия сулькарного паттерна больших полушарий с элементами пахигирии, гипогенезии мозолистого тела

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of brain of the patient A.: the moderate dysgyria of the sulcaric pattern of the cerebral hemispheres with elements of pachygyria, hypogenesis of the corpus callosum

Для уточнения диагноза проведено секвенирование клинического экзона. Выявлена ранее описанная патогенная гомозиготная мутация (с.2863_2867delACAG) в экзоне 23 гена *WDR62*, приводящая к сдвигу рамки считывания начиная с 955-го кодона и появлению сайта преждевременной терминации трансляции (р.Asp955AlafsTer112, NM_001083961.1). При валидации мутации методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру у родителей пробанда мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии, что позволило подтвердить диагноз аутосомно-рецессивной МЦ 2-го типа.

Наличие этой мутации в гомозиготном состоянии описала С. J. Poulton и соавт. у мальчика 13 лет с МЦ, задержкой психомоторного развития, эпилепсией и спастическим тетрапарезом. Ребенок мог сидеть без поддержки, но не ходил [10]. Экспрессивная речь отсутствовала, но ребенок мог общаться жестами. При проведении МРТ головного мозга обнаружено истончение мозолистого тела и коры. Наличие этой мутации в компунд-гетерозиготном состоянии с миссенс-заменой с.313G>A было описано Н. G. Farag и соавт. в 2013 г. у немецкой пациентки в возрасте 24 лет, у которой отмечались МЦ, умственная отсталость и судорожный синдром, возникший в 16-летнем возрасте, его удалось купировать назначением карбамазепина [11]. Женщина общалась несколькими простыми фразами, не могла писать, читать и считать. Отмечались незначительные дизморфические

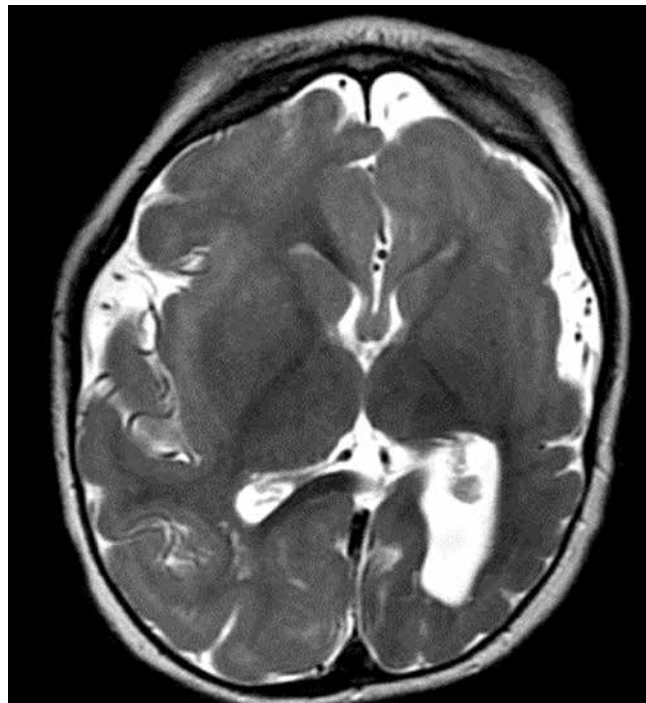


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента Б.: диффузная полимикрогирия больших полушарий, справа с элементами лиссэнцефалии, микроцефалия, истончение мозолистого тела

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of brain of the patient B.: diffuse polymicrogyria of the cerebral hemispheres, on the right with elements of lissencephaly, microcephaly, thinning of the corpus callosum

черты в виде скошенного лба, микрогнатии, ротированных назад низкорасположенных ушных раковин.

Пациент Б., мальчик, 3 лет 10 мес, родился в неродственном браке, от 4-й беременности, протекавшей физиологически. При проведении ультразвукового исследования плода на 32-й неделе беременности выявлены признаки микроцефалии. Роды срочные, масса тела при рождении – 3350 г, длина – 51 см, окружность головы – 30 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Раннее моторное и психоречевое развитие протекало с задержкой. Ребенок научился самостоятельно садиться к 1 году 2 мес, ходить с поддержкой начал в 3,5 года. Экспрессивная речь не сформировалась, понимание обращенной речи отсутствовало.

