

# НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ

## NeuroImmunology

Исследования. Клиника. Диагностика. Лечение.

**Ежеквартальный научно-практический  
рецензируемый журнал**

**Том VII, № 3-4, 2009**

Основан в июне 2002 года

### Редакционная коллегия:

Главный редактор: И.Д.Столяров  
 А.Н.Бойко (первый заместитель главного редактора)  
 В.В.Белопасов  
 О.А.Васильева  
 Т.В.Давыдова  
 Т.Л.Демина  
 В.А.Евсеев  
 С.В.Магаева  
 В.И.Мазуров  
 С.Г.Морозов  
 Н.Г.Незнанов  
 М.М.Одинак  
 Б.А.Осетров  
 А.М.Петров (ответственный секретарь)  
 А.С.Симбирцев  
 Н.В.Скрипченко (заместитель главного редактора)  
 Т.Н.Соллертинская  
 Н.Н.Спирин  
 Т.Н.Трофимова  
 Т.Е.Шмидт

### Заведующая редакцией

М.В.Вотинцева

### Редакционный совет:

В.В.Абрамов (Новосибирск)  
 Д.Г.Герман (Кишинев)  
 А.Б.Гехт (Москва)  
 Е.И.Гусев (Москва)  
 С.К.Евтушенко (Донецк)  
 И.А.Завалишин (Москва)  
 Л.Каппос/ L.Karpos (Швейцария)  
 Й.Кессельринг/ J.Kesselring (Швейцария)  
 Г.Н.Крыжановский (Москва)  
 А.А.Кубатиев (Москва)  
 Н.И.Лисяный (Киев)  
 С.В.Медведев (Санкт-Петербург)  
 А.И.Осадчих (Москва)  
 И.И.Протас (Минск)  
 Р.И.Сепиашвили (Москва)  
 А.А.Скоромец (Санкт-Петербург)  
 В.А.Хилько (Санкт-Петербург)  
 С.Б.Чекнев (Москва)  
 В.А.Черешнев (Екатеринбург)

### Компьютерная верстка

А.С.Альков

Журнал зарегистрирован Министерством РФ  
 по делам печати, телерадиовещания  
 и средств массовых коммуникаций.  
 Свидетельство о регистрации:  
 ПИ № 77-12847 от 07.06.02

Подписка осуществляется по Объединенному  
 каталогу «Пресса России» индекс 20990

Подписано в печать 03.12.2009  
 Формат 60X88 1/8, бумага мелованная,  
 печать офсетная, усл. печ. л. 10, тираж 500 экз.

### Адрес редакции и издательства:

Институт мозга человека им.Н.П.Бехтеревой РАН,  
 ул. Академика Павлова, 9  
 Санкт-Петербург, 197376, Россия  
 Телефон: (812) 234-6830,  
 Факс: (812) 234-3247, 234- 9518  
 e-mail: journal@ihb.spb.ru

Издательство "Человек и его здоровье",  
 191025, Санкт-Петербург, а/я 2  
 Тел./факс: (812) 541-88-93, 542-72-91, 380-31-56  
 E-mail: ph@peterlink.ru

**ОБЗОРЫ И ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

**REVIEWS AND ORIGINAL PAPERS**

**ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ  
ПРИ НЕЙРОТРАНСПЛАНТАЦИИ КЛЕТОК ФЕТАЛЬНОГО МОЗГА**

*Н.И. Лисяный, Л.Д. Любич*

PECULIARITIES OF IMMUNE REACTIONS BY NEUROTRANSPLANTATION  
OF FOETAL BRAIN CELLS

*N.I. Lisyany, L.D. Lyubych* ..... 4

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ  
И ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ  
ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ**

*Л.Н. Прахова, М.В. Вотинцева, А.Г. Ильвес*

NEUROVISUALISATION TECHNICS:  
APPLICATION FOR RESEARCHES CNS IMPAIRMENTS IN MULTIPLE SCLEROSIS

*L.N. Prakhova, M.V. Votintseva, A.G. Ilves* ..... 15

**ИММУНОПАТОЛОГИЯ, ФРАКТАЛЬНОСТЬ, КОГНИТИВНЫЙ СТИЛЬ –  
ИНТЕГРАТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ШИЗОТИПИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА  
И ПРОГРЕДИЕНТНЫХ ФОРМ ШИЗОФРЕНИИ**

*Б.Г. Бутома, А.М. Петров, И.Д. Столяров, В.Б. Слезин, Е.А. Корсакова,  
Е.В. Шульц, Т.А. Аристова*

IMMUNOPATHOLOGY, FRACTAL ANALYSIS,  
COGNITIVE STYLE – INTEGRATIVE STUDY OF SCHIZOTYPAL DISORDER  
AND PROGRESSIVE FORMS OF SCHIZOPRENIA

*B.G. Butoma\*, A.M. Petrov\*\*, I.D. Stolyarov\*\*, V.B. Slezin\*, E.A. Korsakova\*, E.V. Shultz\*, T.A. Aristova* ..... 26

**КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА  
ПРИ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛИТАХ У ПОДРОСТКОВ**

*Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Л.А. Алексеева, С.Г. Григорьев, Л.В. Говорова*

PROGNOSTIC CRITERIA OF MULTIPLY SCLEROSIS DEVELOPMENT  
AMONG CHILDREN WITH LEUCOENCEPHALITIS

*N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova, L.A. Alekseeva, S.G. Grigoriev, L.V. Govorova* ..... 33

**ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ, ЦИТОКИН- И НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ  
РЕГУЛЯЦИИ НА МУКОСАЛИВАРНОМ УРОВНЕ  
ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭКСТРЕМАЛЬНОГО ХОЛОДОВОГО СТРЕССА**

*Э.Х. Рахматулина<sup>1</sup>, С.Н. Теплова<sup>2</sup>, Д.Ш. Альтман<sup>2</sup>*

CHANGES OF HORMONAL, CYTOKINE AND NITROXIDEERGIC REGULATION ON THE LEVEL  
OF MUCOSALIVAR BARRIER UNDER INFLUENCE OF EXTREMAL COLD FACTOR

*A.H. Rahmatulina<sup>1</sup>, S.N. Teplova<sup>2</sup>, D.Sh. Altman<sup>2</sup>* ..... 42

**ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК  
СЕЛЕЗЕНКИ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА  
И КВЧ-ОБЛУЧЕНИЯ КОЖИ**

*С.Н. Шанин, И.А. Козинец, Е.В. Дмитриенко, В. Роджерс\*, Е.Г. Рыбакина*

NATURAL KILLER CELL CYTOTOXIC ACTIVITY OF SPLENOCYTES IN RATS AFTER  
LIPOPOLYSACCHARIDE ADMINISTRATION AND EHF IRRADIATION OF THE SKIN

*S.N. Shanin, I.A. Kozinets, E.V. Dmitrienko, V.J. Rogers\*, E.G. Rybakina* ..... 45

**ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ**  
**ORGANIZATION OF MEDICAL-SOCIAL ASSISTANCE**

**КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ИНВАЛИДОВ, БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ  
 СКЛЕРОЗОМ В УЧРЕЖДЕНИЯХ СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ**

*И.Е. Повереннова, Я.В. Власов, В.М. Кацнельсон, Н.И. Кузнецова, Е.В. Хивинцева,  
 А.С. Платонова\*, Е.В. Устинова\**

THE COMPLEX REHABILITATION OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS  
 IN THE INSTITUTIONS OF SOCIAL DEFENCE

*I.E. Poverennova, Ya.V. Vlasov, V.M. Katsnelson, N.I. Kuznetsova, E.V. Hivintseva,  
 A.S. Platonova\*, E.V. Ustinova\**.....49

**НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ**  
**NEWS OF MEDICINE**

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЕ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ  
 (ОБЗОР ДОКУМЕНТАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО АГЕНСТВА ПО ОЦЕНКЕ  
 МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ЕМЕА, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВО  
 И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ  
 ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ)**

ORIGINAL AND REPRODUCED BIOTECHNOLOGICAL DRUGS.....57

**ЮБИЛЕИ**  
**JUBILEES**

**К ЮБИЛЕЮ ЕЛЕНА АНДРЕЕВНЫ КОРНЕВОЙ**

E.A.KORNEVA' JUBILEE.....63

**К ЮБИЛЕЮ ЗИНАИДЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ СУСЛИНОЙ**

Z.A.SUSLINA' JUBILEE.....65

**К ЮБИЛЕЮ СТАНИСЛАВА ВАСИЛЬЕВИЧА МОЖАЕВА**

S.V.MOGHAEV' JUBILEE.....67

**К ЮБИЛЕЮ СВЕТЛАНЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ ДАМБИНОВОЙ**

S.A.DAMBINOVA' JUBILEE.....69

**К ЮБИЛЕЮ ОЛИМПИАДЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ ВАСИЛЬЕВОЙ**

O.A.VASILYEVA' JUBILEE.....71

**К ЮБИЛЕЮ НАТАЛЬИ ВИКТОРОВНЫ СКРИПЧЕНКО**

N.V.SKRIPCHENKO' JUBILEE.....72

**РЕЦЕНЗИИ**  
**BOOK REVIEWS**

**ПСИХОНЕЙРОИММУНОМОДУЛЯЦИЯ: ПОВЕДЕНИЕ И ИММУНИТЕТ. РОЛЬ  
 «НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ УСТАНОВКИ МОЗГА»**

*Л.В. Девойно, Г.В. Идова, Е.Л. Альперина*

PSYCHONEUROIMMUNOMODULATION: BEHAVIOR AND IMMUNITY. A ROLE FOR THE  
 "NEUROMEDIATOR PATTERN OF THE BRAIN"

*L.V. Devoino, G.V. Idova, E.L. Alperina*.....75

**НОВЫЕ КНИГИ**  
**NEW BOOKS**.....82

## ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ НЕЙРОТРАНСПЛАНТАЦИИ КЛЕТОК ФЕТАЛЬНОГО МОЗГА

Н.И. Лисяный, Л.Д. Любич

ГУ «Институт нейрохирургии им.акад.А.П.Ромоданова АМН Украины», Киев

## PECULIARITIES OF IMMUNE REACTIONS BY NEUROTRANSPLANTATION OF FOETAL BRAIN CELLS

N.I. Lisyany, L.D. Lyubych

Acad.A.P.Romodanov Institute of Neurosurgery Acad.Med.Sci. of Ukraine, Kyiv

Обзор посвящен актуальным представлениям об иммунологическом потенциале клеток эмбрионального и фетального мозга, в частности, нейральных стволовых клеток (НСК) и нейральных прогениторных клеток (НПК). Рассмотрены вопросы экспрессии на НСК поверхностных молекул с иммунными свойствами (антигенов гистосовместимости HLA I и II класса, CD-антигенов и костимулирующих молекул, молекул адгезии), продукции НСК биологически активных молекул, иммуномодулирующего действия на иммунокомпетентные клетки. Обсуждаются возможные механизмы реализации иммунологических свойств НСК и индукции иммунного ответа при алло- и ксенотрансплантации НСК и нейральных прогениторов.

**Ключевые слова:** нейральные стволовые клетки, нейральные прогениторные клетки, иммунологические свойства, нейротрансплантация.

Review is dedicated to actual view about immunological potent of the foetal brain cells, particularly neural stem cells (NSC) and neural progenitor cells (NPC). The questions of NSC expression of surface molecules with immune properties (HLA I, II; CD, costimulating and adhesion molecules), NSC production of bioactive molecules, immunomodulating action of NSC and NPC on the immune cells are considered. Possible mechanisms of NSC and NPC immune properties and induction of immune reactions by allo- and xenogeneic transplantation of NSC and NPC are discussed.

**Key words:** neural stem cells, neural progenitor cells, immune properties, neurotransplantation.

Трансплантация нейральных стволовых клеток (НСК) и нейральных прогениторных клеток (НПК) считается перспективной для лечения повреждений головного и спинного мозга, в частности, нейродегенеративных заболеваний [4,8]. Интенсивно изучается дифференцировка НСК в культуре и при трансплантации в мозг, в то же время открытым остается вопрос о длительном выживании аллотрансплантатов, о механизме отторжения СК. Актуальным остается изучение природы и механизмов действия СК мозга на иммунную систему организма.

Трансплантация клеток и тканей в мозг и ЦНС млекопитающих способствовала восстановлению интереса к вопросу об иммунном статусе мозга и его ответе на пересаживаемые ткани. Господствующая

до последнего времени точка зрения, считающая мозг «абсолютно иммунопривилегированной зоной», позволяющей выживать клеточным трансплантатам без отторжения, в настоящее время опровергнута [11,27]. Мозг может быть признан местом, где развитие иммунного ответа является возможным, и при сходных обстоятельствах достигает такой же силы, как и в периферических зонах организма. За последние десятилетия сформировались новые взгляды на иммунный ответ в ЦНС, в частности, относительно прохождения иммунных клеток внутрь и вовне ткани ЦНС [18]. Установлено, что дендритные клетки находятся в прямом контакте со спинномозговой жидкостью, и в ответ на антигенный стимул мигрируют вовне ЦНС в глубокие затылочно-шейные лимфоуз-

лы; в спинномозговой жидкости, а также в пораженных участках паренхимы ЦНС находят Т-, В-клетки и антитело-продуцирующие клетки [40]. Сложные взаимоотношения между иммунными и нейральными клетками остаются далекими от решения.

Клинические протоколы клеточной трансплантации в настоящее время созданы при болезни Паркинсона, Хантингтона, демиелинизирующих заболеваниях, болезнях глаза, при инсультах, эпилепсии, и обычно воссоздают стратегию клеточного замещения, а также обеспечения ростовыми факторами в случае имплантации генетически модифицированных клеток. Результаты [14] указывают на то, что локальный провоспалительный и иммунный ответ в ЦНС при трансплантации является ключевым элементом, запускающим трофический ответ паренхимы ЦНС и стимулирует пластические изменения в нейральных связях реципиента. Кроме того, некоторые заболевания ЦНС, при которых применяют клеточную терапию, являются иммунозависимыми (рассеянный склероз), что усложняет ситуацию. Аллогенная эмбриональная нервная ткань, пересаженная в ЦНС животных и пациентов с нейродегенеративными проблемами, образует синапсы и снимает поведенческий дефицит. Рассмотрим некоторые иммунологические факторы, вовлекающиеся при трансплантации клеток в ЦНС.

Как известно, для реализации полноценного иммунного ответа необходимыми условиями являются распознавание антигенов главного комплекса гистосовместимости и взаимодействие костимулирующих молекул.

### **1. Динамика экспрессии антигенов HLA I и II на нервных клетках в процессе онтогенеза**

Система главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex - MHC или human leucocyte antigens - HLA) осуществляет такие важные физиологические функции, как взаимодействие всех иммунокомпетентных клеток организма, распознавание своих и чужеродных, в том числе измененных собственных, клеток, запуск и реализацию иммунного ответа и в целом обеспечивает выживание человека как вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии [7]. Все разнообразие этих функций обеспечивается строением главного комплекса гистосовместимости.

Антигены HLA I и II класса обеспечивают презентацию и распознавание антигенов. Основными антигенпредставляющими клетками (АПК) являются В-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки (ДК). Способность АПК презентировать антигены практически отсутствует в период с 3 по 7 день после рождения, а потом в процессе онтогенеза начинает возрастать. К основным функциям АПК относят процессинг, презентацию антигена, обеспечение костимулирующего сигнала.

Антигены I класса MHC в норме экспрессируются практически всеми ядерными клетками (за исключением клеток ранних стадий эмбрионального развития). Это универсальные структуры, количество которых колеблется в зависимости от вида ткани и достигает максимума на мембране лимфоцитов всех лимфоидных тканей (лимфоузлов, селезенки), а также в периферической крови. Достаточно высокий уровень антигенов I класса MHC на клетках эпителия кишечника, гортани, молочной железы, легких. Значительно ниже уровень экспрессии антигенов I класса MHC в клетках печени, почек и эндокринных органов, клетках скелетных мышц и слизистой оболочки желудка. Особенности тканей и их функциональное состояние, возможность развития той или иной патологии также влияют на уровень экспрессии антигенов I класса MHC [50].

Антигены, рестриктированные молекулами I класса MHC, могут быть представлены прямой презентацией и перекрестной. Прямая презентация включает деградацию внутренних белков протеосомами, транспорт пептидов через мембрану эндоплазматического ретикулума и последующей экспрессией комплекса молекула MHC - эпитопы пептидного антигена на поверхности клетки, и направлена на представление антигена CD8+Т-лимфоцитам. Перекрестная презентация включает внутриклеточный процессинг антигенов АПК и направлена на представление антигена CD4+Т-лимфоцитам.

Для оптимального лизиса клеток цитотоксическими лимфоцитами (ЦТЛ) необходимым является высокий уровень антигенов класса I MHC, тогда как для эффективного лизиса естественными киллерами достаточно и низкого их уровня [22].

Антигены MHC II класса значительно реже экспрессируются разными клетками. Частота экспрессии антигенов II класса наиболее выражена на фагоцитирующих клетках костного мозга, клетках Лангерганса, дендритных клетках; уровень экспрессии на тимоцитах, Т-лимфоцитах периферической крови, эпителиальных клетках значительно ниже. Молекулы антигенов II класса MHC, в отличие от молекул I класса, как правило, не экспрессируются большинством эпителиальных клеток и появляются только при определенных патологических состояниях, включая воспаление, аутоиммунную патологию и злокачественную трансформацию [7].

Мембранные антигены HLA I класса обеспечивают взаимодействие антигенпрезентирующих клеток с CD8+ Т-лимфоцитами, а антигены HLA II класса – с CD4+ Т-лимфоцитами. Кроме того, антигены класса I также обеспечивают взаимодействие между всеми другими ядерными клетками организма, вплоть до взаимодействия нейрон-синапс. Тем самым с помощью системы HLA обеспечивается целостное функционирование не только иммунной системы человека, а и организма в целом [7].

Кроме мембранных антигенов HLA I и II класса, существуют и растворимые формы молекул HLA, циркулирующие в кровотоке. Содержание растворимых антигенов HLA I и II классов (sHLA-I и sHLA-DR соответственно) в сыворотке крови возрастает при отторжении трансплантатов разных органов и аутоиммунных заболеваниях.

### 1.1. Экспрессия антигенов МНС на клетках зрелого мозга

Иммунный надзор в ткани ЦНС является уникальным, поскольку лишь активированные Т-клетки способны патрулировать ткани мозга, а антиген-презентация осуществляется только индуцированными, но не профессиональными АПК. В здоровой ткани ЦНС иммигрирующие Т-клетки не находят МНС-экспрессирующих клеток, способных презентировать антигены для распознавания. Благодаря своему активированному состоянию (предварительное условие для прохождения через ГЭБ) иммигрантные Т-клетки высвобождают большие количества провоспалительных цитокинов (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), индуцирующих *de novo* МНС-детерминанты на клетках ЦНС [37].

Установлено, что на нервных клетках всех линий могут быть индуцированы МНС-молекулы после воздействия IFN- $\gamma$ , в частности, *in vitro*. Однако, индуцибельность МНС I класса на нейронах ограничена для клеток, не имеющих электрическую активность. При вирусных, аутоиммунных и нейродегенеративных процессах в мозге на резидентных клетках, включительно с нейронами, индуцируется экспрессия МНС I класса, сопровождающаяся инфильтрацией воспалительных клеток в пораженную ткань мозга [31].

Не все клетки ЦНС имеют одинаковую способность к презентации антигенов Т-клеткам. *Микроглиальные клетки* являются нейроглиальным компонентом ЦНС, играя важную роль как резидентные иммунокомпетентные и фагоцитирующие клетки в ЦНС при инфекциях, воспалении, травме, ишемии, нейродегенерации [36], и считаются наиболее квалифицированными нейральными АПК. В состоянии покоя микроглия дефицитна по МНС-детерминантам, но при воздействии IFN- $\gamma$  микроглия индуцируется к экспрессии МНС-антигенов обоих классов и к презентации антигена специфическим Т-клеткам, а также к экспрессии костимуляторных молекул (B7-1,-2). То есть, после цитокиновой индукции микроглиальные клетки приобретают иммунологический потенциал, подобный профессиональным АПК на периферии [37]. Индукция на микроглии МНС II класса является чувствительным индикатором патологических процессов в ЦНС. Экспрессия МНС II класса возрастает на микроглиальных клетках при инфаркте мозга, при нейродегенеративных процессах, в частности, рассеянном

склерозе, болезни Паркинсона, болезни Лайма, демениции. Иммуортиализированная клеточная микроглиальная линия HM06 экспрессировала HLA-A,B,C и HLA-DR, а также B7-2 [36].

Астроциты являются менее компетентными АПК, нежели микроглия. Они были первыми клетками мозга, продемонстрировавшими *in vitro* способность экспрессировать МНС II класса в ответ на действие IFN- $\gamma$  и процессировать и презентировать антигены миелина Т-клеточным линиям. При стимуляции IFN- $\gamma$  как первичные, так и иммуортиализированные астроциты увеличивали экспрессию СИТА, инвариантной цепи Ii, H-2Ma, H-2Mb. Но в связи с недостаточностью на них костимулирующих молекул, МНС-индуцированные астроциты презентуют антигены только примированным Т-клеткам памяти, но не способны запускать полную активационную программу в наивных Т-клетках [37].