Дебют фокальных судорог во сне в возрасте 3 лет 3 мес. При проведении ночной электроэнцефалографии, видеомониторинга выявлена эпилептиформная активность в лобно-центральных областях. При МРТ головного мозга обнаружена диффузная полимикрогирия больших полушарий, справа с элементами лиссэнцефалии, и истончение мозолистого тела (рис. 2).

При осмотре в 3 года 10 мес диагностирована микроцефалия. Окружность головы – 43 см, умеренно выраженные стигмы дизэмбриогенеза: эпикант, скошенный лоб, макротия, арковидное нёбо, укорочение левой ноги. Навыки опрятности сформированы не полностью. При неврологическом осмотре диагностированы псевдобульбарный

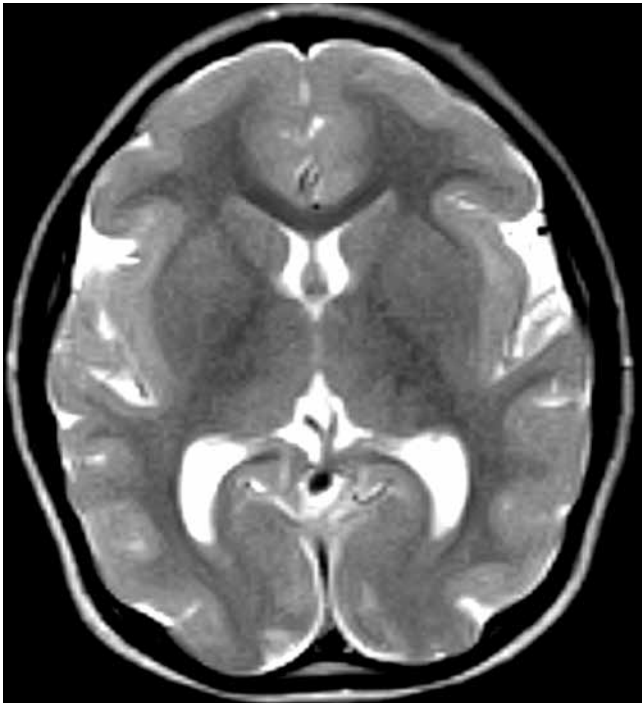


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга сибса про-
банда Б.: пахигирия

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of brain of patient's B sibling: pa-
chygyria

парез и умеренное повышение сухожильных рефлексов с ног. Ребенок передвигался только с поддержкой, походка на широкой базе с элементами астазии-абазии.

У пробанда есть старший сибс 5 лет, у которого по медицинским документам констатирована аналогичная клиническая картина, микроцефалия (окружность головы – 43,5 см) и пахигирия при проведении МРТ головного мозга (рис. 3).

При секвенировании клинического экзона выявлены 2 мутации в гене *WDR62* в компаунд-гетерозиготном состоянии – мутация сайта сплайсинга (с.1043+3A>G, NM_001083961.1), выявленная впервые и ранее описанная патогенная мутация с.1821dupT, р.Arg608fs, NM_001083961.1 в экзоне 14. Дупликация 1 нуклеотида в положении 1821 была описана L.M. McDonnell и соавт. в гомозиготном состоянии у 4 сибсов, рожденных от родителей, проживающих в высокоинбридной области Канады [12]. Авторы наблюдали 2 сестер и 2 братьев в возрасте 53, 55, 56 и 59 лет с первичной МЦ и умственной отсталостью. У 2 больных мужского пола отмечены также симптомы нижнего спастического парализа, периодический энурез, энкопрез и эписиндром. При проведении МРТ головного мозга у 2 обследованных пациентов патологических изменений структуры головного мозга выявлено не было.

Результаты и обсуждение

К настоящему времени описано несколько десятков моногенных заболеваний и синдромов, сопровождающихся первичной МЦ. Для некоторых заболева-

ний характерны изолированные пороки мозга, при других отмечается их сочетание с пороками других органов и систем. Первичная МЦ 2-го типа, обусловленная мутациями в гене *WDR62*, – один из распространенных вариантов изолированных аутосомно-рецессивных МЦ, на долю которой приходится около 10 % всех заболеваний этой группы [13–14]. К настоящему времени описано 57 мутаций в гене *WDR62* в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии, подавляющая часть которых является миссенс-заменами. Большинство гомозиготных мутаций зарегистрировано у больных, рожденных от кровнородственных браков из Саудовской Аравии, Индии, Мексики, Турции, Ирана и Пакистана [13].

Клинические проявления заболевания, обнаруживаемые у большинства пациентов, характеризуются уменьшением размеров черепа, задержкой психоречевого развития, спастическими геми- и тетрапарезами и полиморфными пороками развития мозга различной степени выраженности. У части больных возникали судорожные пароксизмы и отмечалось гиперактивное или агрессивное поведение. Показано существование значимого полиморфизма клинических проявлений МЦ 2-го типа в виде различной степени интеллектуального дефицита, наличия или отсутствия очаговой неврологической симптоматики и различного спектра и степени выраженности пороков развития головного мозга. К настоящему времени не получено четких данных о существовании корреляции между локализацией и типом мутации в гене и особенностями фенотипа. Высказано предположение о том, что миссенс-мутации приводят к возникновению нерезко выраженного нарушения процесса нейрогенеза и отсутствию значимых пороков развития мозга, в то время как нонсенс-мутации обуславливают выраженное нарушение архитектуры коры головного мозга и появление грубых пороков его развития [16]. Однако результаты более поздних исследований не подтверждают этого предположения [9–10, 17]. Кроме того, показано, что наличие одной и той же мутации в гене *WDR62* может привести к возникновению разных по тяжести клинических проявлений первичной МЦ, что может быть обусловлено модифицирующим действием как средовых, так и генетических факторов [7–10]. В качестве модифицирующих экзогенных факторов рассматриваются гестационный диабет и гипоксия плода, а в качестве генетических – полиморфизмы в других генах, ответственных за возникновение аутосомно-рецессивных первичных МЦ, продукты которых участвуют в осуществлении митоза предшественников нейронов, например в гене *TBCD* [18].

У наблюдаемых нами пациентов с различными типами и локализацией мутаций также не было выявлено значимых различий в спектре и тяжести клинических симптомов. У обоих больных отмечались выраженная задержка темпов психоречевого развития, судорожный синдром и полиморфные пороки развития коры

головного мозга. Представляет интерес анализ особенности клинических проявлений у наблюдаемой нами пациентки с ранее описанной патогенной гомозиготной мутацией с.2863_2867delACAG в гене *WDR62* с сочетанием первичной МЦ 2-го типа и фибриллярной астроцитомы. Девочка перенесла 2 операции по поводу удаления опухоли, однако выраженной очаговой неврологической симптоматики у нее не отмечено, даже несмотря на некупируемый судорожный синдром. Известно, что белковый продукт гена регулирует множество этапов нейрогенеза в эмбриональном периоде и является триггером пролиферации и миграции предшественников нейронов [15]. Учитывая значимую роль белкового продукта гена *WDR62* в формировании не только нейронов, но и глиальной ткани, можно предположить, что нарушение его функций может оказывать влияние на патогенез возникновения опухолей головного мозга. Интересно отметить, что наличие медуллобластомы было описано С.А. Martin и соавт. в 2016 г. у взрослого пациента с наличием мутации в гене *NCAPD2*, ответственного за возникновение первичной МЦ 21-го типа. Показано, что продукты этого гена и гена *WDR62* выполняют сходные функции, играя важную роль в обеспечении митоза в клетках — предшественниках нейронов [19].

Наличие полиморфизма клинических проявлений и спектра пороков развития головного мозга приобретает актуальность проведения дифференциальной диагностики первичных микроцефалий с другими моногенными заболеваниями, сопровождающимися пороками мозга, интеллектуальным дефицитом, эпизиндромом и очаговой неврологической симптоматикой. Так, описан синдром врожденной МЦ, гипоплазии моста и мозжечка (ОМИМ: 300749), микроцефалии с лиссэнцефалией (ОМИМ: 616212), микроцефалии, корковой слепоты и судорог (ОМИМ: 616632) и несколько десятков других моногенных заболеваний. Выявлены

также 3 заболевания группы дистрогликанопатий, при которых врожденная микроцефалия, сопровождающаяся пороками развития мозга и глаз, сочетается с диффузной мышечной гипотонией и повышением уровня креатинфосфокиназы, что обуславливает необходимость проводить дифференциальную диагностику с наследственными нервно-мышечными заболеваниями [22].