Культированные клетки ГЭБ и олигодендрциты еще менее эффективны в антиген-презентации, чем астроциты. Однако в условиях острого воспалительного или демиелинизирующего процесса в ЦНС выявляются МНС класс II-положительные эндотелиальные клетки в сосудах головного мозга, подтверждая потенциал к процессингу антигена; при этом МНС класс II-положительными были также периваскулярные клетки, паренхимная микроглия, мононуклеары. *In vitro* эндотелиальные клетки зрелого мозга человека экспрессировали HLA-DR, B7.1 и B7.2 только после индукции IFN- $\gamma$  и не могли поддерживать Т-клеточную пролиферацию и продукцию цитокинов; однако в условиях провоспалительного окружения эндотелиальные клетки могут поддерживать иммунный ответ [42].

Иерархия глиального антиген-презентирующего потенциала имеет место и *in vivo*. Интратекальное воздействие IFN- $\gamma$  ведет к быстрой и сильной экспрессии МНС II класса на периваскулярных и микроглиальных клетках, и замедленной и более слабой индукции МНС II класса на астроцитах. Микроглия демонстрирует наиболее ранний и сильный ответ МНС II класса в течение воспалительного процесса в головном мозге [37].

В культуре нейроны, выделенные из гиппокампа мышей C57BL/6, не экспрессировали МНС I класса на плазматической мембране, но начинали их экспрессировать при индукции IFN- $\gamma$  (в течение 72 час), когда нейрональная активность была заблокирована тетродотоксином, причем иммуногистохимически экспрессия МНС I класса детектировалась как на телах нейронов, так и на нейритах (аксонах и дендритах) [31]. Добавление в культуру МНС класс I / пептид-рестриктированных CD8+ЦТЛ вызывало через 0,5 час деструкцию цитоскелета и мембраны нейритов, не оказывая видимого эффекта на тела нейронов. Никаких последствий деструкции не наблюдали при добавлении ЦТЛ к нестимулирован-

ным нейронам, не экспрессировавшим МНС I класса. Таким образом, деструкция нейритов зависела от индукции молекул МНС I класса на нейрональной мембране и наличия специфического антигенного пептида, и реализовалась CD8+ЦТЛ через перфорин-опосредованный лизис [31].

Функционально активные нейроны модулируют иммунную реактивность ЦНС путем снижения экспрессии молекул МНС [37], таким образом, они противостоят провоспалительному стимулу активированных иммунных клеток, инфильтрирующих ЦНС вследствие периферической стимуляции. Интактные нейроны угнетают индукцию МНС II класса на астроцитах, а блокада нейрональной активности тетродотоксином восстанавливала индуцибельность молекул МНС II класса на астроцитах, а также увеличивала экспрессию МНС II класса на микроглии. То есть, функционально активные нейроны не только контролируют экспрессию МНС на окружающих астроцитах и микроглиальных клетках, но и свою собственную МНС-индуцибельность. В этот ингибиторный механизм вовлекается глутамат, освобождающийся синапсами [37]. Кроме того, экспрессия МНС I регулируется нейрональной активностью и вовлекается в гомеостатическую регуляцию функции и морфологической структуры синапсов на протяжении индивидуального развития и в ответ на блокаду нейрональной активности [19].

## 1.2. Экспрессия HLA I и II классов НСК

Зигота (оплодотворенная яйцеклетка) защищена прозрачной оболочкой (*zona pellucida*), которая, как и гаметы, не имеет молекул HLA. Не выявлены они и на последующих стадиях деления оплодотворенной яйцеклетки (морула, бластоциста) вплоть до имплантации последней на 5-6 день после оплодотворения в гормонально подготовленную матку [1]. От стадии бластоцисты до стадии эктоплацентарного конуса не наблюдается классического набора антигенов МНС I класса на внешних клетках эмбриона, или они присутствуют в очень малых количествах. На этой стадии эмбрион резистентен к действию CD16+ естественных киллеров [1].

При анализе поверхностного антигенного фенотипа эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) человека (линия H7) установлено, что они экспрессируют HLA-A, B, C [16]. По мере дифференцировки под воздействием ретиноевой кислоты, гексаметилен бисацетамида и ДМСО, когда появлялись различные типы клеток, в т.ч. нейроны и миоциты, экспрессия HLA снижалась; но под действием IFN- $\gamma$  наблюдалась сильная индукция экспрессии HLA как в недифференцированных, так и в дифференцированных клетках, хотя индукция в дифференцированных клетках была намного сильнее, чем в стволовых [16].

По данным [17], экспрессия МНС I класса на поверхности ЭСК человека была очень низкой и возрастала при дифференцировке *in vitro* и *in vivo*, а также под действием IFN- $\gamma$ . МНС II класса и HLA-G не экспрессировались на поверхности недифференцированных и дифференцированных клеток, также отсутствовали или экспрессировались в очень малых количествах лиганды для естественных киллеров. Авторы показали, что ЭСК человека могут экспрессировать высокие урони протеинов МНС I класса и, следовательно, могут быть отторгнуты при трансплантации [17].

Результаты фенотипического анализа НСК человека, полученных из 8-12-нед плодов, показали значительную гетерогенность эмбрионального материала [3]. Для культивирования и последующей нейротрансплантации отбирали материал, содержащий максимальное количество стволовых и мультипотентных предшественников нейрального ряда и минимум зрелых клеток и клеток, экспрессирующих антигены МНС (HLA-DR+клеток не более 6%). Перед началом культивирования количество HLA-A, B, C+клеток составляло (6,4-13,9)%, HLA-DR+клеток – (3,0-9,8)%; через 14 суток культивирования количество HLA-A, B, C+клеток составляло не больше 15%, HLA-DR+клеток – не меньше 5% [41].

При культивировании *in vitro* НПК человека по мере роста нейросфер увеличивалась экспрессия HLA I и II класса, но не костимуляторных протеинов CD40, CD80, CD86; поэтому нейральные прекурсоры не вызывали реакций сокультивированных периферических лимфоцитов, подтверждая низкую иммуногенность при высокой HLA экспрессии культивированных нейральных клеток [38].

Культивирование и дифференцировка НСК сопровождалась снижением экспрессии антигенов МНС I класса [32].

После воздействия провоспалительных цитокинов нейросферы и их дифференцированные прогениторы экспрессировали антигены МНС, способные потенциально вызывать резекцию трансплантата. Наиболее высокий уровень МНС экспрессировали астроциты [30]. Фетальные астроциты человека экспрессируют МНС класса II (HLA-DR) и способны представлять суперантигены (Sag, SEB, TSST1) аллогенным CD4+T-клеткам человека. *In vitro* в культурах фетального мозга человека наблюдалась экспрессия HLA-DR в цитоплазме и на клеточной поверхности GFAP+астроцитов, возрастающая по мере длительности культуры и клеточных пассажей [20].

В исследовании [9] показано, что НСК человека *in vitro* экспрессировали только МНС II класса. При трансплантации НСК человека крысам с экспериментальной ЧМТ экспрессия НСК МНС II класса снижалась через 6 нед после трансплантации.

## 2. Экспрессия поверхностных CD-антигенов и костимулирующих молекул

Как известно, для реализации полноценного иммунного ответа необходимым условием, кроме распознавания антигенов МНС, является взаимодействие костимулирующих молекул. По данным [38], при культивировании *in vitro* НПК человека по мере роста нейросфер увеличивалась экспрессия HLA I и II класса, но не костимуляторных протеинов CD40, CD80, CD86; поэтому нейральные прекурсоры не вызывали реакций сокультивированных периферических лимфоцитов, подтверждая низкую иммуногенность при высокой HLA экспрессии культивированных нейральных клеток. Однако, [23] выявили экспрессию CD80 и CD86 на клетках НСК из субвентрикулярной зоны взрослых животных, повышающуюся под влиянием IFN- $\gamma$  или TNF- $\alpha$ ; в то же время экспрессия молекул CD3, CD4, CD8, CD45 отсутствовала. Выявлено экспрессию CD3, CD71 при культивировании НПК крысы (40% клеток) [9]. Молекулы CD9, CD 15, CD81, CD95 экспрессировались НПК человека после влияния FGF/EGF, тогда как НПК мыши экспрессировали CD9, CD15, CD81, но не CD95 [26].

НПК крысы экспрессировали CD172a (10%), CD133(15%), CD3(40%), CD71(40%); но не костимуляторные молекулы CD80, CD86 и демонстрировали слабую экспрессию CD26, CD161 [44].

НПК мыши экспрессировали высокие уровни CD24, CD133 и CD15, в отличие от мультипотентных фетальных стволовых клеток, экспрессировавших значительно более низкие уровни CD133 и CD15 и не экспрессировавших CD24 [39]. *In vitro* в культурах фетального мозга человека нейроны экспрессировали CD4 в течение первых 2 недель, а астроциты становились CD4+ через 4-6 недель, кроме того астроциты экспрессировали также CD21 и CD24, а нейроны – CD24.

**Молекулы адгезии.** Касательно экспрессии молекул адгезии на СК литературные данные немногочисленны. В частности, [23] не выявили экспрессию ICAM-1 на клетках НСК из субвентрикулярной зоны взрослых животных. Кроме того, [3] на НСК человека выявили нейрональную молекулу адгезии NCAM (CD56+ - 5-12% клеток), белок межклеточной адгезии N-CAD (4-8% клеток), экспрессирующийся с начала закладки нервной трубки, и белок адгезии OB-CAD (4-10% клеток), характерный для мезенхимальных клеток.

Таким образом, НСК и нейральные прогениторы могут экспрессировать достаточно широкий спектр иммунологически активных молекул, что может определять их иммуномодулирующее действие на клетки иммунной системы при контактном взаимодействии, а также вызывать их отторжение либо блокаду иммунных реакций при нейротрансплантации.

## 3. Иммуномодулирующее действие НСК и НПК на иммунокомпетентные клетки

Недавние исследования НСК млекопитающих подчеркнули роль цитокинового проведения сигнала в пролиферации и дифференцировке этих мультипотентных клеток [25]. Однако, хотя ответ нейральных прогениторов на экзогенные ростовые факторы продемонстрирован *in vitro* и *in vivo*, очень мало внимания уделялось продукции цитокинов самими этими клетками. В исследовании [25] с помощью иммуноцитохимии, RT-PCR и ИФА показано, что в стандартных условиях роста мультипотентные НПК человека экспрессируют такие цитокины, как IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TNF- $\alpha$ , но не IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$ . НПК крысы и мыши также экспрессировали некоторые, но не все, перечисленные цитокины в тех же условиях. Хотя функциональное значение экспрессии цитокинов НПК не определено, известно, что эти сигнальные молекулы вовлекаются в развитие нервной системы и могут играть роль в активации стволовых клеток, находящихся в состоянии покоя, при различных патологических процессах.

На нейросферах в культуре экспрессируются рецепторы CCR2 к MCP-1 (моноцитарный хемоаттракционный фактор, хемокин), MCP-1 активирует миграцию НСК у крыс [49].

Прогениторы олигодендроцитов экспрессировали рецепторы IL-4 и IL-10 как на уровне мРНК, так и на протеиновом уровне [35]. Добавление ЛПС и IFN- $\gamma$  снижало пролиферативный потенциал и жизнеспособность клеток олигодендроглии, причем эффект был более выраженным у прогениторных клеток, чем у дифференцированных. Под действием ЛПС/ IFN- $\gamma$  происходила экспрессия протеина iNOS и высвобождались микромолекулярные концентрации NO. При этом в прогениторах клеточные повреждения, вызванные ЛПС/ IFN- $\gamma$ , частично зависели от эндогенной продукции NO. Добавление IL-4 и IL-10 угнетало экспрессию iNOS, причем IL-10 имел более выраженный эффект, чем IL-4, и, таким образом, защищал олигодендроциты от повреждения. Таким образом, IL-10 приписывают роль не только супрессора воспалительных клеток, а и промотора выживания прогениторных и дифференцированных олигодендроцитов [35].

В данное время в литературе накоплено достаточно большое количество результатов экспериментов *in vitro* по изучению влияния ССК/МСК на функции различных популяций клеток иммунной системы [5], тогда как относительно такого действия НСК работ значительно меньше.

В частности, исследованиями нашего отдела [2] установлено, что клетки головного мозга взрослых и новорожденных животных, а также супернатанты этих клеток супрессируют пролиферативный ответ Т-лимфоцитов. Кроме того, супернатанты глиальных клеток имели более выраженное супрессивное действие, чем супернатанты нейрональных клеток [2].



Культированные НСК эмбрионов (E13) мышей линии B6 (H-2(b), не экспрессировавшие МНС, при введении мышам BALB/c (H-2(d)) не распознавались аллоантиген-анти-H-2(b)-цитотоксическими лимфоцитами, то есть были иммунопривилегированными; однако предварительная культивация с IFN повышала на НСК экспрессию антигенов МНС и приводила к их эффективному лизису цитотоксическими лимфоцитами [29].

По данным [23], НСК из субвентрикулярной зоны взрослых экспериментальных животных, экспрессировавших костимуляторные протеины CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2), стимулировали Т-клеточную пролиферацию, в основном CD8+Т-лимфоцитов, которая блокировалась антителами против CTLA4 или против антигенов МНС I класса.

Таким образом, соответственно, аллогенные НСК воспринимаются иммунными клетками как иммунопривилегированные, то есть, не несущие полноценного набора молекул гистосовместимости и костимулирующих молекул, однако при условии повышения на НСК экспрессии антигенов МНС и наличия костимуляторных молекул могут индуцировать эффекторную фазу иммунного ответа.

Значительно больше данных в литературе по влиянию МСК. Известно, что ССК/МСК не лизируются в смешанных культурах аллогенными клетками периферической крови или Т-лимфоцитами и NK-клетками [5]. В реакции смешанной культуры лимфоцитов и ее модификациях МСК/ССК значительно ингибируют пролиферацию Т-лимфоцитов в ответ на активацию поликлональными стимуляторами (Кон А или ФГА), анти-CD3-антителами, специфическими антигенами или профессиональными АПК. ССК/МСК ингибируют пролиферацию разных субпопуляций Т-лимфоцитов: CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, наивных антиген-специфических Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти, NK-клеток [5]. Кроме того, супрессивный эффект является обратимым, поскольку при удалении ССК/МСК из совместной культуры Т-лимфоциты способны пролиферировать в ответ на рестимуляцию. Добавление в совместную культуру IFN- $\gamma$  усиливает супрессивный эффект ССК/МСК, тогда как IL-2 частично нивелирует его [5].

ССК/МСК снижают на Т-лимфоцитах экспрессию активационных маркеров CD25, CD38, CD69 и секрецию ими IFN- $\gamma$ . При сокультивировании ССК/МСК с разными популяциями дендритных клеток (ДК) ингибируется продукция провоспалительных факторов ДК 1-го типа и усиление синтеза противовоспалительных факторов ДК 2-го типа. ССК/МСК угнетают дифференцировку моноцитов в ДК. МСК стимулировали секрецию антител В-клетками [5].

Таким образом, важным в плане клинического использования является установленная в опытах *in vitro* невозможность лизиса ССК/МСК аллогенны-

ми Т-лимфоцитами и NK-клетками и разностороннее действие ССК/МСК на разные клетки иммунной системы, результатом чего может быть прямое или опосредованное через ДК угнетение функций Т-лимфоцитов.

**Возможные механизмы реализации иммунологических свойств НСК и МСК.** Обсуждаются следующие механизмы, объясняющие иммунологические свойства МСК/ССК [5]:

1. Отсутствие или слабая экспрессия на поверхности НСК и МСК МНС I и II классов, ведущая к невозможности их распознавания разными популяциями Т-лимфоцитов.

2. Непосредственное взаимодействие НСК и МСК с Т-лимфоцитами, ведущее к клональной анергии последних (из-за отсутствия сигнала от костимуляторных молекул, поскольку, как известно, контакт Т-клеточного рецептора и МНС при отсутствии костимулирующего сигнала приводит к состоянию анергии или апоптозу антигенспецифических Т-лимфоцитов).

3. Секреция НСК и МСК биологически активных соединений, оказывающих иммуносупрессивное действие.

Все эти механизмы в настоящее время дискутируются, поскольку в литературе имеются противоречивые данные за и против приведенных предположений. Вероятно, реализация иммунологических свойств НСК и МСК обусловлена несколькими механизмами, опосредованными клеточно-клеточным взаимодействием и секрецией растворимых факторов. В роли последних рассматривают простагландин E2 (PGE2), TGF $\beta$  и HGF, фермент индоламин<sup>2'3'</sup>-диоксигеназу (ингибирует пролиферацию активированных Т- и NK-клеток) или еще неизвестное действующее вещество.

#### **4. Иммунный ответ при трансплантации НСК и НПК**

Успешная стратегия трансплантации НСК и НПК для замещения утраченных или нарушенных функций ЦНС требует длительного выживания пересаженных клеток и интеграции с системой реципиента, а также отсутствия неблагоприятных побочных последствий. Необходимо учитывать роль иммунной системы как непосредственно в процессе вмешательства при трансплантации, так и в ответ на пересаживаемые клетки. Клеточные трансплантаты подразделяют на ауто-, алло- и ксенографты. Несмотря на иммунопривилегированность ЦНС, алло- и ксенографты могут активировать врожденную и адаптивную иммунную резистентность [15]. Кроме того, НСК воспринимаются аллогенными иммунными клетками как иммунопривилегированные, но при условии повышения на НСК экспрессии антигенов МНС и наличия костимуляторных молекул могут индуцировать эффекторную фазу иммунного ответа.

Так, культивированные НСК эмбрионов (E13) мышей линии B6 (H-2(b), не экспрессирующие МНС, при введении мышам BALB/c (H-2(d)) не распознавались аллоантиген-анти-H-2(b)-цитотоксическими лимфоцитами, но предварительная культивация с IFN повышала на НСК экспрессию антигенов МНС и приводила к их эффективному лизису цитотоксическими лимфоцитами [29]. По данным [23], НСК из субвентрикулярной зоны взрослых экспериментальных животных, экспрессирующие костимуляторные протеины CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2), стимулировали Т-клеточную пролиферацию, в основном CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, которая блокировалась антителами против CTLA4 или против антигенов МНС I класса.

#### **4.1. Иммунный ответ при аллотрансплантации НСК и нейральных прогениторов**

Лероге А.С. и соавт. (2006) [28] исследовали судьбу НПК при трансплантации в развивающийся мозг и зрелую ЦНС (головной и спинной мозг) в течение 15 мес. Клетки для трансплантации выделяли из фетального спинного мозга E13.5 трансгенных крыс-доноров, экспрессирующих маркерный ген щелочной фосфатазы плаценты человека, и разделяли на нейронально- и глиально-рестриктированные прекурсоры. Авторы выявили, что как в случае развивающегося, так и зрелого мозга пересаженные клетки выживали в течение длительного срока, морфологически созревали, дифференцируясь во все клеточные типы ЦНС. Нейроны, образованные из пересаженных клеток, формировали синапсы, то есть интегрировались в ЦНС реципиента. Кроме того, признаков иммунного ответа в местах пересадки авторы не выявили.

С другой стороны, сравнительное исследование [24] с применением биолюминисцентной визуализации показало, что НПК при трансплантации в правый базальный ганглий через 7, 11 и 14 сут выживали и пролиферировали лучше у Т-дефицитных мышей (nude), чем у иммунокомпетентных мышей линий C57Bl/6 или CD-1, у которых выявлялась прогрессивная иммунозависимая потеря клеток. Таким образом, иммунный статус и иммунитет реципиента влияет на выживание трансплантата НПК.

Более того, провоспалительный ответ у реципиента ухудшает выживание эмбриональных СК и их интеграцию после имплантации в поврежденный мозг [34]. Так, на крысах при имплантации ЭСК мышей в кортекс крыс Sprague-Dawley через 72 час после смоделированной травмы, показано, что через 5 сут после имплантации в месте пересадки кластеры GFP-позитивных клеток частично дифференцировались по нейрональному пути, тогда как через 7 нед выявлялись только отдельные GFP-позитивные клетки, демонстрируя значительную потерю СК в течение этого срока. Авторы доказали, что трансплантированные клетки утрачиваются за счет фагоцитоза импланти-

рованных клеток активированными макрофагами. Травма мозга, индуцированная за 3 сут до имплантации, активировала провоспалительный потенциал иммунологически привилегированного в других случаях мозга. Последующая имплантация клеток сопровождалась реактивным астроглиозом, активацией микроглии, массивной инвазией макрофагов в места трансплантации, даже если пересаженные клетки были в контралатеральных гемисферах, отдаленных от травматического поражения. Авторы отмечают, что выявленное ими ухудшение выживания и интеграции имплантированных СК под влиянием посттравматического воспалительного ответа не учитывалось в предыдущих исследованиях.

В работе [12] показано с помощью магнитно-резонансной визуализации, что при внутривенном введении НПК последние не попадали в ЦНС, а транзитивно выявлялись в лимфоузлах и селезенке, где они угнетали активацию и пролиферацию Т-клеток и значительно снижали их иммуногенность. Таким образом НПК угнетали проявления ЭАЭ за счет периферической иммуносупрессии, вовлекая ингибиторное влияние НПК на активацию и пролиферацию Т-клеток в лимфоузлах.