Заключение

Первичная МЦ 2-го типа, обусловленная мутациями в гене *WDR62*, — один из 25 генетических вариантов аутосомно-рецессивных микроцефалий. Основными клиническими проявлениями заболевания выступают уменьшение размеров черепа и объема головного мозга и интеллектуальный дефицит различной степени выраженности. У части больных отмечено возникновение судорог, умеренно выраженной очаговой неврологической симптоматики и различных пороков развития головного мозга. На основании анализа данных литературы и клинико-генетических характеристик наблюдаемых нами больных сделано заключение об отсутствии четких корреляций между типом и локализацией мутаций в гене и спектром и тяжестью клинических проявлений. Наличие у 1 больной с мутацией в гене *WDR62* и типичными клиническими проявлениями первичной МЦ, фибриллярной астроцитомы позволяет высказать предположение о возможной роли белкового продукта гена в онкогенезе.

Учитывая наличие большого количества заболеваний, сопровождающихся врожденной микроцефалией, отсутствие четких фенотипических признаков, позволяющих проводить их дифференциальную диагностику на клиническом уровне, а также значительные размеры генов, ответственных за их возникновение, можем рекомендовать в качестве наиболее эффективного метода их диагностики секвенирование экзона нового поколения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Faheem M., Naseer M.I., Rasool M. et al. Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview. *BMC Med Genomics* 2015;8(1):S4. DOI: 10.1186/1755-8794-8-S1-S4. PMID: 25951892.
2. Jaouad C., Zrhidri A., Jdiouiet W. et al. A novel non sense mutation in *WDR62* causes autosomal recessive primary microcephaly: a case report. *BMC Medical Genetics* 2018;19:118. DOI: 10.1186/s12881-018-0625-6. PMID: 30021525.
3. Passemar S., Kaindl A.M., Verloes A. et al. Microcephaly. *Handb Clin Neurol* 2013;111:129–41. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00013-0. PMID: 23622158.
4. Naseer M.I., Rasool M., Sogaty S. et al. A novel *WDR62* mutation causes primary microcephaly in a large consanguineous Saudi family. *Ann Saudi Med* 2017;37(2):148–53. DOI: 10.5144/0256-4947.2017.148. PMID: 28377545.
5. Létard P., Drunat S., Vial Y. et al. Autosomal recessive primary microcephaly due to *ASPM* mutations: An update. *Hum Mutat* 2018;39(3):319–32. DOI: 10.1002/humu.23381. PMID: 29243349.
6. Mahmood S., Ahmad W., Hassan M. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): clinical manifestations, genetic heterogeneity and mutation continuum. *J Orphanet J Rare Dis* 2011;6:39. DOI: 10.1186/1750-1172-6-39. PMID: 21668957.
7. Shohayeb B., Lim N.R., Ho U. et al. The role of *WD40-repeat protein 62* (*MCPH2*) in brain growth: diverse molecular and cellular mechanisms required for cortical development. *Mol Neurobiol* 2017;1:1–6. DOI: 10.1007/s12035-017-0778-x. PMID: 28940170.
8. Zhou P., Ding X., Zeng Q. et al. A case report of microcephaly and refractory West syndrome associated with *WDR62* mutation. *Acta Epileptologica* 2020;2:1–6. DOI: 10.1186/s42494-020-00012-2.

9. Bilguvar K., Ozturk A.K., Louvi A. et al. Whole-exome sequencing identifies recessive WDR62 mutations in severe brain malformations. *Nature* 2010; 467:207–10. DOI: 10.1038/nature.09327. PMID: 20729831.
10. Poulton C.J., Schot R., Sufert K. et al. Severe presentation of WDR62 mutation: is there a role for modifying genetic factors? *Am J Med Genet A* 2014; 164A:2161–71. DOI: 10.1002/ajmg.a.36611. PMID: 24842779.
11. Farag H.G., Froehler S., Oexle K. et al. Abnormal centrosome and spindle morphology in a patient with autosomal recessive primary microcephaly type 2 due to compound heterozygous *WDR62* gene mutation. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 14:8:178. PMID: 24228726.
12. McDonnell L.M., Warman Chardon J., Schwartztruber J. et al. The utility of exome sequencing for genetic diagnosis in a familial microcephaly epilepsy syndrome. *BMC Neurol* 2014; 14:22. DOI: 10.1186/1471-2377-14-22. PMID: 24479948.
13. Zombor M., Kalmár T., Nagy N. et al. A novel WDR62 missense mutation in microcephaly with abnormal cortical architecture and review of the literature. *J Appl Genet* 2019; 60(2):151–62. DOI: 10.1007/s13353-019-00486-y. PMID: 30706430.
14. Morris-Rosendahl D.J., Kaindl A.M. What next-generation sequencing (NGS) technology has enabled us to learn about primary autosomal recessive microcephaly (MCPH). *Mol Cell Probes* 2010; 29(5): 271–81. DOI: 10.1016/j.mcp.2015.05.015. PMID: 26050940.
15. Chen J., Zhan Y., Wilde J. et al. Microcephaly disease gene *Wdr62* regulates mitotic progression of embryonic neural stem cells and brain size. *Nature Communications* 2014; 5(3885):1–13. DOI: 10.1038/ncomms4885. PMID: 24875059.
16. Nicholas A.K., Khurshid M., Désir J., Woods C.G. WDR62 is associated with the spindle pole and is mutated in human microcephaly. *Nat Genet* 2010; 42(11):1010–4. DOI: 10.1038/ng.682. PMID: 20890279.
17. Yu T.W., Mochida G.H., Tischfield D.J. et al. Mutations in WDR62, encoding a centrosome-associated protein, cause microcephaly with simplified gyri and abnormal cortical architecture. *Nat Genet* 2010; 42(11):1015–20. DOI: 10.1038/ng.683. PMID: 20890278.
18. Murdock D.R., Clark G.D., Bainbridge M.N. Whole-exome sequencing identifies compound heterozygous mutations in WDR62 in siblings with recurrent polymicrogyria. *Am J Med Genet A*; 155A(9):2071–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.34165. PMID: 21834044.
19. Martin C.A., Murray J.E., Carroll P. et al. Mutations in genes encoding condensin complex proteins cause microcephaly through decatenation failure at mitosis. *Genes Dev* 2016; 30(19): 2158–72. DOI: 10.1101/gad.286351.116. PMID: 27737959.
20. Najm J., Horn D., Wimplinger I. et al. Mutations of CASK cause an X-linked brain malformation phenotype with microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum. *Nature Genet* 2008; 40:1065–7. DOI: 10.1038/ng.194. PMID: 19165920.
21. Al-Maawali A., Barry B.J., Rajab A. et al. Novel loss-of-function variants in *DIAPH1* associated with syndromic microcephaly, blindness, and early onset seizures. *Am J Med Genet* 2016; 170:435–40. DOI: 10.1002/ajmg.a.37422. PMID: 26463574.
22. Godfrey C., Clement E., Mein R. et al. Refining genotype-phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain* 2007; 130:2725–35. DOI: 10.1093/brain/awm212. PMID: 17878207.

Вклад авторов

Д.М. Гусева: сбор клинико-генетических данных больных, написание текста статьи;
Е.Л. Дадали: корректура текста статьи для отправления его в печать, обсуждение полученных данных.

Authors' contributions

D.M. Guseva: collecting clinical and genetic data of patients, writing the text of the article;
E.L. Dadali: correcting the text of the article to send it to the press, discussing the data received.

ORCID авторов / ORCID authors'

Д.М. Гусева / D.M. Guseva: <https://orcid.org/0000-0003-3761-8595>
Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <http://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки в рамках государственного задания Министерства науки и образования РФ.
Financing. The article was written without sponsorship within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of Russia.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Нервно-мышечные болезни» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, нервно-мышечные болезни (НМБ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу neuromuscular.diseases@gmail.com.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.