В исследовании [21] НПК индуцировали из ЭСК мышей и вводили их в мозг мышей. Через 2 и 8 нед после трансплантации вокруг участка пересадки наблюдалась аккумуляция микроглиальных/макрофагальных клеток и лимфоцитов, что свидетельствует о наличии иммунного ответа в аллографтах НПК. Этого не наблюдалось при назначении циклоспорина А, хотя разницы между объемом пересаженной ткани в обоих случаях не выявлено. Кроме того, количество нейронов и астроцитов в графте была выше у иммуносупрессированных мышей. Авторы считают, что эти результаты подтверждают, что аллогенные НПК, полученные из ЭСК, вызывают иммунный ответ мозга реципиента, но ее уровень недостаточен для отторжения трансплантата. Кроме того, активированная микроглия и лимфоциты супрессируют нейрональную дифференциацию пересаженных НПК *in vivo* путем продукции таких цитокинов, как IL-6 [21].

С помощью иммуногистохимических исследований показано, что при введении НСК линии c17.2 в мозг крыс со смоделированным паркинсонизмом развивался внутримозговой клеточный (ED1 и CD8) и гуморальный (СЗ и IgM) иммунный ответ. Уровень этого ответа значительно уменьшался, если трансплантировали НСК, трансфицированные геном IL-10 [48]. Уменьшение иммуногистохимической окраски на ED1 у мышей с трансплантацией IL-10 – c17.2 клеток оставалось значительным до 60-х сут после трансплантации.

В работе [27] приведены данные результатов применения трансплантации фетальных нейротканей у пациентов с болезнью Хантингтона. У 4 из 13 пациентов диагностировано признаки аллоиммунизации

без отторжения трансплантата; у 5 из 13 - биологические, радиологические и клинические признаки процесса отторжения. Процесс отторжения был обратимым при использовании иммуносупрессивной терапии, активность трансплантата восстанавливалась через 6 мес. Авторы обращают внимание на необходимость пересмотра так называемой «теории иммунопривилегированности мозга», а также на то, что некоторые ранее проведенные исследования с использованием фетальных нейротрансплантатов были предвзятыми, поскольку не учитывали иммунный ответ на донорские клетки.

Показано также, что при аллотрансплантации периферической нервной ткани мышей C57BL/6 мышам BALB/c на 10-е сут гистологически определялась значительная клеточная инфильтрация в аллографтах [43]. При сравнении иммунного ответа мышей указанных линий на трансплантаты нервов и кожи (поскольку трансплантаты кожи являются «золотым стандартом» - их отторжение прямо коррелирует с клеточным и гуморальным ответом реципиентов) установлено [45], что как при трансплантации нерва, так и при трансплантации кожи регистрировался значительный клеточный иммунный ответ, пик которого приходился на 14-е сут после пересадки. Гуморальный иммунный ответ с нарастающими титрами антител достигал пика на 14-е и 21-е сут. Авторы не зарегистрировали значительной разницы между уровнем иммунного ответа, генерируемого в ответ на аллотрансплантаты нерва или кожи.

#### **4.2. Иммунный ответ при ксенотрансплантации НСК и НПК**

Известно, что внутримозговые нейральные ксенографты вызывают иммунный ответ реципиента с быстрым отторжением.

Так, [47] пересаживали клетки нейронального фенотипа, полученные из клеток пуповинной крови человека, в стриатум иммунодефицитных NOD SCID мышей. Через 5 дней после трансплантации эти клетки были живыми (доказано иммуногистохимическими исследованиями на митохондрии), экспрессировали нейральные и нейрональные маркеры (Nestin, TuJ1) и имели нейрональную морфологию. Но через 1 мес после трансплантации выживших клеток не нашли. Клеточная гибель не была вызвана Т-клеточным иммунным ответом (не было признаков Т-клеточно-опосредованного отторжения, CD4- и CD8-лимфоцитов, минимальные изменения микроглии и астроцитов).

В исследовании [33] НСК мыши пересаживали крысам с окклюзией срединной мозговой артерии в сопровождении или без назначения циклоспорина. Пролиферативный тест лимфоцитов шейных лимфоузлов, а также гистологическая оценка иммунного ответа не выявили разницы между животными, которым давали или не давали циклоспорин. Отмечено

только местное повышение экспрессии иммунологических маркеров (MHC I, MHC II, CD45, CD11b) вокруг места инъекции.

Результаты исследования [10] показали, что иммуногенность суспензий нейральных клеток свиньи при внутримозговом введении иммунокомпетентным крысам снижалась, если для размножения прекурсоров в культуре использовали митогены НСК (EGF, FGF-2). Если первичные (не культивированные в присутствии митогенов НПК из примордиального слоя эмбрионального мозга свиньи) тканевые графты полностью элиминировались до 35-х сут, графты НПК, полученных в культуре с ростовыми факторами, сохранялись до 35-х сут, а 2 из них - даже до 60-х сут. Некоторые трансплантаты вызывали минимальный иммунный ответ реципиента, тогда как большинство из них подвергалось отторжению с вовлечением цитотоксических Т-лимфоцитов, микроглии/макрофагов, иммуноглобулина М и комплемента. Популяции прекурсоров и первичные тканевые суспензии отличались по профилю иммунного ответа, который они вызывали. Когда иммунокомпетентным крысам вводили внутривентриально первичные клеточные суспензии, генерировался сильный первичный гуморальный ответ, а также регистрировались значительные уровни экспрессии MHC II в этих клетках; если же вводили культивированные НПК, такого ответа не регистрировали.

Иммунные реакции определялись также у крыс в ответ на ксенотрансплантацию ЭНТ человека [13]. При трансплантации эмбриональной ткани вентрального мезэнцефалона получено лучшую морфологическую картину и более длительное улучшение поведенческих рефлексов у крыс с моделью паркинсонизма, чем при ксенотрансплантации зрелой ткани мозга.

Последние исследования свидетельствуют, что возможной способностью аллогенных НСК вызывать иммунную активацию в отдаленном периоде после трансплантации нельзя пренебрегать; этот вопрос требует дальнейших исследований [46].

Так, [46] показали, что НСК человека распознаются и вызывают иммунный ответ в алло- и ксеногенных системах *ex vivo*, то есть они имеют низкий, но не незначительный иммунологический потенциал, уровень которого является достаточным для активации периферических лимфоцитов реципиента.

Таким образом, суммируя вышеприведенные данные, можно акцентировать внимание на нескольких аспектах. Во-первых, иммунопривилегированность ЦНС не является абсолютной. Ранее господствовала точка зрения, считающая ЦНС «иммунопривилегированной» зоной, вследствие изолированности от иммунной системы гематоэнцефалическим барьером и ограниченности лимфоциркуляции, что препятствует развитию иммунных реакций в ЦНС. В действительности, возможность долговременного приживания аллогенных стволовых клеток в

ткани интактного (не иммуносупрессированного) мозга является неоспоримым фактом [4]. Однако в то же время трансплантация клеток и тканей в мозг млекопитающих способствовала восстановлению интереса к вопросу об иммунном статусе мозга и его ответе на пересаживаемые ткани и опровержению точки зрения, считающей мозг «абсолютно иммунопривилегированной зоной», позволяющей выживать клеточным трансплантатам без отторжения [11,27]. Развитие иммунного ответа в пределах мозга является возможным, и может достигать такой же силы, как и в периферических зонах организма. Иммунные клетки проходят внутрь и вовне ткани ЦНС [18]; дендритные клетки в ответ на антигенный стимул мигрируют из ЦНС в глубокие затылочно-шейные лимфоузлы; в спинномозговой жидкости, а также в пораженных участках паренхимы ЦНС находят Т-, В-клетки и антитело-продуцирующие клетки [40]. Сложные взаимоотношения между иммунными и нейральными клетками до конца не определены.

Во-вторых, НСК и нейральные прогениторы могут экспрессировать достаточно широкий спектр иммунологически активных молекул, включая антигены гистосовместимости, что может определять их иммуномодулирующее действие на клетки иммунной системы при контактном взаимодействии, а также вызывать индукцию реакций иммунного отторжения или блокаду иммунных реакций при нейротрансплантации. При этом отторжение трансплантированных клеток происходит с генерацией аллоспецифических цитотоксических лимфоцитов и цитотоксических антител.

В-третьих, угнетение иммунных реакций при нейротрансплантации, в том числе и реакций отторжения, может объясняться несколькими механизмами:

- отсутствием или слабой экспрессией на поверхности НСК и МСК МНС I и II классов, ведущей к невозможности их распознавания разными популяциями Т-лимфоцитов;
- непосредственным взаимодействием НСК и МСК с Т-лимфоцитами, ведущим к клональной анергии или апоптозу последних из-за отсутствия костимулирующего сигнала от костимуляторных молекул;
- секрецией НСК и МСК биологически активных соединений, оказывающих иммуносупрессивное действие;
- супрессивным действием  $CD4^+CD25^+Foxp3^+$  регуляторных Т-лимфоцитов, способных супрессировать аллоспецифичные Т-лимфоциты, и рассматриваемые как средство индукции иммунологической толерантности к аллотрансплантатам для предотвращения острого и хронического отторжения трансплантатов [6].

Все эти механизмы в настоящее время являются неокончательно установленными и широко обсуждаются, поскольку в литературе имеются противоречивые данные за и против приведенных предположений. Вероятно, реализация иммунологических свойств НСК обусловлена многими механизмами, опосредованными клеточно-клеточным взаимодействием и секрецией растворимых факторов. Поскольку нельзя исключить вероятность распознавания иммунной системой антигенов, экспрессированных на НСК и НПК, необходимым условием успешной трансплантации и длительного выживания трансплантата является индукция толерантности.

## Литература

1. Демина Т.Н., Майлян Э.А., Гюльмамедова И.Д., Гюльмамедов В.А. Современные взгляды на иммунологию гестационного процесса. Репродуктивное здоровье женщины 2003; 19130: 43-48.
2. Лисяный Н.И., Гнедкова И.А. Иммунологические свойства нейрональных стволовых клеток. Нейроиммунология 2007; 5: 4-12.
3. Полтавцева Р.А., Марей М.В., Дубровина И.В. и др. Анализ развития стволовых нейральных клеток человека *in vitro*. Цитология. Cytology 2001; 43: 884-885.
4. Селедцова Г.В., Селедцов В.И., Рабинович С.С. и др. Трансплантация фетальных клеток в лечении неврологических расстройств. Клеточная трансплантация и тканевая инженерия 2008; 3: 49-56.
5. Сергеев В.С. Иммунологические свойства мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Клеточная трансплантация и тканевая инженерия 2005; 1: 39-42.
6. Сергеев В.С. Предотвращение острого и хронического отторжения трансплантатов у мышей адоптивным введением  $CD4^+CD25^+Foxp3^+$  регуляторных Т-лимфоцитов. Клеточная трансплантация и тканевая инженерия 2008; 3: 39-42.
7. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека. Иммунология 2001; 3: 4-12.
8. Цимбалюк В.И., Медведев В.В. Нейрогенные стволовые клетки.- Киев: Коваль, 2005.-595с.
9. Al Nimer F, Wennersten A., Holmin S. et al. MHC expression after human neural stem cell transplantation to brain contused rats. Neuroreport 2004; 15(12): 1871-1875.

10. Armstrong R.J., Harrower T.P., Hurelbrink C.B. et al. Porcine neural xenografts in the immunocompetent rat: immune response following grafting of expanded neural precursor cells. *Neuroscience* 2001; 106(1): 201-216.
11. Barker R.A., Widner H. Immune problems in central nervous system cell therapy. *NeuroRx* 2004; 1(4): 472-481.
12. Ben-Hur T. Immunomodulation by neural stem cells. *J.Neurol.Sci.* 2008; 265(1-2): 102-104.
13. Borlongan C.V., Stahl C.E., Cameron D.F. et al. CNS immunological modulation of neural graft rejection and survival. *Neurol.Res.*1996; 18(4): 297-304.
14. Bresjanac M. Neurotransplantation-induced plasticity in the recipient CNS: focusing on the recipient response. *Pflugers Arch.*2000; 440: 163-165.
15. Chen Z., Palmer T.D. Cellular repair of CNS disorders: an immunological perspective. *Hum Mol Genet.*2008; 17: 84-92.
16. Draper J.S., Pigott C., Thomson J.A., Andrews P.W. Surface antigens of human embryonic stem cells: changes upon differentiation in culture. *J.Anat.*2002; 200: 249-258.
17. Drukker M., Katz G., Urbach A. et al. Characterization of the expression of MHC proteins in human embryonic stem cells. *PNAS USA* 2002; 99: 9864-9869.
18. Engelhardt B. The blood-central nervous system barriers actively control immune cell entry into the central nervous system. *Curr Pharm Des.* 2008;14(16): 1555-65.
19. Goddard C.A., Butts D.A., Shatz C.J. Regulation of CNS synapses by neuronal MHC class I. *Proc.Natl.Acad. Sci.USA.*2007; 104(16): 6828-6833.
20. Hassan-Zahraee M., Ladiwala U., Lavoie P.M. et al. Superantigen presenting capacity of human astrocytes. *J.Neuroimmunol.*2000; 102: 131-136.
21. Ideguchi M., Shinoyama M., Gomi M. et al. Immune or inflammatory response by the host brain suppresses neuronal differentiation of transplanted ES cell-derived neural precursor cells. *J.Neurosci.Res.*2008; 86(9): 1936-1943.
22. Imboden M., Murphy K.R., Rachmilevich A.L. et al. The level of MHC class I expression on murine adenocarcinoma can change the antitumor effector mechanism of immunocytokine therapy. *Cancer Res.*2001; 61: 1500-1507.
23. Imitola J., Comabella M., Chandraker A.K. et al. Neural stem/progenitor cells express costimulatory molecules that are differentially regulated by inflammatory and apoptotic stimuli. *Am.J.Pathol.* 2004; 164(5): 1615-1622.
24. Kim D.E., Tsuji K., Kim Y.R. et al. Neural stem cell transplant survival in brains of mice: assessing the effect of immunity and ischemia by using real-time bioluminescent imaging. *Radiology* 2006; 241(3): 822-830.
25. Klassen H.J., Imfeld K.L., Kirov I.I. et al. Expression of cytokines by multipotent neural progenitor cells. *Cytokine* 2003; 22(3-4): 101-106.
26. Klassen H., Schwartz M.R., Bailey A.H., Young M.J. Surface markers expressed by multipotent human and mouse neural progenitor cells include tetraspanins and non-protein epitopes. *Neurosci.Lett.* 2001; 312(3): 180-182.
27. Krystkowiak P., Gaura V., Labalette M. et al. Alloimmunisation to donor antigens and immune rejection following foetal neural grafts to the brain in patients with Huntington's disease. *PLoS ONE* 2007; 2(1): 166.
28. Lepore A.C., Neuhuber B., Connors T.M. et al. Long-term fate of neural precursor cells following transplantation into developing and adult CNS. *Neuroscience* 2006; 142(1): 287-304.
29. Mammolenti M., Gajavelli S., Tsoulfas P., Levy R. Absence of major histocompatibility complex class I on neural stem cells does not permit natural killer cell killing and prevents recognition by alloreactive cytotoxic T lymphocytes in vitro. *Stem Cells* 2004; 22(6): 1101-1110.
30. McLaren F.H., Svendsen C.N., Van der Meide P., Joly E. Analysis of neural stem cells by flow cytometry: cellular differentiation modifies patterns of MHC expression. *J.Neuroimmunol.* 2001; 112: 35-46.
31. Medana I., Martinic M.A., Wekerle H., Neumann H. Transection of major histocompatibility complex class I-induced neurites by cytotoxic T-lymphocytes. *American J.of Pathology* 2001; 159: P.809-815.
32. Modo M., Mellodew K., Rezaie P. In vitro expression of major histocompatibility class I and class II antigens by conditionally immortalized murine neural stem cells. *Neurosci Lett.* 2003; 337(2): 85-88.
33. Modo M., Rezaie P., Heuschling P. et al. Transplantation of neural stem cells in a rat model of stroke: assessment of short-term graft survival and acute host immunological response. *Brain Res.* 2002; 958(1): 70-82.
34. Molcanyi M., Riess P., Bentz K. et al. Trauma-associated inflammatory response impairs embryonic stem cell survival and integration after implantation into injured rat brain. *J. Neurotrauma* 2007; 24(4): 625-637.
35. Molina-Holgado E., Vela J.M., Argivalo-Martin A., Guaza C. LPS/IFN-gamma cytotoxicity in oligodendroglial cells: role of nitric oxide and protection by the inflammatory cytokine IL-10. *Eur.J.Neurosci.*2001; 13(3): 493-502.
36. Nagai A., Mishima S., Ishida Y. et al. Immortalized human microglial cell line: phenotypic expression. *J.Neurosci.Res.*2005; 81: 342-348.
37. Neumann H., Wekerle H. Neuronal control of the immune response in the central nervous system: linking brain immunity to neurodegeneration. *J.Neuropathol. Exp.Neurology* 1998; 57:1-9.
38. Odeberg J., Piao J.H., Samuelsson E.B. et al. Low immunogenicity of in vitro-expanded human neural cells despite high MHC expression. *J.Neuroimmunol.*2005; 161: 1-11.
39. Panchision D.M., Chen H.L., Pistolatto F. et al. Optimized flow cytometric analysis of central nervous

system tissue reveals novel functional relationships among cells expressing CD133, CD15, and CD24. *Stem Cells* 2007; 25(6):1560-70.

40. Pedemonte E., Mancardi G., Giunti D. et al.

Mechanisms of the adaptive immune response inside the central nervous system during inflammatory and autoimmune diseases. *Pharmacol Ther.* 2006; 111(3): 555-566.

41. Poltavtseva R.A., Marey M.V., Aleksandrova M.A.

et al. Evaluation of progenitor cell cultures from human embryos for neurotransplantation. *Brain Res.Dev.Brain Res.* 2002; 134: 149-154.

42. Prat A., Biernacki K., Becher B., Antel J.P. B7 expression and antigen presentation by human endothelial cells: requirement for proinflammatory cytokines. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 2000; 59: 129-136.

43. Sen S.K, Lowe J.B.3rd, Brenner M.J. et al. Assessment of the immune response to dose of nerve allografts. *Plast.Reconstr.Surg.* 2005; 115(3): 823-30.

44. Sergent-Tanguy S., Vjoziers J., Bonnamain V. et al. Cell surface antigens on rat neural progenitors and characterization of the CD3 (+)/CD3 (-) cell populations. *Differentiation* 2006; 74(9-10): 530-41.

45. Trumble T., Gunlikson R., Parvin D. A comparison of immune response to nerve and skin allografts. *J Reconstr Microsurg.* 1993; 9(5):367-72.

46. Ubiali F., Nava S., Nessi V. et al. Allorecognition of human neural stem cells by peripheral blood lymphocytes despite low expression of MHC molecules: role of TGF-beta in modulating proliferation. *Int.Immunol.* 2007; 19(9): 1063-1074.

47. Walczak P., Chen N., Eve D. et al. Long-term cultured human umbilical cord neural-like cells transplanted into the striatum of NOD SCID mice. *Brain Res Bull.* 2007; 74(1-3): 155-63.

48. Wang X.J., Liu W.G., Zhang Y.H. et al. Effect of transplantation of c17.2 cells transfected with interleukin-10 gene on intracerebral immune response in rat model of Parkinson's disease. *Neurosci.Lett.*2007; 423(2): 95-99.

49. Widera D., Holtkamp W., Entschladen F. et al. MCP-1 induces migration of adult neural stem cells. *Eur.J.Cell Biol.* 2004; 83(8): 381-387.

50. Yang Y. Major histocompatibility complex class I antigen processing and presentation. *Mod.Asp.Immunol.* 2000; 1: 70-73.

*Поступила в июле 2009 г.*

---

# ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Л.Н. Прахова, М.В. Вотинцева, А.Г. Ильвес

Учреждение Российской академии наук Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

## NEUROVISUALISATION TECHNIQS: APPLICATION FOR RESEARCHES CNS IMPAIRMENTS IN MULTIPLE SCLEROSIS

L.N. Prakhova, M.V. Votintseva, A.G. Ilves

The Institute of Human Brain RAS, Saint-Petersburg

---

В последние годы исследователям, занимающимся проблемами патогенеза РС, стали доступны новые МРТ методики, обладающие большей чувствительностью к повреждению тканей по сравнению с традиционной МРТ и позволяющие оценивать состояние тканей ЦНС *in vivo*: МТР (определение коэффициента передачи намагниченности), ДВИ (диффузно взвешенное изображение), МРС (магнитно-резонансная спектроскопия). Несмотря на то, что результаты исследований с применением данных методик неоднозначны, в настоящее время ведется большая работа по их внедрению в клиническую практику.

**Ключевые слова:** центральная нервная система, рассеянный склероз, нейроимидж.

Recently the investigators in MS got the opportunity to use the new neurovisualisation techniques for researches CNS impairments *in vivo*: MTR (magnetization transfer ratio), DWI (diffusion weighted imaging), MRS (magnetic resonance spectroscopy). These latest methods are introducing in clinical practice.

**Key words:** central nervous system, multiple sclerosis, neuroimage.

---

Рассеянный склероз (РС) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием ограниченных зон воспаления, демиелинизации и аксонального повреждения в центральной нервной системе (ЦНС), которые могут быть выявлены морфологически и с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). До настоящего времени МРТ является наиболее информативным параклиническим методом диагностики РС. Международной экспертной группой под руководством профессора Мак-Дональда [59, 69] были разработаны диагностические критерии РС, активно использующие данные МРТ (в том числе с контрастированием) для определения диссеминации очагов поражения ЦНС во времени и в пространстве [12]. Наличие характерных изменений на МРТ может служить важным прогностическим критерием вероятности развития достоверного РС при дебюте демиелинизирующего поражения ЦНС (так называемый, клинически изолированный синдром – КИС), а также для прогноза скорости развития нетрудоспособности у пациентов с достоверным РС [7,

13, 82, 95]. С целью получения более четкого изображения и увеличения разрешающей способности применяются высокопольные МРТ-томографы (3; 7 Tesla). По результатам последних исследований высокопольная МРТ безопасна для пациентов и позволяет более подробно исследовать очаговые изменения головного мозга у больных РС. Она позволяет визуализировать очаги демиелинизации, расположенные в коре головного мозга и юкстакортикально. Известно, что применение парамагнетиков (в основном препаратов гадолиния) в качестве контраста при МРТ обследовании значительно повысило информативность и диагностическую ценность методики [5, 60]. В настоящее время для изучения гистохимических патологических процессов, развивающихся в мозговой ткани, разрабатываются новые контрастные вещества, например, Гадофлюорин М (Gf). В эксперименте обнаружено фокальное накопление Gf в очагах с Т-клеточной и макрофагальной инфильтрацией, демиелинизацией и экстравазацией альбумина. Показано, что МРТ с применением Gf яв-

ляется более чувствительным методом для выявления воспалительных изменений в головном мозге, нежели с применением Гадолиния [100].

В последние годы исследователям, занимающимся проблемами патогенеза РС, стали доступны новые МРТ методики, обладающие большей чувствительностью к повреждению тканей по сравнению с традиционной МРТ и позволяющие оценивать состояние тканей ЦНС *in vivo*: МТР (определение коэффициента передачи намагниченности), ДВИ (диффузно взвешенное изображение), МРС (магнитно-резонансная спектроскопия). Несмотря на то, что результаты исследований с применением данных методик неоднозначны, в настоящее время ведется большая работа по их внедрению в клиническую практику.

Изображение, полученное на основе коэффициента передачи намагниченности (МТР), оценивает целостность макромолекулярных структур. Пик МТР гистограммы отражает сумму оставшейся не пораженной ткани и понижается в случае деструкции, выраженность которой, используя данный метод, можно оценить количественно [23, 42, 81]. Исследования последних лет показали, что у больных РС с самого начала заболевания отмечается снижение МТР, в так называемом «нормально представленном белом веществе», а также в некоторых регионах коры и подкорковых структурах, содержащих серое вещество [10, 36]. При этом МТР изменения могут выявляться раньше появления достоверного снижения объема серого вещества [9, 49]. В то же время Vrenken H. и др. в исследовании пациентов с первично-прогрессирующим (ПП), вторично-прогрессирующим (ВП) и ремиттирующим (РТ) РС выявили значимое снижение МТР только у больных ВП РС в области мозолистого тела и гиппокампа [105]. Параметры МТР гистограмм в нормально представленном белом и сером веществе головного мозга коррелировали во всей группе больных с выраженностью неврологических нарушений, показателями тотальной атрофии и объемом очагов демиелинизации. Однако, Sharma J. и др. считают методику недостаточно чувствительной для выявления повреждения в нормально представленном сером веществе подкорковых структур [88].

Диффузно взвешенное изображение (ДВИ - *diffusion weighted imaging*) - метод, основанный на чувствительности МРТ к микроскопическому движению молекул воды. Основные показатели ДВИ: ADC - истинный коэффициент диффузии, MD - средний коэффициент диффузии (зависит от объема и целостности клеточного пространства) и FA - фракционная анизотропия или ENT - энтропия (отражает степень выравнивания клеточных структур внутри фибриллярных трактов так же, как их структурную целостность) [19, 91]. Изменения ДВИ у больных РС могут предшествовать за несколько недель выявлению очагов в T2-режиме МРТ [50]. Показано достоверное нарастание MD и снижение FA у больных КИС [40].

Однако эти изменения не прогнозировали ухудшения на традиционной МРТ. Диффузные изменения, выявляемые ДВИ, становятся более значимыми по мере нарастания длительности и тяжести заболевания [62]. Корреляции между ДВИ находками и характеристиками очагового поражения и результатами измерения состояния нормально представленного белого и серого вещества головного мозга лишь умеренные [102]. По мнению авторов, это связано с тем, что ДВИ отражает не столько «диффузное» поражение мозга в виде нейрональной, аксональной дегенерации, а изменяется за счет образования микроскопических очагов, которые не видны с помощью других МРТ техник. Наиболее строгие корреляции получены при изучении ДВИ в сером веществе головного мозга [83]. В некоторых исследованиях также обнаружено, что изменения в сером веществе головного мозга, выявленные посредством ДВИ, позволяют говорить о прогнозе заболевания [105]. Трактография - метод, позволяющий оценивать функционирование структур белого вещества, таких как кортикоспинальные тракты, мозолистое тело и другие проводящие пути. Трактография позволила глубже изучить состояние проводящих путей при РС, хотя применение в клинической практике данного метода пока ограничено [82, 108].

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия ( $^1\text{H}$  МРС) в настоящее время играет большую роль в оценке активности патологического процесса при РС [8, 60], так как позволяет оценить гистохимические процессы в ЦНС на основании содержания в тканях определенных метаболитов. В острых очагах демиелинизации выявлено повышение уровня Cho (холина) и Lac (лактата). Нарастание Cho является результатом активного разрушения миелина. Нарастание Lac отражает активное воспаление. В острых очагах демиелинизации может наблюдаться также снижение уровня Cr (креатина) [25, 27]. Все эти изменения обязательно сопровождаются значимым снижением уровня NAA (N-ацетиласпартата) [57]. Так как NAA - метаболит, выявляемый почти исключительно в нейронах, и содержится в нормальном мозге [28], то его снижение интерпретируется как проявление аксональной или нейрональной гибели. Недавно было обнаружено повышение уровня глутамата в острых очагах РС, что позволило предположить наличие взаимосвязи между аксональной гибелью в активных очагах и глутаматной эксайтотоксичностью [95]. После острофазового периода в период от нескольких дней до недели происходит снижение уровня Lac, уровень Cr также возвращается к норме в течение нескольких дней, или может оставаться слегка повышенным, возможно, в связи с развитием глиоза. Уровень Cho и липидов возвращается к норме в течение нескольких месяцев. NAA может оставаться сниженным или частично восстанавливаться сразу после окончания острого воспаления или на протяжении нескольких месяцев. Восстановление NAA может быть связано с разрешением отека или



частичной ремиелинизацией [28]. Первоначальные МРС исследования были сосредоточены на изучении очагов демиелинизации. Однако более поздние исследования показали, что метаболические изменения наблюдаются и за пределами очагов. Снижение NAA обнаружено в нормально представленном белом веществе, обычно отражая аксональную гибель [57]. Снижение NAA более характерно для поздних стадий РС, хотя может определяться и на ранних стадиях заболевания [30]. Степень снижения NAA уменьшается по мере удаления от центра очага [32], согласуясь с представлением о том, что диффузные изменения, по меньшей мере, частично связаны с аксоном, поврежденным в «бляшке» [104]. Однако снижение уровня NAA обнаружено и вне связи с очагами, выявленными на T2 взвешенных МРТ изображениях [31]. В очагах и в нормально представленном белом веществе наличие выраженного глиоза может быть причиной нарастания миоинозитола и Cr [95]. Fernando K.T. и соавт. отметили повышение уровня инозитола и снижение уровня NAA в нормально представленном белом веществе у больных с КИС, имевших характерные для РС изменения на МРТ сразу же после дебюта заболевания и в динамике через 1 и 3 года. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем этих метаболитов. Полученные результаты расцениваются авторами, как проявление глиального ответа в виде микроглиальной активации и реактивного астроцитоза в ответ на первичное поражение тканей. Изолированный глиальный ответ может служить ограничением воспаления и защитой аксонов на ранних стадиях заболевания [35]. Уровень глутамата так же может нарастать в нормально представленном белом веществе [95]. Кроме того,  $^1\text{H}$  МРС данные показали изменение сигнала от липидов или Cho [101] в областях, где только позже появлялись T2-гиперинтенсивные очаги. Эти находки позволяют предположить, что фокальная патология миелина может предшествовать развитию острого тяжелого воспаления [38]. Последние  $^1\text{H}$  МРС исследования при РС были сфокусированы на метаболических изменениях в сером веществе. Показано, что снижение NAA в коре больших полушарий может быть незначительным или отсутствовать на ранних стадиях заболевания, но приобретает существенное значение при прогрессировании заболевания [6, 37, 85, 86, 89]. В то же время в подкорковом сером веществе снижение уровня NAA более выражено на ранних стадиях заболевания [42, 47, 110]. В некоторых исследованиях  $^1\text{H}$  МРС и гистопатологические исследования проводились параллельно: общая потеря нейронов таламуса при аутопсии коррелировала со снижением NAA *in vivo* [22, 110].

Выше перечисленные методики позволяют комплексно оценить структурные изменения головного мозга. Многочисленные исследования последних лет показали, что тяжесть инвалидизации больных зависит не только от очагового демиелинизирующего поражения головного мозга, но и от выраженности

нейродегенеративных изменений. Оценивать объем мозговых структур, и соответственно судить о развитии атрофических процессов в головном и спинном мозге позволяет МРТ. В настоящее время атрофия головного мозга рассматривается, как наиболее специфический маркер тяжести заболевания [60]. Несмотря на большое количество работ, продемонстрировавших наличие атрофии головного мозга при РС и ее роль в развитии инвалидизации у пациентов, до настоящего времени остается не вполне ясным, какая из составляющих мозговой паренхимы – серое или белое вещество вовлекаются в патологический процесс первично и в большей степени. Неизвестными остаются последовательность и механизмы развития атрофии различных структур ЦНС [93].

Наличие атрофии серого вещества головного мозга выявляется уже на ранних стадиях РС, даже при минимальном объеме очагов демиелинизации [29]. Dalton С.М. и др. изучали атрофию мозгового вещества в 2-х группах больных – с клинически изолированным синдромом и достоверным РС [24]. Отмечено, что у больных с достоверным РС наблюдалось развитие атрофии коркового серого вещества и увеличение объема желудочков без уменьшения объема белого вещества. Подобные, но менее выраженные изменения отмечены и в группе больных с КИС. Авторы делают вывод, что атрофия серого вещества может являться более достоверным маркером нейродегенеративных изменений, происходящих в мозге. Однако в предыдущем исследовании больных с КИС отмечалось достоверное снижение фракции белого вещества без уменьшения фракции серого вещества [103]. Sailer M. и др. показали уменьшение средней толщины коркового слоя у больных РС по сравнению с контрольной группой в верхней и средней лобных извилинах, фронтобазальных отделах, рядом с лобными полюсами, в верхней и средней височных извилинах обоих полушарий. У пациентов с длительным анамнезом заболевания и тяжелой инвалидизацией отмечена локальная атрофия в области моторных зон коры обоих полушарий. Авторы высказывают предположение, что длительность заболевания отражается на «пространственном распределении толщины коры». Прогрессирование заболевания связано с истончением коры в определенных областях и является результатом накопления объема очагов T1 с различной степенью аксональной потери [84]. Prinster A. и др. показали, что у больных РС объем серого вещества был существенно ниже в лобно-височной коре левого полушария, предклинии, хвостатых ядрах обоих полушарий и передней части поясной извилины. В правом полушарии значимая потеря серого вещества была выявлена в постцентральной области [70]. В недавнем исследовании Charil A. и др. изучали взаимосвязь регионарного изменения толщины коры, объема очагов демиелинизации в белом веществе головного мозга и инвалидизации больных с различной степенью нетрудоспособности. Средняя толщина коры коррели-

рвала с объемом очагов и EDSS. Авторы делают вывод о том, что существуют специфические регионарные паттерны локальной атрофии при РС, отчетливо отличающиеся от сходных по возрасту здоровых людей. По мнению авторов, тропность атрофических процессов к областям, которые в большой степени связаны с другими структурами мозга, подтверждает, что нарушение проводников в белом веществе очагами демиелинизации может приводить к развитию атрофии коры [20].

Кроме атрофии коры внимание исследователей привлекают и подкорковые структуры головного мозга, содержащие серое вещество (базальные ганглии, таламус). Таламус модулирует афферентную и эфферентную информацию, осуществляет реципрокную взаимосвязь с корой головного мозга, мозжечком и базальными ганглиями и занимает центральное место в организации сенсорной, двигательной систем и осуществлении когнитивных функций [90].

В гистопатологическом и МРТ исследовании у больных ВП РС было показано 17-процентное снижение объема таламуса, снижение концентрации NAA (показатель нейродегенерации) и снижение нейрональной плотности с уменьшением количества нейронов в таламусе на 30-35% [22]. В последующем исследовании также было выявлено значительное снижение объема таламуса (на 25%) и концентрации NAA на 11% по сравнению со сходным по полу и возрасту контролем [110]. Снижение NAA строго коррелировало с объемом таламуса, а оба эти показателя - с длительностью заболевания. В исследованиях с использованием МТР и ДВИ Filippi M. и др., и Holtmannspotter M. и др. не выявили достоверных изменений в базальных ганглиях и таламусе у больных РС по сравнению со здоровым контролем [36, 46]. Однако Davies G.R. и др. в динамическом МТР исследовании 23 пациентов с ранним РТ РС (средняя продолжительность заболевания 1,9 лет, средняя EDSS 1,0 и меньше) была выявлена строгая корреляция между объемом очагов на исходном обследовании и уменьшением МТР в дальнейшем [26]. Однако методика исследования не позволяла ответить на вопрос: серое или белое вещество таламуса повреждается первично и в большей степени. Возможно, к уменьшению МТР приводило аксональное повреждение, однако, в таламусах много миелина и демиелинизация могла влиять на уменьшение МТР (мелкие очаги демиелинизации в сером веществе таламусов могут быть не видны на МРТ).

Помимо таламуса и другие подкорковые структуры, содержащие серое вещество, привлекают внимание исследователей. Bergmei R.A. и др. изучали изменения объема хвостатых ядер у 24 пациентов с РС по сравнению с 10 здоровыми добровольцами. Объем хвостатых ядер у больных РС был на 19% ниже здоровых лиц, однако не коррелировал с длительностью заболевания, инвалидизацией, тотальной атрофией головного мозга и объемом очагов на T2 и T1 взвешенных МРТ изображениях [14]. На осно-

вании полученных данных авторы высказали предположение о возможном наличии каких-либо, пока неизвестных, механизмов непосредственного поражения серого вещества подкорковых ядер. Prinster A. и др. также выявили уменьшение объема хвостатых ядер обоих полушарий у больных РС по сравнению со здоровым контролем. Однако, в отличие от предыдущего исследования, атрофия хвостатых ядер коррелировала с объемом очагов демиелинизации [70]. В динамическом исследовании пациентов с ранним ПП РС Sepulcre J. и др. была выявлена значимая корреляция между объемом очагов демиелинизации на T2 взвешенных МРТ изображениях и потерей серого вещества в таламусе. При повторном исследовании пациентов через год отмечалась потеря серого вещества в скорлупе, хвостатых ядрах и таламусе. На основании полученных результатов авторы делают вывод, что при раннем ПП РС атрофия наиболее выражена в сером веществе подкорковых ядер, что может свидетельствовать о повышенной чувствительности этих структур к нейродегенерации [87].

В исследовании, проведенном в Институте мозга человека (Санкт-Петербург) [1], сопоставлялись изменения объема мозговых структур с выраженностью неврологических нарушений у больных РС с различной степенью инвалидизации. Обработка и анализ электронных МРТ изображений были проведены у 55 пациентов. Выполненное исследование показало, что по мере прогрессирования заболевания у больных рассеянным склерозом развивается общая атрофия головного мозга и локальная атрофия мозжечка, подкорковых ядер и таламуса. Тотальная и локальная атрофия выше перечисленных мозговых структур развиваются независимо друг от друга. Выраженность тотальной атрофии коррелирует со степенью пирамидных, мозжечковых, чувствительных, зрительных нарушений и с тяжестью инвалидизации. Локальная атрофия подкорковых структур на ранних этапах заболевания проявляется уменьшением объема чечевицеобразных ядер, по мере развития заболевания в атрофический процесс вовлекаются хвостатые ядра, а на поздних этапах - таламус.

В настоящее время уже не вызывает сомнений, что при РС наряду с нейродегенеративным и демиелинизирующим процессами развивается функциональная реорганизация головного мозга, которая, вероятнее всего, носит компенсаторный характер. Функциональная реорганизация является проявлением одного из важнейших свойств ЦНС - пластичности. Пластичность мозга - достаточно хорошо изученный феномен, описанный при ряде неврологических заболеваний, таких как инсульт, болезнь Альцгеймера, опухоли мозга [18, 45, 56]. В основе функциональной реорганизации мозга могут лежать несколько различных механизмов - повышение экспрессии натриевых каналов аксонами, изменения в синапсах, вовлечение и включение параллельных существующих проводя-

щих путей или «латентных» связей и реорганизация участков мозга, отдаленных от места повреждения. Для изучения изменений функционального состояния ЦНС применяются функциональная МРТ (фМРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Функциональная МРТ основана на возможности определять изменения уровня оксигенации крови в различных регионах мозга при выполнении когнитивных или моторных заданий. Локальное повышение нейрональной активности приводит к возрастанию кровотока и потребления кислорода тканью. Повышение кровотока приводит к нарастанию соотношения между оксигенированным и дезоксигенированным гемоглобином. Последний является парамагнетиком и изменяет сигнал на T2-взвешенном изображении. Таким образом, дезоксигемоглобин выступает в роли «эндогенного контрастного вещества» и позволяет количественно оценивать регионарный кровоток, в том числе, в коре головного мозга и подкорковом сером веществе [61]. Одной из самых больших проблем интерпретации результатов фМРТ является то, что здоровые люди и пациенты с поражением какой-либо функциональной системы могут по-разному выполнять одно и то же задание. Поэтому при фМРТ исследованиях у больных РС в группу включают только пациентов без поражения функциональной системы, участвующей в выполнении задания (например, при моторных пробах исследуется только конечность без признаков пареза) [106] или используются пассивные движения в соответствии с определенным шаблоном [21].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – метод, основанный на использовании сверхкороткоживущих изотопов (кислорода, углерода, азота, фосфора и др.), которые являются составной частью тканевых метаболитов ЦНС. ПЭТ позволяет проводить прижизненную оценку метаболических процессов в головном мозге, в том числе, в сером веществе коры и подкорковых структур. Применение различных радиотрейсеров позволяет решать различные задачи. Например, применение в качестве трейсера EDTA или Co-55 позволяет оценивать состояние гематоэнцефалического барьера [52, 69, 98]. При обследовании человекообразных обезьян с экспериментальным энцефаломиелиитом показано, что недавно синтезированный флюоресцирующий дерибат конго красного – BMB (1,4-bis(p-aminostyryl)-2-methoxy benzene) селективно связывается с миелином, что позволяет визуализировать очаги демиелинизации [97]. Применение в качестве трейсера фтордезоксиглюкозы дает возможность оценить функциональное состояние серого вещества головного мозга в норме и при различных заболеваниях [33, 48, 53]. Необходимо отметить, что, в отличие от фМРТ, измерение СМГ при ПЭТ исследовании может проводиться не только при выполнении заданий (когнитивных или моторных), но и в состоянии покоя и отражает в этом случае не динамические, а достаточно стойкие изменения функциональной активности различных областей головно-

го мозга. Лимитирует применение ПЭТ относительно высокая стоимость процедуры и применение радиоактивных веществ.

Многочисленные фМРТ исследования, проводимые в последние годы, показали изменения регионарной активности мозга у больных РС [64]. Изменение площади регионов мозга, активизирующихся при выполнении какой-либо задачи, или вовлечение дополнительных регионов у больных РС по сравнению со здоровыми людьми описаны при исследовании зрительной, когнитивной и двигательной систем. Увеличение площади вовлечения регионов мозга при выполнении зрительных [107] и моторных заданий [39, 77] наблюдалось у пациентов с КИС, подозрительным на развитие РС, у пациентов с ранним РС [63, 65], у больных РТ РС при отсутствии неврологических нарушений [74]. При выполнении пациентами с РС с легкой и умеренной инвалидизацией (по сравнению со здоровыми добровольцами) моторных [54, 71] и когнитивных заданий [66, 96, 109], а также у пациентов с ПП РС [39, 76] и ВП РС [75] отмечено увеличение площади активизирующихся зон мозга. Сопоставление паттернов активизации регионов мозга у пациентов с различным фенотипом заболевания при выполнении простого моторного задания показало, что в самом начале заболевания (у пациентов с КИС) активизируются в основном сенсомоторные области контралатерального полушария. По мере развития РС (больные РТ РС без инвалидизации) наблюдается активация этих же зон в ипсилатеральном полушарии и вторичных дополнительных моторных зон контралатерального полушария. При нарастании инвалидизации активизируется контралатеральный таламус, а у пациентов с ВП РС и выраженной инвалидизацией отмечена активизация вторичных и третичных дополнительных зон обоих полушарий, которые активируются у здоровых людей только при выполнении сложного или нового движения [73]. В то же время у больных ПП РС по мере нарастания инвалидизации показано снижение активизации первичных моторных зон, что, по мнению авторов, может быть показателем истощения и нарушения процессов компенсаторной реорганизации мозга [21]. Площадь и количество корковых регионов, вовлеченных в выполнение задачи, коррелировали с увеличением объема очагов демиелинизации, выявляемых на T2 взвешенных изображениях МРТ при РТ и ВП РС [74, 76]. Степень повреждения нормально представленного серого и белого вещества головного мозга также может оказывать существенное влияние на вовлеченность регионов мозга при выполнении моторных задач. Это показано как в исследованиях с применением МРС [77], так и МТР и ДВИ [74, 76] у пациентов с различной степенью инвалидизации и на разных этапах заболевания (КИС, РТ и ВП РС). Lenzi D. и др. при изучении влияния повреждения мозолистого тела на степень активации коры у больных РС при выполне-

нии двигательных заданий показали, что степень повреждения мозолистого тела (по данным ДВИ) прямо коррелировала с гиперактивацией первичных и дополнительных моторных областей за счет замедления проведения импульсов по ингибирующим межполушарным волокнам [55].

Помимо головного мозга в процессы функциональной реорганизации могут вовлекаться спинной мозг и зрительный нерв. У пациентов с эпизодом изолированного острого поперечного миелита и отсутствием повреждения головного мозга [77] и у пациентов, перенесших оптический неврит [72] выявлено увеличение зон активизации коры ипсилатерального полушария при выполнении двигательного задания, выполняемого клинически неповрежденной доминантной рукой. Снижение активности в первичной зрительной коре [51, 79] и повышение вовлечения вторичных зрительных зон выявлено у пациентов, перенесших оптический неврит [107]. Паттерны корковой активности в данных исследованиях также как и в случае со спинным мозгом зависели от степени повреждения ткани.

Сопоставление результатов ПЭТ и МРТ показали наличие отрицательных корреляций между объемом очагов демиелинизации и регионарной СМГ [15, 34], что может говорить о важной роли очагов демиелинизации в нарушении метаболических процессов в сером веществе головного мозга. Derache N. и др. изучали изменения глобальной и регионарной СМГ у 17 пациентов с ранним РС и минимальной инвалидизацией по сравнению со здоровыми добровольцами [34]. У больных РС было выявлено значимое снижение СМГ в таламусе справа, в обоих полушариях мозжечка и в задней части нижней височной извилины слева. Кроме того, было отмечено повышение СМГ в нижней лобной извилине левого полушария, передней части височных извилин правого и левого полушария. Повышение регионарной СМГ, по мнению авторов, носит компенсаторный характер. Данное предположение подтверждается многочисленными фМРТ исследованиями, описанными выше.

При сопоставлении степени инвалидизации пациентов с результатами ПЭТ обследования значимых корреляций выявлено не было [15]. Результаты исследования взаимосвязи очаговой неврологической симптоматики и изменений СМГ у больных РС нами в литературе не найдено. При сопоставлении выраженности неврологических нарушений и изменений СМГ основное внимание исследователей направлено на изучение когнитивных, эмоционально-поведенческих дисфункций и патологической утомляемости [43]. Данные симптомы выявляются у большинства пациентов уже на ранней стадии болезни и нарастают по мере прогрессирования заболевания, внося существенную лепту в развитие инвалидизации больных РС [92]. Выраженность когнитивных нарушений коррелирует как с глобальным снижением СМГ, так и со снижением скорости метаболизма глюкозы лобных

долях, гиппокампе и таламусе [15,67,100]. Нарушения адаптационных психологических процессов коррелировало со снижением СМГ в лобной и лимбической областях коры [3]. Выявленные взаимосвязи между выраженностью нарушений психической сферы и изменениями СМГ в сером веществе головного мозга у больных РС, по мнению большинства исследователей, являются как результатом прямого повреждения серого вещества головного мозга, так и функционального разобщения взаимосвязи корковых и субкортикальных структур и функциональной реорганизацией вещества мозга в ответ на повреждение [11, 16, 17, 78]. Данные выводы подтверждаются нейробиологическими и МРТ исследованиями [44]. Необходимо отметить, что в связи с технической сложностью ПЭТ и большими материальными затратами, количество проведенных в мире исследований и включенных в них пациентов ограничено (число больных в каждом исследовании не превышало 50 человек).

Не смотря на то, что роль функциональной реорганизации в развитии клинической картины РС остается неясной, существуют определенные подтверждения того, что корковые адаптивные изменения участвуют в ограничении клинических проявлений связанных с РС структурных повреждений [39]. По мере развития заболевания функциональная реорганизация претерпевает изменения. Хотя динамических работ с использованием ПЭТ до настоящего времени не проводилось, отличие паттернов активизации серого вещества головного мозга в группах больных с различной тяжестью течения РС было показано в исследованиях, проведенных в ИМЧ РАН [2, 4]. Целью проведенного исследования являлось выявление структурно-функциональных изменений в коре и подкорковых структурах головного мозга у больных рассеянным склерозом с различной тяжестью течения заболевания. Обследовано 107 больных РС. Группу контроля составил 21 здоровый доброволец. Всем больным выполнялась МРТ по стандартной программе и ПЭТ-исследование с использованием фтордезоксиглюкозы. Целью проведенного исследования являлось выявление структурно-функциональных изменений в коре и подкорковых структурах головного мозга у больных рассеянным склерозом с различной тяжестью течения заболевания. Обследовано 107 больных РС. Группу контроля составил 21 здоровый доброволец. Всем больным выполнялась МРТ по стандартной программе и ПЭТ-исследование с использованием фтордезоксиглюкозы. Тяжесть инвалидизации составила от 0 до 8 баллов по шкале EDSS. С целью выявления патогенетических факторов прогрессирования РС пациенты были разделены на три группы (учитывался тип течения заболевания и его тяжесть): 1) PP РС - 62 человека, 2) PP РС, EDSS≤6 баллов - 34 человека, 3) PP РС, EDSS>6 баллов - 11 человек. Выявлено, что у больных РС при прогрессирующих типах РС при EDSS≤6 происходит значительно более распро-

страненное вовлечение в патологический процесс серого вещества головного мозга, проявляющееся не только регионарным снижением, но и относительным компенсаторным регионарным повышением скорости метаболизма глюкозы. Степень выраженности очаговых неврологических (пирамидных, мозжечковых и чувствительных) нарушений прямо коррелирует с регионарным повышением скорости метаболизма глюкозы в подкорковых ядрах, таламусе и ряде областей коры головного мозга, функционально связанных со структурами, отвечающими за выполнение нарушенных функций. Этот факт свидетельствует о наличии функциональной реорганизации коры и подкоркового серого вещества головного мозга, компенсаторно развивающейся по мере прогрессирования заболевания. При прогрессирующих типах течения РС у лиц с тяжелой инвалидизацией данных за регионарное компенсаторное повышение СМГ в коре и подкорковом сером веществе головного мозга не получено. Полученные данные позволили сделать вывод о развитии срыва функциональной реорганизации коры и подкоркового серого вещества головного мозга при тяжелом течении РС, который, вероятнее всего происходит на фоне прогрессирующей тотальной атрофии головного мозга и появления локальной атрофии подкорковых структур, в первую очередь таламусов.

Таким образом, в настоящее время можно говорить о том, что неврологический статус каждого конкретного пациента, время и скорость наступления прогрессирования заболевания и развития необратимых неврологических нарушений определяется балансом между воспалением, демиелинизацией, дегенерацией, ремиелинизацией и функциональной реорганизацией ЦНС. Многочисленные исследования последних лет показали, что тяжесть инвалидизации больных зависит не только от очагового демиелинизирующего поражения головного мозга, но и от выраженности нейродегенеративных изменений. Показано вовлечение в атрофические процессы, как белого, так и серого вещества ЦНС, в том числе коры больших полушарий, подкорковых ядер, таламуса. Использование современных МРТ техник показало наличие ультраструктурных нарушений в «неизмененных» регионах ЦНС. Функциональная МРТ и ПЭТ продемонстрировали наличие функциональных перестроек в головном мозге, развивающихся в ответ на повреждение тканей. Дальнейшее изучение развития структурных и функциональных изменений ЦНС на разных этапах заболевания может способствовать разработке новых методов восстановления утраченных функций и определения прогноза заболевания.

### Литература

1. Ильвес А.Г. Атрофические и метаболические изменения в головном мозге и их связь с неврологическими нарушениями при рассеянном склерозе. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург, 2008. - 20 с.
2. Ильвес А.Г., Прахова Л.Н., Катаева Г.В., Столяров И.Д., Тотолян Н.А., Скоромец А.А., Поздняков А.В. Клинико-радиологические (ПЭТ и МРТ) корреляции у больных рассеянным склерозом разной тяжести. Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2006; спец. вып. 3 «Рассеянный склероз»: 81-86.
3. Резникова Т.Н., Терентьева И.Ю., Катаева Г.В., Ильвес А.Г. ПЭТ-исследование головного мозга человека и психологические защитные механизмы личности больных рассеянным склерозом. Физиология человека 2004; 30 (4): 25-31.
4. Столяров И.Д., Ильвес А.Г., Прахова Л.Н., Катаева Г.В. и соавт. Изменения метаболизма глюкозы головного мозга у больных рассеянным склерозом и их роль в формировании клинической картины и в развитии прогрессирования заболевания. В кн. «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Руководство для врачей» под ред. Е.И.Гусева, И.А.Завалишина, А.Н.Бойко. Москва: Миклош, 2004: 140.
5. Тринитатский Ю.В. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением как показатель активности демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе. Материалы 10-й научно-практической конференции «Нейроиммунология». СПб, 2001: 268-270.
6. Adalsteinsson E., Langer-Gould A., Homer R.G., et al. Grey matter N-acetyl aspartate deficits in secondary progressive, but not relapsing-remitting multiple sclerosis. Am. J. Neuroradiol. 2003; 24: 1941-1945.
7. Amato M.P., Ponziani G., Bartolozzi M.L., Siracusa G. A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. J Neurol. Sci. 1999; 168(2): 96-106.
8. Arnold D.L., Riess G.T., Matthews P.M., et al. Use of proton magnetic resonance spectroscopy for monitoring disease progression of multiple sclerosis. Ann neurol. 1994; 36: 76-82.
9. Audoin B., Davies G., Rashid W., Fisniku L., Thompson A.J., Miller D.H. Voxel-based analysis of grey matter magnetization transfer ratio maps in early relapsing remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2007; 13(4): 483-489.
10. Audoin B., Ranjeva J.P., Au Duong M.V., Ibarrola D., Malikova I., Confort-Gouny S., Soulier E., Viout P., Ali-Chñrif A., Pelletier J., Cozzone P.J. Voxel-based analysis of MTR images: a method to locate gray matter

- abnormalities in patients at the earliest stage of multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 20(5): 765-771.
11. Bakshi R., Miletich R.S., Kinkel P.R., Emmet M.L., Kinkel W.R. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography shows both global and regional cerebral hypometabolism in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 1998; 8 (4): 228-234.
  12. Barkhof F., Filippi M., Miller D.H., et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-2069.
  13. Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int. Rev. Neurobiol.* 2007; 79: 423-447.
  14. Bermel R.A., Innus M.D., Tjoa C.W., Bakshi R. Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: a 3D MRI parcellation study. *Neuro Report* 2003; 14: 335-339.
  15. Blinkenberg M., Jensen C.V., Holm S., Paulson O.B., Sorensen P.S. A longitudinal study of cerebral glucose metabolism, MRI, and disability in patients with MS. *Neurology* 1999; 53: 149-153.
  16. Blinkenberg M., Rune K., Jensen C.V., Ravnborg M., Kyllingsbæk S., Holm S., Paulson O.B., Sorensen P.S. Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. *Neurology* 2000; 54: 558-564.
  17. Blinkenberg M., Rune K., Jonsson A., Holm S., Jensen C.V., Paulson O.B., Sorensen P.S. Cerebral metabolism in a case of multiple sclerosis with acute mental disorder. *Acta Neurol Scand* 1996; 94 (5): 310-313.
  18. Calautti C., Baron J.C. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke* 2003; 34: 1553-1566.
  19. Cassol E., Ranjeva J.P., Ibarrola D., Mőkies C., Manelfe C., Clanet M., Berry I. Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis: a tool for monitoring changes in normal-appearing white matter. *Mult Scler.* 2004; 10(2): 188-196.
  20. Charil A., Dagher A., Lerch J.P., Zijdenbos A.P., Worsley K.J., Evans A.C. Focal cortical atrophy in multiple sclerosis: relation to lesion load and disability. *Neuroimage*. 2007; 34(2): 509-517.
  21. Ciccarelli O., Toosy A.T., Marsden J.F., Wheeler-Kingshott C.M., Miller D.H., Matthews P.M., Thompson A.J. Functional response to active and passive ankle movements with clinical correlations in patients with primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006; 253(7): 882-891.
  22. Cifelli A., Arridge M., Jezzard P., Esiri M.M., Palace J., Matthews P.M. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2002; 52: 650-653.
  23. Comi G., Rovaris M., Leocani L., Martinelli V., Filippi M. Clinical and MRI assessment of brain damage in MS. *Neurol Sci.* 2001; 22 Suppl 2: 123-127.
  24. Dalton C.M., Chard D.T., Davies G.R., Miszkief K.A., Altmann D.R., Fernando K., Plant G.T., Thompson A.J., Miller D.H. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain* 2004; 127: 1101-1107.
  25. Davie C.A., Hawkins C.P., Barker G.J. et al. Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1994; 117: 49-58.
  26. Davies G.R., Altmann D.R., Rashid W., Chard D.T., Griffin G.M., Barker G.J., Kapoor R., Tompson A.J. and Miller D.H. Emergence of thalamic magnetization transfer ratio abnormality in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2005: 276-281.
  27. De Stefano N., Matthews P.M., Antel J.P., Preul M., Francis G., Arnold D.L. Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. *Ann. Neurol.* 1995; 38: 901-909.
  28. De Stefano N., Matthews P.M., Arnold D.L. Reversible decreases in N-acetylaspartate after acute brain injury. *Magn. Reson. Med.* 1995; 34: 154-159.
  29. De Stefano N., Matthews P.M., Filippi M., Agosta F., DeLuca M., Bartolozzi M.L. et al. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 2003; 60: 1157-1162.
  30. De Stefano N., Narayanan S., Francis G. et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 65-70.
  31. De Stefano N., Narayanan S., Francis S.J., et al. Diffuse axonal and tissue injury in patients with multiple sclerosis with low cerebral lesion load and no disability. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 1565-1571.
  32. De Stefano N., Narayanan S., Matthews P.M., Francis G., Antel J.P., Arnold D.L. In vivo evidence for axonal dysfunction remote from focal cerebral demyelination of the type seen in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 1933-1939.
  33. Dedeurwaerdere S., Jupp B., O'Brien T.J. Positron Emission Tomography in basic epilepsy research: a view of the epileptic brain. *Epilepsia.* 2007; 48 Suppl 4: 56-64.
  34. Derache N., Mariñ R.M., Constans J.M., Defer G.L. Reduced thalamic and cerebellar rest metabolism in relapsing-remitting multiple sclerosis, a positron emission tomography study: correlations to lesion load. *J Neurol Sci.* 2006; 245(1-2): 103-109.
  35. Fernando K.T.M., Swanton J.K., McLean M.A., Chard K.A., Miszkief K.A., Altmann D.R., Gordon R.M., Plant G.T., A.J. Thompson, Miller D.H. Serial MR spectroscopy of white matter in the first 3 years after the onset of a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2007; 13: 78.
  36. Filippi M., Bozzali M., Comi G. Magnetization transfer and diffusion tensor MR imaging of basal ganglia from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2001; 183(1): 69-72.
  37. Filippi M., Bozzali M., Rovaris M., et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest stages of multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 433-437.
  38. Filippi M., Rocca M.A., Martino G., Horsfield M.A., Comi G. Magnetization transfer changes in the nor-

- mal appearing white matter precede the appearance of enhancing lesion in patients with multiple sclerosis. *Ann. Neurol* 1998; 43: 809-814.
39. Filippi M., Rocca M.A., Mezzapesa D.M. et al. Simple and complex movement-associated functional MRI changes in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of MS. *Human Brain Mapping* 2004; 21: 108-117.
40. Gallo A., Rovaris M., Riva R., Ghezzi A., Benedetti B., Martinelli V., Falini A., Comi G., Filippi M. Diffusion-tensor magnetic resonance imaging detects normal-appearing white matter damage unrelated to short-term disease activity in patients at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2005; 62(5): 803-808.
41. Ge Y., Udupa J.K., Babb J.S., Kolson D.L., McGowen J.C. Magnetization transfer ratio histogram analysis of gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am Neuroradiology* 2001; 22: 470-475.
42. Geurts J.J., Reuling I.E., Vrenken H., et al. MR spectroscopic evidence for thalamic and hippocampal, but not cortical damage in multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 2006; 55: 478-483.
43. Herholz K. Cognitive dysfunction and emotional-behavioural changes in MS: the potential of positron emission tomography. *J Neurol Sci*. 2006; 245(1-2): 9-13.
44. Hoffmann S., Tittgemeyer M., von Cramon D.Y. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20(3): 275-280.
45. Holodny A.I., Schulder M., Ybasco A. et al. Translocation of Broca's area to the contralateral hemisphere as the result of the growth of a left inferior frontal glioma. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 941-943.
46. Holtmannspotter M., Inglese M., Rovaris M., Rocca M.A., Codella M., Filippi M. A diffusion tensor MRI study of basal from patients with ADEM. *J Neurol Sci*. 2003; 206(1): 27-30.
47. Inglese M., Liu S., Babb J.S., Mannon L.J., Grossman R.I., Gonen O. Three-dimensional proton spectroscopy of deep gray matter nuclei in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2004; 63: 170-172.
48. Jagust W., Reed B., Mungas D., Ellis W., Decarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology* 2007; 69(9): 871-877.
49. Khaleeli Z., Cercignani M., Audoin B., Ciccarelli O., Miller D.H., Thompson A.J. Localized grey matter damage in early primary progressive multiple sclerosis contributes to disability. *Neuroimage*. 2007; 37(1): 253-261.
50. Кьккер W., Ruff J., Gaertner S., Mehnert F., Mader I., Ндгеle T. Modern MRI tools for the characterization of acute demyelinating lesions: value of chemical shift and diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* 2004; 46(6): 421-426.
51. Langkilde A.R., Frederiksen J.L., Rostrup E., et al. Functional MRI of the visual cortex and visual testing in patients with previous optic neuritis. *Eur J Neurol* 2002; 9: 277-286.
52. Larsson H.B., Stubgaard M., Frederiksen J.L., Jensen M., Henriksen O., Paulson O.B. Quantitation of blood-brain barrier defect by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA in patients with multiple sclerosis and brain tumors. *Magn Reson Med*. 1990; 16(1): 117-131.
53. Laws S.M., Perneczky R., Drzezga A., Diehl-Schmid J., Ibach B., Вдuml J., Eisele T., Furstl H., Kurz A., Riemenschneider M. Association of the tau haplotype H2 with age at onset and functional alterations of glucose utilization in frontotemporal dementia. *Am J Psychiatry* 2007; 164(10): 1577-1584.
54. Lee M., Reddy H., Johansen-Berg H. et al. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 47: 606-613.
55. Lenzi D., Conte A., Mainero C., Frasca V., Fubelli F., Totaro P., Caramia F., Inghilleri M., Pozzilli C., Pantano P. Effect of corpus callosum damage on ipsilateral motor activation in patients with multiple sclerosis: a functional and anatomical study. *Hum Brain Mapp*. 2007; 28(7): 636-644.
56. Machulda M.M., Ward H.A., Borowski B., et al. Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology* 2003; 61: 500-506.
57. Mattews PM, De Stefano N, Narayanan S et al. Putting magnetic resonance spectroscopy study in context: axonal damage and disability in multiple sclerosis. *Semin. Neurol*. 1998; 18: 327-336.
58. McDonald I.W., Compston A., Edan G., Goodkin D., Hartung H., Lublin F.D., McFarland H.F., Paty D.W., Polman C.L., Reingold S.C., Sandberg-Wollheim M., Sibley W., Thompson A., Noort S., Weinschenker B.Y., Wolinsky J.S. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50 (1): 121-127.
59. Miller D.H., Barkhof F., Berry I. et al. Magnetic resonance imaging in monitoring the treatment of multiple sclerosis: concerted action guidelines. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 683-688.
60. Miller D.H., Barkhof F., Frank J.A., Parker G.J., Thompson A.J. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002; 125: 1676-1695.
61. Ogawa S., Menon R.S., Tank D.W. et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 1993; 64: 803-812.
62. Oreja-Guevara C., Rovaris M., Iannucci G., Valsasina P., Caputo D., Cavarretta R., Sormani M.P., Ferrante P., Comi G., Filippi M. Progressive gray matter damage in patients with relapsing-remitting multiple

- sclerosis: a longitudinal diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol.* 2005; 62(4): 578-584.
63. Pantano P., Iannetti G.D., Caramia F. et al. Cortical motor reorganisation after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain* 2002; 125: 1607-1615.
64. Pantano P., Mainero C., Caramia F. Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies. *J Neuroimaging.* 2006; 16(2): 104-114.
65. Pantano P., Mainero C., Iannetti G.D. et al. Contribution of corticospinal tract damage to cortical motor reorganisation after a single clinical attack of multiple sclerosis. *NeuroImage* 2002; 17: 1837-1843.
66. Parry A.M., Scott R.B., Palace J. et al. Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain* 2003; 126: 2750-2760.
67. Paulesu E., Perani D., Fazio F., Comi G., Pozzilli C., Martinelli V., Filippi M., Bettinardi V., Sirabian G., Passafiume D., Anzini A., Lenzi G.L., Canal N., Fieschi C. Functional basis of memory impairment in multiple sclerosis: a [18F]FDG PET study. *Neuroimage* 1996; 4 (2): 87-96.
68. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G., Filippi M., Hartung H.P., Kappos L., Lublin F.D., Metz L.M., McFarland H.F., O'Connor P.W., Sandberg-Wollheim M., Thompson A.J., Weinshenker B.G., Wolinsky J.S. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005; 58(6): 840-846.
69. Pozzilli C., Bernardi S., Mansi L., Picozzi P., Iannotti F., Alfano B., Bozzao L., Lenzi G.L., Salvatore M., Conforti P. et al. Quantitative assessment of blood-brain barrier permeability in multiple sclerosis using 68-Ga-EDTA and positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51(8): 1058-1062.
70. Prinster A., Quarantelli M., Orefice G., Lanzillo R., Brunetti A., Mollica C., Salvatore E., Morra V.B., Coppola G., Vacca G., Alfano B., Salvatore M. Grey matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Neuroimage.* 2006; 29(3): 859-867.
71. Reddy H., Narayanan S., Woolrich M. et al. Functional brain reorganisation for hand movement in patients with multiple sclerosis: defining distinct effects of injury and disability. *Brain* 2002; 125: 2646-2657.
72. Rocca M.A., Agosta F., Mezzapesa D.M. et al. A functional MRI study of movement-associated cortical changes in patients with Devic's neuromyelitis optica. *NeuroImage* 2004; 1: 1061-1068.
73. Rocca M.A., Colombo B., Falini A., Ghezzi A., Martinelli V., Scotti G., Comi G., Filippi M. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol.* 2005; 4(10): 618-626.
74. Rocca M.A., Falini A., Colombo B. et al. Adaptive functional changes in the cerebral cortex of patients with non-disabling MS correlate with the extent of brain structural damage. *Ann Neurol* 2002; 51: 330-339.
75. Rocca M.A., Gavazzi C., Mezzapesa D.M. et al. A functional magnetic resonance imaging study of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *NeuroImage* 2003; 19: 1770-1777.
76. Rocca M.A., Matthews P.M., Caputo D. et al. Evidence for widespread movement-associated functional MRI changes in patients with PPMS. *Neurology* 2002; 58: 866-872.
77. Rocca M.A., Mezzapesa D.M., Falini A. et al. Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganisation in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of MS. *NeuroImage* 2003; 18: 847-855.
78. Roelcke U., Kappos L., Lechner-Scott J., Brunnschweiler H., Huber S., Ammann W., Plohmann A., Dellas S., Maguire R.P., Missimer J., Radu E.W., Steck A., Leenders K.L. et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997; 48 (6): 1566-1571.
79. Rombouts S.A., Lazeron R.H., Scheltens P. et al. Visual activation patterns in patients with optic neuritis: an fMRI pilot study. *Neurology* 1998; 50: 1896-1899.
80. Ropele S., Strasser-Fuchs S., Augustin M., Stollberger R., Enzinger C., Hartung H.P., Fazekas F. A comparison of magnetization transfer ratio, magnetization transfer rate, and the native relaxation time of water protons related to relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000; 21(10): 1885-1891.
81. Rovaris M., Agosta F., Sormani M.P., Inglese M., Martinelli V., Comi G., Filippi M. Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: a medium-term follow-up study. *Brain* 2003; 126(Pt 10): 2323-2332.
82. Rovaris M., Filippi M. Diffusion tensor MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2007; 17 Suppl 1: 27S-30S.
83. Rovaris M., Gass A., Bammer R., Hickman S.J., Ciccarelli O., Miller D.H., Filippi M. / Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65(10): 1526-1532.
84. Sailer M., Fischl B., Salat D., Tempelmann C., Busa E., Bodammer N. et al. Focal cortical thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 1734-1744.
85. Sarchielli P., Presciutti O., Tarducci R., et al. Localized (1)H magnetic resonance spectroscopy in mainly cortical grey matter of patients with multiple sclerosis. *J.Neurol* 2002; 249: 902-910.
86. Sastre-Gariga J., Ingle G.T., Chard D.T. et al. Metabolite changes in the normal appearing gray matter and white matter are linked with disability in early primary progressive multiple sclerosis. *Arch. Neurol* 2005; 62: 569-573.



87. Sepulcre J., Sastre-Garriga J., Cercignani M., Ingle G.T., Miller D.H., Thompson A.J. Regional gray matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol.* 2006; 63(8): 1175-1180.
88. Sharma J., Zivadinov R., Jaisani Z., Fabiano A.J., Singh B., Horsfield M.A., Bakshi R. A magnetization transfer MRI study of deep gray matter involvement in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2006; 16(4): 302-310.
89. Sharma R., Narayana P.A., Wolinsky J.S. Grey matter abnormalities in multiple sclerosis proton magnetic resonance spectroscopy imaging. *Mult.Scler.* 2001; 7: 221-226.
90. Sherman S.M. and Guillery R.W. Exploring the Thalamus. San Diego, CA: Academic Press – 200 p.
91. Sijens P.E., Irwan R., Potze J.H., Mostert J.P., De Keyser J., Oudkerk M. Relationships between brain water content and diffusion tensor imaging parameters (apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy) in multiple sclerosis. *Eur Radiol.* 2006; 16(4): 898-904.
92. Simioni S., Ruffieux C., Bruggimann L., Annoni J.M., Schlupe M. Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly.* 2007; 137(35-36): 496-501.
93. Simon J.H. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Mult Scler.* 2006; 12(6): 679-687.
94. Simone I.L., Carrara D., Tortorella C., Liguori M., Lepore V., Pellegrini F., Bellacosa A., Ceccarelli A., Pavone I., Livrea P. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology.* 2002; 59(12): 1922-1928.
95. Srinivasan R., Sailasuta N., Hurd R., Nelson S., Pelletier D. Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Brain* 2005; 128: 1016–1025.
96. Staffen W., Mair A., Zauner H. et al. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain* 2002; 156: 1275–1282.
97. Stankoff B., Bottlaender M., Aigrot M., Dolle F., Wang Y., Lubetzki C., Zalc B. Imaging demyelination and remyelination in the CNS: the promise of positron emission tomography. *Multiple sclerosis* 2007; 13: S23.
98. Stevens H., Jansen H.M., De Reuck J., Lemmerling M., Strijckmans K., Goethals P., Lemahieu I., de Jong B.M., Willemsen A.T., Korf J. <sup>55</sup>Cobalt (Co) as a PET-tracer in stroke, compared with blood flow, oxygen metabolism, blood volume and gadolinium-MRI. *J Neurol Sci.* 1999; 171(1): 11-18.
99. Stoll G., Ladewig G., Jesaedt L., Toyka K.V., Bendzus M. Magnetic resonance imaging: highly sensitive detection of inflammatory lesions in MOG-induced EAE by the novel contrast agent gadofluorine M. *Multiple sclerosis* 2007; 13: S 71, P246.
100. Sun X., Tanaka M., Kondo S., Okamoto K., Hirai S. Clinical significance of reduced cerebral metabolism in multiple sclerosis: a combined PET and MRI study. *Ann Nucl Med* 1998; 12 (2): 89-94.
101. Tartaglia M.C., Narayanan S., De Stefano N. et al. Choline is increased in pre-lesional normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2002; 249: 1382-1390.
102. Tavazzi E., Dwyer M.G., Weinstock-Guttman B., Lema J., Bastianello S., Bergamaschi R., Cosi V., Benedict R.H., Munschauer F.E. 3rd, Zivadinov R. Quantitative diffusion weighted imaging measures in patients with multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2007; 36(3): 746-754.
103. Traboulsee A., Dehmeshki J., Brex R.W., Dalton C.M., Chard D.T., Barker G.J. et al. Normal-appearing brain tissue MTR histograms in clinically isolated syndromes suggestive of MS. *Neurology* 2002; 59: 126-128.
104. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.* 1998; 338: 278-285.
105. Vrenken H., Pouwels P.J., Ropele S., Knol D.L., Geurts J.J., Polman C.H., Barkhof F., Castelijns J.A. Magnetization transfer ratio measurement in multiple sclerosis normal-appearing brain tissue: limited differences with controls but relationships with clinical and MR measures of disease. *Mult Scler.* 2007; 13(6): 708-716.
106. Wang J., Hier D.B. Motor reorganization in multiple sclerosis. *Neurol Res.* 2007; 29(1): 3-8.
107. Werring D.J., Bullmore E.T., Toosy A.T. et al. Recovery from optic neuritis is associated with a change in the distribution of cerebral response to visual stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 441–449.
108. Wilson M., Tench C.R., Morgan P.S., Blumhardt L.D. Pyramidal tract mapping by diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: improving correlations with disability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(2): 203-207.
109. Wishart H.A., Saykin A.J., McDonald B.C. et al. Brain activation patterns associated with working memory in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2004; 62: 234–238.
110. Wylezinska M., Cifelli A., Jezard P., Palace J., Alecci M., Matthews P.M. Thalamic neurodegeneration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 60: 1949-1954.

*Поступила в марте 2009 г.*

## **ИММУНОПАТОЛОГИЯ, ФРАКТАЛЬНОСТЬ, КОГНИТИВНЫЙ СТИЛЬ — ИНТЕГРАТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ШИЗОТИПИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА И ПРОГРЕДИЕНТНЫХ ФОРМ ШИЗОФРЕНИИ**

**Б.Г. Бутома\***, **А.М. Петров\*\***, **И.Д. Столяров\*\***, **В.Б. Слезин\***,  
**Е.А. Корсакова\***, **Е.В. Шульц\***, **Т.А. Аристова\***

\*Государственное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева», Санкт-Петербург

\*\*Учреждение Российской академии наук Институт мозга человека РАН, Санкт-Петербург

## **IMMUNOPATHOLOGY, FRACTAL ANALYSIS, COGNITIVE STYLE — INTEGRATIVE STUDY OF SCHIZOTYPAL DISORDER AND PROGRESSIVE FORMS OF SCHIZOPRENIA**

**B.G. Butoma\***, **A.M. Petrov\*\***, **I.D. Stolyarov\*\***, **V.B. Slezin\***,  
**E.A. Korsakova\***, **E.V. Shultz\***, **T.A. Aristova**

\*Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint-Petersburg

\*\*The Institute of the Human Brain RAS, Saint-Petersburg

---

В работе на основании интегративного междисциплинарного подхода на основании оценки иммунного статуса организма, фрактального анализа ЭЭГ и изучения когнитивных стилей было показано, что пациенты, страдающие шизотипическим расстройством (F 21 по МКБ-10) имеют достоверные отличия от прогрессивных форм шизофрении. Настоящее исследование позволяет определить ориентиры дальнейших исследований в области патогенеза шизотипического расстройства и открывает новые возможности, как для дифференциальной диагностики, так и для комплексной этиопатогенетической реабилитации больных с данным видом психического расстройства.

Based on investigation of parameters of immune system, fractal analysis of ECG and peculiarities of cognitive style it was shown that patients with schizotypal disorder (F21 according to ICD-10) have a statistically distinctions from the patients with progressive forms of schizophrenia. Current study permits to determine further ways in investigations of pathogenesis of schizotypal disorder and disclose a new opportunities as for differential diagnoses and complex etiopathogenic rehabilitation of the patient with such kind of mental disorder.

---

В последние годы сформировалось представление о целесообразности междисциплинарного подхода при исследовании заболеваний нервной системы [13, 18]. Эта тенденция нашла отражение в формировании нового научного направления психонейроиммунофизиологии [12, 14 15, 16, 20–22, 26; 33, 36], позволяющего по-новому подойти к решению актуальных клинических задач.

На наш взгляд актуальной и нерешенной задачей в психиатрии является дифференциация шизотипического расстройства и прогрессивных форм

шизофрении и, соответственно, выработка новых подходов к лечению. Поэтому совместные усилия нейроиммунологов, психофизиологов и психологов могли бы способствовать прогрессу в решении данной клинической проблемы.

Следует остановиться на том, что нозологическая традиция германской, а в последующем — и отечественной психиатрии включает т.н. шизотипические расстройства (группа F21 в рубрикации МКБ-10) в группу нарушений шизофренического спектра, одновременно сводя представление об эти-

опатогенеза данных страданий к концепции единого диссоциирующего процесса с разными темпами прогрессивности. Подобный подход в клинике приводит к малодифференцированной тактике фармакотерапии (различия сводятся, в основном, к используемым дозам одних и тех же психотропных препаратов в зависимости от клинически определяемой «прогрессивности» и выраженности психопатологических феноменов), психотерапии [6] (сформировавшиеся в процессе работы с невротическими и условно здоровыми пациентами методы механически переносятся в психиатрическую клинику) и социальной реабилитации [13]. Клиническая реальность свидетельствует о существенных недостатках описанной теоретической концепции и определяемой ею лечебно-реабилитационной системы: если нам удастся добиться значительного успеха в коррекции собственно психотической продукции у больных параноидной шизофренией, то существенного улучшения состояния шизотипических пациентов, как правило, не происходит.

Задачей настоящего исследования явился ориентировочный поиск новых оснований для патогенетической дифференциации шизотипических расстройств и прогрессивных форм шизофрении с целью перспективной разработки новых стратегий лечения и реабилитации данного контингента больных. Выбор методов был обусловлен стремлением выявить особенности указанных форм патологии на фундаментальных уровнях биологической организации и психического функционирования. Действительно, в настоящее время иммунная система рассматривается как высшая и интегрирующая в иерархии регуляторных систем [12, 14–16, 24, 26]; концепция фрактального хаоса в рамках синергетической парадигмы позволяет определить структурно-функциональные детерминанты любого биологического процесса [10,19]; стилевой подход в психологии нацелен на отражение основ индивидуальной психики [23, 25].

Исходя из задач исследования, особенности иммунного статуса были исследованы у 57 больных шизофренией, из них группу больных параноидной шизофренией (F 20.0 по МКБ–10) составили 23 человека, простой формой шизофренией (F 20.6 по МКБ–10) – 15 человек, шизотипическим расстройством (F 21 по МКБ–10) – 11 человек и шизоаффективным расстройством (F 25 по МКБ–10) – 8 человек. Группу сравнения составили родственники больных шизофренией – 22 человека. В исследование включались пациенты, которые на момент обследования иммунологических параметров не имели клинических и лабораторных признаков инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний. В группу сравнения включались родственники больных, у которых кроме отсутствия указанной соматической «почвы» не отмечалось каких либо клинически значимых психопатологических расстройств и ранее верифицированных диагнозов.

Иммунологические исследования выполнялись по стандартным методикам [8, 9]. Для оценки состояния иммунной системы в периферической крови определялись следующие количественные и функциональные показатели:

1) численность (в процентах) субпопуляций лимфоидных клеток – зрелых Т-лимфоцитов – CD3<sup>+</sup>; Т-лимфоцитов-хелперов – CD4<sup>+</sup>; Т-лимфоцитов супрессорных/цитотоксических – CD8<sup>+</sup>; В-лимфоцитов – CD20<sup>+</sup>; иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – отношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>;

2) концентрация в плазме крови иммуноглобулинов классов А, G, М (IgA, IgG, IgM);

3) активность (бактерицидность) нейтрофилов по НСТ-тесту (тест восстановления нитросинего тетразолия);

4) чувствительность (сенсбилизация) иммунных клеток к нейроспецифическим антигенам (белку S-100, антигену нейрональных мембран, основному белку миелина, галактоцереброзидам С-I-типа);

5) концентрация в плазме циркулирующих иммунных комплексов;

6) интерфероновый статус и цитокиновый профиль.

Исследование интерферонового статуса проводилось в лаборатории разработки противовирусных препаратов и индукторов интерферона НИИ гриппа. Методика основана на том, что интерферон обладает антивирусной активностью, проявляющейся в торможении репродукции вируса и, следовательно, в ингибировании его цитопатического действия, проявляющегося в деструкции монослоя специально подобранной линии клеток после инкубации с вирусом.

Определение уровня цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8, INF-γ) проводилось с помощью иммуноферментного метода с использованием тест-системы (ООО «Протеиновый контур»).

Полученные данные обрабатывались с применением методов математической статистики (при помощи пакета прикладных компьютерных программ STATISTICA-6.0). На основании анализа полученных данных были сделаны следующие выводы:

При шизофрении были обнаружены общие для всех форм заболевания расстройства нейроиммунных взаимодействий, к ним можно отнести: 1) патологические изменения в системе фагоцитов (нарушение бактерицидной активности по НСТ-тесту), 2) поражение ЦНС на уровне не только нейронов, но и глии, 3) распад корреляционных связей между интерлейкинами (IL-4; IL-6; IL-8; INF-γ), что позволяет предположить нарушение регуляции клеточного гомеостаза и межклеточного взаимодействия в процессе иммунного ответа, а также нарушение взаимодействия между реакциями неспецифического (врожденного) и приобретенного (адаптивного) иммунитета.

Наряду с нарушениями нейроиммунного взаимодействия, общими для всех форм шизофрении, были найдены и некоторые частные особенности для каждой отдельной формы заболевания.

Они сводятся в основном к следующим:

1. При параноидной форме шизофрении отмечается ослабление клеточного фактора иммунитета, первое звено гуморального иммунитета (IgM) практически не реагирует на изменения внутреннего гомеостаза, о чем говорит выраженное снижение вариабельности.

2. При простой форме шизофрении отмечается более глубокое поражение ЦНС на уровне как нейронов, так и глии (больше выражено разрушение нейрональных мембран и нарушение процессов, происходящих в глии). Нарушен клеточный и гуморальный иммунитет – ослаблен клеточный фактор и резко снижена реактивность первого звена гуморального иммунитета.

3. При шизоаффективном расстройстве наблюдается более выраженное ослабление окислительно-восстановительных процессов и бактерицидной активности нейтрофилов (по НСТ-тесту) (в сравнении с параноидной и простой формами шизофрении) и повышение реактивности процессов, в которых участвуют как нейроны и их мембраны, так и глиа (в основном, наружные мембраны миелина и олигодендроцитов).

4. Шизотипическое расстройство характеризуется: а) более глубокими (по сравнению с другими формами шизофрении) нарушениями в клеточном иммунитете, в клеточных нейрональных мембранах и нейроглии (не только в ЦНС, но и в периферических отделах); более выраженными процессами демиелинизации; б) избыточной реактивностью гуморального иммунитета; в) выраженной реакцией гиперсенсibilизации к белку S-100 (при других формах шизофрении недостоверной), а следовательно, нарушением  $Ca^{2+}$ -зависимых процессов (регуляция ионных каналов  $Ca^{2+}$  в нейрональных мембранах и  $Ca^{2+}$ -зависимое фосфорилирование белков), нарушением процесса созревания нейронов и транспорта ГАМК через мембрану нейронов, специфическими изменениями константы диссоциации лиганд-рецепторных комплексов для основных нейромедиаторов (ацетилхолиновых, серотониновых и дофаминовых); г) снижением адаптивной «аутоиммунной» функции, вследствие чего не устраняются антигены, устраняемые в норме. Существенные отличия в нейроиммунных взаимодействиях у больных с шизотипическим расстройством позволяют говорить о специфичности этих нарушений и ставить вопрос о «патогенетической независимости» шизотипического расстройства [2].

Нами были изучены фрактальные показатели электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при различных формах шизофрении. Используемый метод основан на анализе фрактального хаоса ЭЭГ, уровень которого определяется особенностями флуктуаций амплитуд-

ных значений мощности  $\alpha$ - и  $\theta$ - ритма. Хаос – это непредсказуемый, случайный процесс, возникающий в детерминированной системе, приводящий к тому, что изменение состояния системы во времени нельзя однозначно предсказать и воспроизвести. Одним из типов хаоса является фрактальный хаос, присущий фракталам. Фракталы – это широкий класс явлений, главной особенностью которых является самоподобная иерархически организованная структура. Самоподобие подразумевает, что внешне, с точки зрения формы, фрактальный объект состоит из большого числа точных или статистических «копий» самого себя, которые последовательно обнаруживаются на все более подробных масштабных шкалах. Фрактальный анализ флуктуаций показателей системы позволяет количественно оценить ее устойчивость. ЭЭГ регистрировалась по международной системе «10-20». Материалом для математической обработки ЭЭГ служили сигналы отведений F3, F4, O1, O2. Математический анализ активности в точках Fp1 и Fp2 не проводился по причине высокой вероятности искажения сигнала артефактами от движения глаз, а в Fz, Cz и Pz – как в отведениях расположенных по вертексу и не несущих информации о деятельности конкретных областей коры головного мозга. Математической обработке (пакет программ MATLAB версии 6.0 и BORLAND C++ BUILDER версии 6.0) подвергалась ЭЭГ в состоянии пассивного бодрствования на участках, не содержащих физиологических и технических артефактов, а также лишенных пароксизмальной биоэлектрической активности. Основными численными характеристиками результатов фрактального анализа ЭЭГ являлись b1 – фрактальный индекс низкочастотных флуктуаций мощности ритма и b2 – фрактальный индекс среднечастотных флуктуаций мощности ритма. Обследовано 55 пациентов в возрасте от 20 до 43 лет, страдающих различными формами шизофрении и шизотипического расстройства (20 пациентов с диагнозом “шизотипическое расстройство”, 20 – с диагнозом “шизофрения параноидная”, 15 – с диагнозом “шизоаффективное расстройство”). ЭЭГ больных сравнивалась с показателями здоровых обследуемых. В группе параноидной шизофрении отмечается: для  $\alpha$ -ритма – снижение средних значений фрактального коэффициента  $\beta_2$  по сравнению с показателями у здоровых обследуемых и, снижение средних значений  $\beta_1$  по правосторонним отведениям, для  $\theta$ -ритма – повышение средних значений  $\beta_1$  по сравнению с показателями здоровых обследованных, преимущественно в лобных отведениях (F3, F4). В группе больных шизотипическим расстройством для  $\alpha$ -ритма – отмечалось снижение средних значений  $\beta_1$  и  $\beta_2$  по сравнению с показателями здоровых обследуемых, для  $\theta$ -ритма – повышение средних значений  $\beta_1$  и  $\beta_2$  по сравнению с показателями здоровых обследованных, причем  $\beta_2$  – преимущественно – в лобных отведениях (F3, F4). В группе шизоаффективных расстройств: для  $\alpha$ -рит-

Таблица 1

Фрактальные индексы флуктуаций мощности ритма у здоровых испытуемых и у больных шизофренией

Фрактальный индекс	Отведения	Группы			
		Норма	Параноидная шизофрения	Шизоаффективное расстройство	Шизотипическое расстройство
Альфа-ритм					
$\beta 1^1$	F3	<b>036<sup>2</sup></b> 0.05	<b>036</b> 0.05	<b>036</b> 0.08	0.27* 0.06
	F4	<b>0.49</b> 0.06	<b>037*</b> 0.09	<b>036*</b> 0.12	<b>032*</b> 0.03
	O1	<b>0.40</b> 0.12	<b>0.41</b> 0.06	<b>0.40</b> 0.08	<b>0.28*</b> 0.14
	O2	<b>0.44</b> 0.11	<b>0.40</b> 0.02	<b>034*</b> 0.09	<b>0.34*</b> 0.08
$\beta 2$	F3	<b>2.98</b> 0.09	2.50* 0.11	2.73* 0.13	<b>2.84</b> 0.22
	F4	<b>3.04</b> 0.12	2.53* 0.15	<b>2.78*</b> 0.12	<b>2.76*</b> 0.18
	O1	<b>3.76</b> 0.12	<b>2.83*</b> 0.19	<b>2.90*</b> 0.20	<b>2.76*</b> 0.23
	O2	<b>3.87</b> 0.16	2.71* 0.20	<b>2.85*</b> 0.20	<b>2.79*</b> 0.23
Тета-ритм					
$\beta 1$	F3	<b>0.25</b> 0.04	<b>038*</b> 0.07	<b>0.26</b> 0.07	<b>0.31*</b> 0.07
	F4	<b>030</b> 0.09	<b>039*</b> 0.10	<b>0.39*</b> 0.04	<b>0.29</b> 0.10
	O1	<b>0.21</b> 0.04	<b>0.24</b> 0.05	<b>0.23</b> 0.13	<b>0.42*</b> 0.13
	O2	<b>0.24</b> 0.03	<b>0.26</b> 0.06	<b>0.34*</b> 0.15	<b>0.36*</b> 0.05
$\beta 2$	F3	<b>2.66</b> 0.10	2.82* 0.13	3.05* 0.16	<b>2.88*</b> 0.15
	F4	<b>2.74</b> 0.15	<b>2.73</b> 0.15	<b>2.93*</b> 0.17	<b>2.57*</b> 0.14
	O1	<b>2.62</b> 0.13	<b>2.56</b> 0.14	<b>2.72</b> 0.20	<b>2.40*</b> 0.12
	O2	<b>2.36</b> 0.13	2.59* 0.11	2.62* 0.16	<b>2.51*</b> 0.13

<sup>1</sup> $\beta 1$  и  $\beta 2$  – фрактальные индексы низкочастотных флуктуаций и среднечастотных флуктуаций мощности ритма. <sup>2</sup> Сырые данные – средние значения, средние величины – их нормированное отклонение. \*Степень достоверности различий средних значений в группах больных с разными формами шизофрении и здоровыми испытуемыми –  $p > 0,05$ .

ма - отмечается снижение средних значений  $\beta 1$  и  $\beta 2$  по сравнению с показателями здоровых обследуемых, для  $\theta$ -ритма – повышение средних значений  $\beta 1$  по сравнению с показателями здоровых обследуемых, преимущественно – в затылочных отведениях (O1, O2). Полученные результаты приведены в таблице 1.

Полученные результаты позволяют предположить, что отсутствие психопатологической продукции

в форме бреда и галлюцинаций при шизотипических расстройствах связано с «хаотической интактностью» электрической активности правого полушария, а «полисемантизм», столь для семиотических систем шизотипических пациентов (и как следствие его – неспособность к адекватной интернализации социально-приемлемых паттернов поведения) объясняется дискордантными с нормой фрактальными феномена-

ми в лобных отделах левого полушария. В свою очередь, легкость образования психотических феноменов в клинической картине параноидных пациентов связано с «хаотической заинтересованностью» электрической активности правого полушария. Приведенные замечания хорошо согласуются с литературными данными [27-30, 32, 34, 35].

В данном исследовании были проанализированы стилевые профили больных шизотипическим расстройством и параноидной шизофренией. Механизм, благодаря которому возможен любой психический процесс отражения, - оперирование информацией [1, 7]. Устойчивые индивидуальные характеристики информационных процессов входят в понятие когнитивного стиля [11, 25]. Совокупность когнитивных стилей личности определяется как стилевой профиль. Таким образом, психическая деятельность в целом и психологическая адаптация – в частности, во многом обусловлена особенностями когнитивных процессов, а стилевой профиль личности становится важной компонентой оценки адаптивных возможностей индивидуума. Выделяют несколько би- и квадрупольных стилевых континуумов, среди которых основными являются: полезависимость-поленезависимость - способность преодолевать внешний организованный контекст-поле, ассоциирующаяся с дифференцированностью эмоционального и поведенческого реагирования, развитием чувства личностной идентичности, сформированностью зрелых психологических защит; узость-широта диапазона эквивалентности - особенности ориентации на черты сходства или различия воспринимаемых объектов и связанная с этим понятийная дифференциация; ригидность-гибкость познавательного контроля – степень субъективной трудности в смене способов переработки информации в ситуации когнитивного конфликта, что обусловлено степенью интеграции вербального и перцептивного опыта; импульсивность-рефлексивность - индивидуальные различия в скорости и продуктивности принятия решений; толерантность-интолерантность к нереалистическому опыту - возможность принятия впечатлений, не соответствующих или противоречащих имеющимся у человека представлениям, которые он оценивает как правильные и очевидные.

Обследовано 40 больных шизотипическим расстройством и 50 больных параноидной шизофренией. Возрастной диапазон: 20-40 лет, давность заболевания от 5 до 20 лет. Использовались методы: «Скрытые фигуры» и «Скорость завершения рисунка», «Свободная сортировка слов», «Свободная сортировка цветов», «Словесно-цветовая интерференция», «Сравнение похожих рисунков», Роршах-тест [25], «Индекс жизненного стиля» [3], «Тип отношения к болезни» [4, 5], «Копинг-тест» [31]. В изучаемых группах выделены доминирующие когнитивные профили. Для пациентов, страдающих различными формами малопрогредиентной шизофрении, это сочетание полезависимости,

рефлексивности, ригидности, дифференциации и толерантности к нереалистическому опыту. У больных, страдающих параноидной шизофренией, преобладает поленезависимость, импульсивность, ригидность, склонность к интеграции, интолерантность к нереалистическому опыту.

Таким образом, шизотипические пациенты отличаются неартикулированностью системы психического отражения (восприятия поля, эмоциональной реактивности, личностной идентичности и образа телесного Я) и отсутствием познавательной пластичности, что по всей вероятности компенсируется повышенной рефлексивностью, сужением диапазона эквивалентности и расширением диапазона приемлемости психических феноменов. Результатом функционирования данной системы оказывается обширная и громоздкая понятийная сфера, предназначенная для непрерывной малопродуктивной категоризации многочисленных, неоформленных и нестойких психических сенсаций. При внешней «гиперрефлексивности», пациенты оказываются лишенными сколько-нибудь упорядоченной и стабильной Я-концепции, а следовательно – и системы отношений. Большая часть когнитивной энергии расходуется не на решение объективных задач (внешняя деятельность не обладает достаточной мотивирующей силой, т.к. постоянно флуктуируют понятия смысла и алгоритма как деятельности, так и социальной активности вообще), а на попытки «самоопределения», препятствующие полному психическому растворению «в поле». Описанные особенности с одной стороны резко нарушают социальную адаптацию (нестойкость системы интерперсональных отношений, нестабильность социальной продуктивности, отсутствие «онтологической уверенности», как экзистенциальной базы личностного функционирования), с другой – «препятствуют» формированию очерченных клинико-психопатологических феноменов психотического регистра.

Пациенты, страдающие различными формами параноидной шизофрении, характеризуются склонностью к артикулированному восприятию поля, однако при этом наблюдается своеобразный «дефицит рефлексии» и «апрагматизм» в оперировании информацией. Быстро и точно сенсорно «выделяя» тот или иной феномен, пациенты не стараются гармонично связать его с наблюдавшимися ранее и интериоризировать в личный опыт. Основной когнитивной задачей для них становится «заметив, отстранить»: как можно быстрее ассоциировать новый образ с чем-либо поверхностно-похожим и полностью идентифицировать его с одним из понятий довольно ограниченного и фантазийно бедного личного тезауруса. Клиническим выражением описанного сочетания когнитивных стилей оказывается склонность к «классической» психотической: истинным и псевдогаллюцинациям, сверхценным идеям и бреду. Пациент не пытается «анализировать феномен», а стремится скорее тер-

минологически тривиально онтологизировать его и конфронтировать с ним («меня преследуют, слышу голоса, внутри головы показывают картинки»).

По мнению авторов, настоящее исследование позволяет определить ориентиры дальнейших исследований в области патогенеза шизотипических расстройств и параноидной шизофрении и открывает новые возможности, как для дифференциальной диагностики, так и для комплексной этиопатогенетической реабилитации больных данными психическими заболеваниями. Полученные результаты можно считать достоверными, поскольку одной из возможностей верификации результатов полученных при изучении любой системы, является подтверждение тех же фак-

тов и раскрытие их механизмов на более глубоком уровне организации процесса [17]. Например, закономерности, полученные при анализе работы органа, проявляются при исследовании перестроек его функциональных элементов. Данные, полученные физиологическими методами, объясняются при их биохимическом исследовании [12].

Таким образом, в проведенном исследовании своеобразие шизотипического расстройства и его отличие от других прогрессивных форм шизофрении подтверждается по трем позициям: параметрам иммунного гомеостаза, электрофизиологической активности головного мозга и особенностями когнитивных процессов.

### Литературы

1. Арлычев А.Н. Саморегуляция, деятельность, сознание. СПб.: «Наука», 1992: 150.
2. Бутома Б.Г. Расстройства психонейроиммунного взаимодействия у больных эндогенными психическими заболеваниями. Автореф. дисс...док. мед наук. СПб., 2008: 42.
3. Вассерман Л.И., Ерышев О.Ф., Клубова Е.Б. и др. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля: Пособие для врачей и психологов. СПб.: Издво НИПИ им. В.М. Бехтерева, 1998: 48.
4. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В. Психологическая диагностика типов отношения к болезни при психосоматических и нервно-психических расстройствах. Метод. рекомендации. СПб.: 1991: 23.
5. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.В., Вукс А.Я. Методика для психологической диагностики типов отношения к болезни: методические рекомендации. Л.: 1987: 27.
6. Вид В.Д. Психоаналитическая психотерапия при шизофрении. СПб.: 1993: 236.
7. Гусева Т.А., Кудинов С.И. Проявления любознательности учащихся с разными стилями понимания. Учебное пособие. Бийск: НИЦ БиГПИ.:1999: 408–425.
8. Иммунологические методы. Под ред. Г.Фримеля.– М.: Медицина, 1987.– 472 с.
9. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врачей. СПб.: «Гиппократ», 1998: 156.
10. Князева Е.Н. Курдюмов С.П. Законы эволюции и самоорганизации сложных систем. М.: 1994:45.
11. Когнитивная психология. Под ред. В.Н.Дружинина, Д.В.Ушакова.- М.: ПЕР СЭ, 2002: 480.
12. Корнева Е.А, Шекоян В.А. Регуляция защитных функций организма. Л.: «Наука», 1982: 139.
13. Коцюбинский А.П., Скорик А.И., Аксенова И.О. и др. Шизофрения: уязвимость – диатез – стресс – заболевание. СПб.: «Гиппократ +2004»: 336.
14. Крыжановский Г.Н. Некоторые общебиологические закономерности и базовые механизмы развития патологических процессов. Архив патологии. 2001; 1: 44-46.
15. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: Руководство. М.: «Медицина», 1997: 420.
16. Магаева С.В., Морозов С.Г., Нейроиммунофизиология. М.: изд. НИИ биомед. Химии: 2005: 160.
17. Мисарович М. (Mesarović M.) Теория систем и биология. Точки зрения теоретика. Теория систем и биология. М.: «Наука», 1971: 90-128.
18. Незнанов Н.Г., Акименко А.М., Коцюбинский А.П., Школа В. М. Бехтерева: от психоневрологии к биопсихосоциальной парадигме. СПб.: ВВМ, 2007: 248.
19. Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой. М.: «Прогресс» 1986.
20. Сепиашвили Р.И. Иммунофизиология мозга. International J. Immunorehabilitation 2003; 5 (1): 5-18.
21. Сепиашвили Р. И. Функциональная система иммунного гомеостаза. Аллергология и иммунология 2003; 4 (2): 5-14.
22. Судаков К.В. Иммунные механизмы системной деятельности организма: факты и гипотезы. Иммунология. 2003, 24. (6): 372-381.
23. Фестингер Л. Теория когнитивного диссонанса: Пер. с англ. СПб.: «Ювента», 1999: 318.
24. Хлуновский А.С., Старченко А.А. Концепция болезни поврежденного мозга. Методологические основы.- СПб.: Лань, 1999; 256 с.
25. Холодная М.А. Когнитивные стили: О природе индивидуального ума. М.: ПЕР СЭ, 2002; 304 с.
26. Ader R., Cohen N. Conditioned immunopharmacological responses: Psychoneuroimmunology / Ed. by R.Ader. – N.Y., London: Acad. Press, 1981: 281-319.

27. Aragno C., Bartko JJ., Gold JM., Buchanan R.W. Prediction of neuropsychological performance by neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatr.* 1999; 156: 1349 -57.
28. Deakin JFW. The neurobiology of schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry.* 1996; 9: 51 - 6.
29. Heckhausen H. *Motivation und Handeln.* 2 Aufl. Gottingen; Toronto; Hogrefe, 1990.
30. Hunt JMcV. The psychological basis for using pre-school enrichment as an antidote for cultural deprivation. *Merrill - Palmer Quarterly;* 10, 1964; 109-248.
- 31 Lazarus RS, Folkman S. *Coping and adaptation.*// WD.Gentry (Ed.). *The handbook of behavioural medicine.* N.Y., 1984; 282-325.
32. Liddle PF, Morris DL. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br. J Psychiatr.* 1991; 158: 179 - 86.
33. Rosch P.J. Future directions in psychoneuroimmunology: psychoelectro neuroimmunology? *Stress, the Immune system and Psychiatry / Ed. by B.E.Leonard, K.Miller. – N.Y., 1995: 207-231.*
34. Rossell SL, David AS. The neuropsychology of schizophrenia: recent trends. *Current Opinion in Psychiatry.* 1997; 10: 26 - 9.
35. Sowell ER, Levitt J et al. Brain abnormalities in early onset schizophrenia spectrum disorder observed with statistical parametric mapping of structural magnetic resonance images. *Am J Psychiatr.* 2000; 157: 1475 - 84.
36. Zimmerman A. W. Commentary: immunological treatments for autism: in search of reasons for promising approaches. *Journ. Autism and Development Dis.* 2000; 30 (5): 481-484.

*Поступила в августе 2009 г.*



---

## КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА ПРИ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛИТАХ У ПОДРОСТКОВ

Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Л.А. Алексеева, С.Г. Григорьев, Л.В. Говорова  
ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», Санкт-Петербург

## PROGNOSTIC CRITERIA OF MULTIPLE SCLEROSIS DEVELOPMENT AMONG CHILDREN WITH LEUCOENCEPHALITIS

N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova, L.A. Alekseeva, S.G. Grigoriev, L.V. Govorova  
The Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg

---

Проведен клинико-лучевой мониторинг в течение 1-8 лет за 127 детьми с лейкоэнцефалитами в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Установлено, что развитие рассеянного склероза в исходе лейкоэнцефалита наблюдалось только среди подростков от 11 до 17 лет. Авторы выявили 7 прогностических критериев развития рассеянного склероза: наличие более 10 очагов на МРТ, локализующихся только в белом веществе ЦНС; ретробульбарного неврита и нарушения продукции половых гормонов. Разработана модель прогноза, основанная на вычислении коэффициента логистической регрессии, которая позволяет прогнозировать рассеянный склероз в 94,3% случаев.

**Ключевые слова:** лейкоэнцефалит, прогноз, рассеянный склероз, подростки

During 1-8 years the clinically-radial monitoring of 127 children with leucoencephalitis in the age from 6 month to 17 years was conducted. It was determined that multiple sclerosis after leucoencephalitis could be seen only among the kids in the age of 11 up to 17. The authors determined 7 prognostic criteria of multiple sclerosis development: presence of more than 10 lesions on the magnetic resonance imaging (MRI), localized only in the white substance of central nervous system; retrobulbar (optic) neuritis and disorder of output of sex hormones. It was developed a model of forecasting, based on calculation of the coefficient of logistic regression, which help to forecast multiple sclerosis in 94,3%.

**Key words:** leucoencephalitis, forecast, multiple sclerosis, teenagers

---

### Введение

Поражение белого вещества головного и спинного мозга у детей встречается у 75-80% детей с инфекционными заболеваниями ЦНС, характеризующаясь развитием синдрома лейкоэнцефалита (ЛЭ) или лейкоэнцефаломиелита (ЛЭМ) [4, 5]. Среди этиологических агентов, вызывающих развитие ЛЭ, могут быть вирусы: группа герпес-вирусов, энтеровирусы, вирус краснухи, кори, вирус клещевого энцефалита, гриппа, парвовирус В19; некоторые бактериальные возбудители: боррелии бургдорфери и стрептококки, а также хламидии и микоплазмы. В зависимости от объема поражения белого вещества и количества очагов ЛЭ классифицируются на одноочаговые, многоочаговые (или диссеминированные) и диффузные. Проведение лучевой диагностики и клинический мониторинг

позволили установить, что данное заболевание может иметь различные исходы от полного выздоровления или формирования легкого неврологического дефицита до тяжелых остаточных проявлений [3]. Однако наиболее драматичным исходом ЛЭ является трансформация его в рассеянный склероз (РС), в виду неуклонного прогрессирования данного заболевания, а также отсутствия до настоящего времени эффективной терапии, приводящей к выздоровлению. Известно, что основное место в патогенезе ЛЭ имеет инфекционно-воспалительный процесс, тогда как РС относится к иммунопатологическим заболеваниям ЦНС, характеризующимся развитием аутоиммунных механизмов. Однако причины трансформации одного заболевания в другое не известны. Данные

литературы свидетельствуют о том, что РС у взрослых развивается в молодом возрасте, а у детей чаще встречается у подростков, но, тем не менее, описаны случаи заболевания даже у детей первых лет жизни. Прогнозирование исходов ЛЭ, особенно касающихся проблемы формирования РС, до настоящего времени представляет большие трудности в связи со схожестью клинических и МРТ параметров этих заболеваний при первичном обострении [1, 2]. Как правило, требуется динамическое наблюдение за переболевшими ЛЭ в течение нескольких месяцев, а иногда и лет, для уточнения исходов. Однако своевременное прогнозирование развития РС при ЛЭ у детей позволит оптимизировать терапию и улучшить исходы данного заболевания путем снижения частоты неблагоприятных последствий.

Известны различные способы прогнозирования течения ЛЭ у детей. Так, возможность прогноза различных вариантов течения диссеминированных ЛЭМ может быть основана на оценке комплекса клинических, лучевых и иммунологических параметров, включающих выраженность общинфекционного и общемозгового синдромов, размер очагов и площади поражения белого вещества головного мозга по данным МРТ, а также лабораторных характеристик иммунного ответа: уровень общего IgE и цитокинов - ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ , отношение CD4/CD8 и относительного числа CD20 в периферической крови. Однако, результатом анализа представленных параметров является прогнозирование острого, подострого или хронического течения ЛЭ и установление выздоровления или различной степени неврологического дефицита, а не развитие РС [6].

В настоящее время известны различные способы диагностики РС, позволяющие дифференцировать данное заболевание с ЛЭ, основанные на клинических и лучевых параметрах, а также с применением исследования ЦСЖ методом электрофореза с определением олигоклональных полос. При этом в основу диагностики РС положен принцип «диссеминации во времени и пространстве». Таким образом, необходимо развитие не менее 2 очагов, локализующихся в белом веществе, которые возникли с промежутком во времени более 1 месяца. Недостатком методики является то, что необходимо осуществлять клинико-лучевой мониторинг за пациентом в течение, как правило, нескольких месяцев для постановки диагноза [8].

Другие авторы предлагают для диагностики РС совокупность симптомов: клинических, лучевых и лабораторных [9]. В частности к клиническим симптомам относят следующие: отсутствие лихорадки и нарушения сознания и развитие только одного неврологического симптома заболевания, к лучевым параметрам: наличие перивентрикулярной локализации очагов в белом веществе, отсутствие поражения серого вещества (таламусов и базальных ганглиев). Также прогностически значимым является выявление

у пациентов в ЦСЖ методом электрофореза олигоклональных полос, что встречается у 40-67% пациентов с РС. Недостатком данного способа является то, что использование совокупности этих параметров не обеспечивает должного процента чувствительности, специфичности, а, следовательно, и точности прогноза. Кроме того, определение олигоклональных полос в ЦСЖ требует специального оборудования и достаточно трудоемко и дорогостояще.

В связи со сказанным, целью настоящего исследования явилась разработка критериев, позволяющих прогнозировать развитие РС при ЛЭ у детей.

### Материалы и методы

Авторы проводили клинико-неврологический и лучевой мониторинг в остром периоде заболевания и в катамнезе в течение 1-8 лет за 127 детьми с ЛЭ в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, госпитализированных в клинику нейроинфекций НИИДИ с 1998г по 2008г. Диагноз ЛЭ устанавливался на основании клинических данных, свидетельствующих об очаговой неврологической симптоматике, а также подтверждения инфекционной этиологии заболевания и/или получения положительной динамики от проводимой терапии, при обязательном выявлении по данным МРТ поражения преимущественно белого вещества ЦНС. Для определения локализации и объема поражения головного мозга в течение 1-3 суток от момента госпитализации в стационар всем пациентам проводилось МРТ головного мозга на сверхпроводящем магнитном томографе "Signa" 1,5 Т фирмы General Electric. Программа лучевого обследования включала применение импульсных последовательностей: SE ИП (T1 ВИ, T2 ВИ, FLAIR ИП), в большинстве случаев вводился контраст. В последующем МРТ проводилось через 3, 6 и 12 месяцев, а далее - при необходимости до стабилизации МР-картины или полного регресса МР-картины.

Всем больным осуществлялась этиологическая верификация заболевания путем исследования крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в вирусологической лаборатории НИИДИ (зав. лаборатории д.б.н. Е.А.Мурина). Вирусологическое исследование включало определение титров специфических антител IgM и IgG методом ИФА и ДНК возбудителей методом ПЦР на вирусы: простого герпеса 1/2 типа (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), герпес 6 типа, Эпштейна-Барр (ВЭБ), варицелла-зостер (ВВЗ), клещевого энцефалита (КЭ), энтеровирусы, парвовирус В19. Для диагностики энтеровирусной инфекции также использовалась модифицированная реакция связывания комплемента (мРСК), с определением антигена различных штаммов энтеровирусов в крови, ЦСЖ. Для диагностики энцефалитов, вызванных боррелиями, хламидиями и микоплазмами, применяли также ИФА с определением IgM и IgG крови и ПЦР крови и ЦСЖ. При проведении ИФА использовались тест-системы производства

ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, для ПЦР – ООО «AmpliSens» производства ООО «ИнтерЛабСервис», Москва. Для диагностики ВПГ, ЦМВ и ВЭБ также использовался иммуноцитохимический метод с применением моноклональных антител и выявлением антигенов вирусов в лимфоцитарной взвеси и клетках ЦСЖ (тест-система фирмы Dako). В крови методом ИФА определялись следующие гормоны: фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий (ЛГ), тестостерон, прогестерон и эстрадиол. Для диагностики использовались тест-системы производства «ХЕМА-МЕДИКА», Москва.

### Результаты исследований и обсуждение

Авторы установили, что развитие РС в исходе ЛЭ наблюдалось только в группе детей от 11 до 17 лет, а в 91,3% случаев среди больных от 13 до 17 лет. В связи с чем, критерии прогнозирования развития РС был разработаны и апробированы у 53 детей с ЛЭ в возрасте от 11 до 17 лет, среди которых преобладали девочки, составившие 66,7%. В большинстве случаев у детей был диагностирован ЛЭ (67%), реже - ЛЭМ (33%). У 60,4% детей заболевание было обусловлено вирусной этиологией, среди которой более чем половину случаев составила микст герпесвирусная инфекция. Среди бактериальных агентов преобладала боррелия бургдорфери, а в 18,9% случаев этиологии была не установлена. Выявлена высокая частота развития РС, составившая 45,2% случаев, при дебюте демиелинизации в подростковом возрасте (от 11 до 17 лет). В 79,1% случаев диагноз РС был поставлен в течение первого года заболевания, в 20,9% - на втором году после перенесенного ЛЭ. В результате корреляционного и пошагового дискриминантного анализа было установлены 7 наиболее прогностически значимых критериев прогнозирования и соответствующие каждому из них коэффициенты, колеблющиеся от 4,17 до 0,56 (таблица 1). При расчете вероятности развития РС в каждом конкретном случае положительным считался результат прогнозирования РС при  $Y \geq 0,5$ , а отрицательным - при  $Y < 0,5$ .

Авторы разработали модель прогнозирования развития РС при ЛЭ у детей в возрасте старше 11 лет, включающую оценку клинических, лабораторных и МРТ параметров. Для ее осуществления необходимо выявление наличия ретроульбарного неврита (X1), очагов поражения белого и серого вещества головного и спинного мозга (X2), определения в крови следующих гормонов: прогестерона в нмоль/л (X3), лютеинизирующего гормона (ЛГ) в МЕд/л (X4), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в МЕд/л (X5), тестостерона в нмоль/л (X6), эстрадиола в пкмоль/л (X7).

По полученным значениям рассчитывают дискриминантную функцию:

$$Y = \frac{\exp(-8,14+X1 \cdot 3,21+X2 \cdot 4,17+X3 \cdot 3,27+X4 \cdot 0,71+X5 \cdot 1,53+X6 \cdot 0,15+X7 \cdot 0,27)}{1 + \exp(-8,14+X1 \cdot 3,21+X2 \cdot 4,17+X3 \cdot 3,27+X4 \cdot 0,71+X5 \cdot 1,53+X6 \cdot 0,15+X7 \cdot 0,27)}$$

где: Y - коэффициент логистической регрессии; при  $Y < 0,5$  - прогнозируют благоприятный исход, а при  $Y \geq 0,5$  - развитие рассеянного склероза.

X1 - при наличии ретроульбарного неврита у пациента при осмотре или в анамнезе, в виде одно- или двустороннего поражения  $X1=1$ , а при отсутствии ретроульбарного неврита  $X1=0$ .

X2 - при наличии 10 и более очагов по данным МРТ, локализующихся только в белом веществе головного или головного и спинного мозга и при отсутствии очагов, локализующихся в сером веществе  $X2=1$ ; при наличии менее 10 очагов, локализующихся только в белом веществе ЦНС, или когда очаги локализуются как в белом, так и в сером веществе ЦНС независимо от их количества или наблюдается диффузное поражение белого вещества  $X2=0$ .

X3 - при норме  $X=0$ , при повышении или снижении его содержания  $X3=1$ .

X4 - при норме  $X4=0$ , а при снижении или повышении его содержания  $X4=1$ .

X5 - при норме  $X5=0$ , при снижении или повышении его содержания -  $X5=1$ .

X6 - при норме  $X6=0$ , выше или ниже нормы  $X6=1$ .

X7 - при норме  $X7=0$ , при отклонении от нормы  $X7=1$ .

При оценке уровня гормонов в крови отклонениями от нормы мы рассматривали следующие значения: для прогестерона у мальчиков  $<0,3$  и  $>3,1$  нмоль/л, у девочек в фолликулярную фазу цикла  $<0,5$  и  $>2,2$ , в лютеиновую  $<6,4$  и  $>79,5$  нмоль/л, для ЛГ у мальчиков  $<0,5$  и  $>7,8$  МЕд/л, у девочек в фолликулярную фазу  $<1,7$  и  $>15$ , в лютеиновую  $<0,6$  и  $>16,3$  МЕд/л, для ФСГ у мальчиков  $<1$  и  $>15,4$ , у девочек в фолликулярную фазу  $<1,4$  и  $>19$ , в лютеиновую  $<1,8$  и  $>5,1$  МЕд/л, для тестостерона у мальчиков  $<0,1$ , у девочек вне зависимости от фазы цикла  $>2,45$  нмоль/л, для эстрадиола у мальчиков  $>180$  пкмоль/л, у девочек в фолликулярную фазу  $<73$  в лютеиновую  $<300$  пкмоль/л.

Нами была обнаружена значимость возраста развития ЛЭ на его исходы. Оказалось, что при прогнозировании РС необходимо учитывать возраст заболевшего ребенка. Среди пациентов до 11 лет с ЛЭ развитие РС нами не наблюдалось, что, с одной стороны, свидетельствует об адекватности терапии, проводимой нами, а с другой - о значимости предпубертатного и пубертатного периода на развитие эндокринных и иммунных нарушений. Поскольку, несмотря на однозначность многих других параметров у детей разных возрастных групп, при дебюте заболевания в возрасте до 11 лет исход был благоприятным, и развитие РС не наблюдалось. Установили, что наличие такого клинического симптома как ретроульбарный неврит является также значимым диагностическим маркером неблагоприятного прогноза с развитием РС при ЛЭ у подрос-

Таблица 1

Признаки, включенные в логистическую регрессионную модель прогноза развития рассеянного склероза при лейкоэнцефалитах у подростков

Трактовка признака	Градация признака	Код признака	Коэффициент	Уровень значимости P
Ретробульбарный неврит	Да - 1 Нет - 0	X1	3,21	0,04
Наличие более 10 очагов на МРТ*	Да -1 Нет - 0	X2	4,17	0,02
Прогестерон	1 - выше или ниже нормы 0-норма	X3	3,27	0,06
Лютеинизирующий гормон	1 - ниже нормы 0-норма	X4	0,71	0,2
Фолликулостимулирующий гормон	1 - выше или ниже нормы 0-норма	X5	1,53	0,27
Тестостерон	1 - выше или ниже нормы 0 - норма	X6	0,15	0,28
Эстрадиол	1 - выше или ниже нормы 0 - норма	X7	0,56	0,26

тков. Известно, что данный симптом не является патогномичным для РС, а частота встречаемости его при этом заболевании по данным различных авторов колеблется от 25 до 30%. Однако, частота развития данного симптома среди детей с последующим развитием РС составила 54,2% (в группе с выздоровлением - 3,4%), что свидетельствует о влиянии распространенности демиелинизации (с вовлечением, как проводников головного и спинного мозга, так и корешков черепных нервов) на исходы заболевания. Вероятно, что меньшая генерализация демиелинизирующего процесса более благоприятна в плане исходов. Другим критерием неблагоприятного прогноза явилось наличие у подростков многоочагового поражения белого вещества ЦНС, отличающегося развитием 10 и более очагов, локализующихся в веществе головного или головного и спинного мозга, и возникающего в 69,6% случаев при исходе заболевания в РС.

Другие 5 признаков, внесенные в модель прогноза, относятся к лабораторным параметрам и отражают содержание половых гормонов в крови детей с ЛЭ в возрасте старше 11 лет. Известно, что половые гормоны оказывают влияние на иммунную систему, которое опосредуется через множество рецепторов, имеющих специфичность для каждого из гормонов и широко представленных на клетках и органах иммунной системы. Доказано, что адекватный иммунный ответ обеспечивается определенным «нормальным» гормональным гомеостазом, и любые его изменения приводят, соответственно, к нарушению иммунологической реактивности, а также к формированию аутоиммунных заболеваний. Кроме того, раз-

личные половые гормоны могут по-разному влиять на клетки иммунной системы, вызывая превалирование одного иммунного ответа и угнетение другого. Кроме того, половые гормоны, вырабатываемые в организме человека взаимосвязаны между собой. Так, прогестерон, вырабатываемый яичниками у женщин и корой надпочечников у обоих полов, по химическому строению является стероидным гормоном, а также предшественником в биосинтезе глюкокортикоидов, активизирует глюкокортикоидные рецепторы и оказывает глюкокортикоидоподобное иммуносупрессивное действие, включая ингибирование Т-клеточной активности и противовоспалительный эффект. Кроме того, прямое адекватное воздействие прогестерона на иммунную систему возможно при условии определенного достаточного уровня эстрогенов. Эстрогены регулируют активность Т-клеток и В-клеток иммунной системы, а также обеспечивают иммуномодулирующее действие, способствуя восстановлению дисиммунных нарушений. Имеются сведения о дозозависимом эффекте эстрогенов. Что касается воздействия андрогенов на иммунную систему, то под воздействием тестостерона отмечено преобладание иммуносупрессивных глюкокортикоидоподобных эффектов. Известно, что продукция половых гормонов: эстрогенов, прогестерона и тестостерона опосредуется через влияние гормонов гипофиза [7].

Математический анализ полученных данных у подростков с ЛЭ позволил определить значимость каждого из перечисленных гормонов на исходы ЛЭ, что характеризуется величиной коэффициента в логистической регрессионной модели (таблица 1).

Для осуществления прогноза необходимо, чтобы дети с подозрением на ЛЭ госпитализировались в стационар, где после сбора жалоб, анамнеза проводится клинико-неврологическое обследование с установлением возраста пациента, характера неврологической симптоматики с обязательным выявлением наличия или отсутствия симптомов неврита зрительного нерва (одно- или двустороннего). Диагностика ретробульбарного неврита у пациентов с ЛЭ проводится на основании жалоб на остро возникшее снижение остроты зрения, появление «тумана перед глазами», болезненности при движении глазных яблок, экзофтальма. После осмотра, сбора жалоб и данных анамнеза необходимо провести осмотр офтальмолога, выявляющего характерные для ретробульбарного неврита изменения на глазном дне: гиперемия диска зрительного нерва, пролабирование его в стекловидное тело, полнокровие и расширение сосудов. Параллельно с клинико-неврологическим обследованием и осмотром офтальмолога с целью выявления наличия и установления характера изменений в веществе головного или головного и спинного мозга пациенту проводится МРТ в стандартных T1, T2 и FLAIR-импульсных последовательностях (ИП) на МР-томографе мощностью не менее 1,5 Тесла. После проведения МРТ определяется количество очагов и их локализация в белом и сером веществе головного и спинного мозга. В течение первых суток после госпитализации параллельно обследуются кровь и ЦСЖ на спектр актуальных вирусно-бактериальных инфекций, включающий группу герпес-вирусов (1, 2, 3, 4, 5, 6 типов), энтеровирусы, респираторные вирусы, краснуху, и клещевые инфекции (иксодовый клещевой боррелиоз и клещевой энцефалит), парвовирус В19, хламидии, микоплазмы, стрептококк. Назначается стартовая этиотропная и патогенетическая терапии в связи с предполагаемой этиологией ЛЭ.

После установлении клинической симптоматики, свидетельствующей о поражении ЦНС, а также при выявлении на МРТ одноочагового, диффузного или многоочагового поражения преимущественно белого вещества ЦНС и при подтверждении инфекционной этиологии заболевания ставятся следующие диагнозы: ЛЭ - в случае поражения только вещества головного мозга или ЛЭМ – при вовлечении в патологический процесс, как головного, так и спинного мозга. После установления диагноза ЛЭ или ЛЭМ угрожаемыми по развитию РС являются дети старше 11 лет, в связи с чем, только у этой группы пациентов проводится забор крови для исследования показателей гормонального статуса методом ИФА, включающего определение уровней гормонов: ЛГ, ФСГ, прогестерона, эстрадиола, тестостерона у детей обоих полов. При получении результатов всех обследований осуществляется расчет вероятности развития неблагоприятного прогноза ЛЭ в виде трансформации в РС по формуле логистической регрессии.

Эффективность данного способа прогнозирования разрешите подтвердить следующими примерами.

**Пример 1.** Больной М. 16 лет. Находился в отделении нейроинфекций НИИДИ с 13.04.2007 г. по 11.05.2007 г. с диагнозом: Лейкоэнцефалит диссеминированный, микст-герпесвирусной этиологии.

Из анамнеза болезни известно, что заболел остро, когда 08.04.2007 г. появились следующие симптомы: сонливость, заторможенность, отказ от еды. На 3 сутки заболевания (10.04.2007 г.) поступил в ДИБ №5 с подозрением на отравление психотропными препаратами в отделение реанимации. В дальнейшем у подростка narosли вялость, сонливость, а также развился правосторонний гемипарез и сенсомоторная афазия. При проведении МРТ головного мозга 11.04.2007 г. выявлено многоочаговое демиелинизирующее поражение белого вещества в виде 14 очагов, имеющих различные размеры от 0,5см до 4см в диаметре и локализующихся только в белом веществе головного мозга: перивентрикулярно и субэпендимально, в мозолистом теле, а также в правой гемисфере мозжечка. Из них 3 очага накапливали контрастное вещество. С диагнозом лейкоэнцефалит больной был переведен в НИИДИ. При поступлении в институт сразу направлен в реанимационное отделение по тяжести состояния. При осмотре выявлялись нарушение сознания до уровня оглушения, выраженная сонливость, на вопросы не отвечал, при попытке разбудить открывал глаза, задания не выполнял. Мышечная сила в левых конечностях - 5 баллов, в правой руке снижена до 2-х баллов, в ноге – до 3-х баллов. Глубокие рефлексы высокие, зоны расширены, двусторонний симптом Бабинского. Чувствительных нарушений не выявлено. Менингеальные симптомы отрицательные. Произведена диагностическая люмбальная пункция (ЛП), выявившая плеоцитоз - 30/3 (25 - мононуклеаров, 5 - нейтрофилов), нормальное содержание белка - 0,209г/л. При осмотре офтальмолога от 15.04.2007 г. изменений на глазном дне не выявлено, острота зрения 1,0. Методом ИФА в крови выявлены IgG к вирусу герпеса 1 типа, к вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ). Методом ПЦР в ликворе определен антиген ВЭБ и методом иммуноцитохимии антиген герпеса 1 типа и ВЭБ в клетках ЦСЖ и лимфоцитарной взвеси. При исследовании крови на гормоны от 14.04.2007 г. установлены следующие показатели: прогестерон – 3,0 нмоль/л, ЛГ-11 Мед/л, ФСГ - 9 Мед/л, тестостерон- 2,9 нмоль/л, эстрадиол – 198 пкмоль/л.

У данного пациента: X1=0, X2=1, X3=0, X4=1, X5=0, X6=0, X7=1

Таким образом, уравнение имеет следующий вид:

$$Y = \frac{\exp(-8,14+0,3,21+1,4,17+0,3,27+1,0,71+0,1,53+0,0,15+1,0,27)}{1 + \exp(-8,14+0,3,21+1,4,17+0,3,27+1,0,71+0,1,53+0,0,15+1,0,27)}$$

$Y=0,063$ . Таким образом, исход у данного пациента вероятность развития РС минимальна и составляет 0,063 (или 6,3%)

По результатам полученным клиническим и лабораторным данным больному проводилась этиотропная и патогенетическая терапия. На фоне проводимой терапии состояние быстро восстанавливалось. Из реанимации на отделение переведен на 4 сутки от госпитализации, через 15 дней восстановилась речь, на 22 день от начала терапии больной начал ходить. На момент выписки сохранялось снижение мышечной силы в правой руке до 4 баллов, остальные неврологические симптомы полностью регрессировали. Катамнестическое наблюдение за пациентом в последующие 2 года выявило полное восстановление неврологического статуса, а на МРТ от 22.05.2009 - исчезновение большей части очагов с сохранением небольших участков глиоза.

**Пример 2.** Больная К. 15 лет. Находилась в отделе нейроинфекций НИИДИ с 03.10.2003 по 02.11.2003 г. Диагноз: Лейкоэнцефалит диссеминированный, вызванный боррелией бургдорфери.

Из анамнеза известно, что в течение августа 2003 г. 2 раза появлялось нарушение зрения на правый глаз, предметы расплывались, плохо видела все правым глазом, нарушения сохранялись в течение 4-5 дней, а потом все восстановилось. К врачам не обращалась. 23.09.2003 г. развилось нарушение чувствительности в правой руке, затем присоединилась слабость в левой ноге, нарушение походки. 24.09.2003 г. госпитализирована в неврологическое отделение ДГБ №19 Санкт-Петербурга с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообращения. При проведении МРТ головного и шейного отдела спинного мозга от 01.10.2003 г. выявлен очаг демиелинизации в шейном отделе спинного мозга, а также более 10 очагов в головном мозге: перивентрикулярно, субэпендимально, субкортикально в обоих полушариях, а также в левом полушарии мозжечка, в мозолистом теле. Диаметр очагов колебался от 0,3 до 2 см. Из них 2 очага накапливали контраст. Направлена в НИИДИ на госпитализацию с диагнозом: лейкоэнцефалит диссеминированный.

При поступлении в НИИДИ. Состояние средней тяжести. Сознание ясное. При ходьбе слегка покачивается. Речь не нарушена. Лицо симметричное. Движения глазных яблок в полном объеме. Зрачки S=D, реакции живые. Язык - по средней линии. Небные и глоточные рефлексы живые. Мышечная сила в конечностях 5 баллов. Глубокие рефлексы высокие, S>D. Двусторонний симптом Бабинского, слева Пуссера. Гипестезия в области правой кисти. Брюшные рефлексы S<D. Интенция при выполнении пальце-носовой пробы, больше слева. Неустойчивость в позе Ромберга. При проведении люмбальной пункции от 05.10.2003 г. выявлен небольшой плеоцитоз:- 36/3 (25-мононуклеаров, 11-нейтрофилов), белок-0,412 г/л. При

осмотре офтальмолога от 04.10.2003 г. Глазное дно – без патологии. Острота зрения: OD= 0,8 shp+0,5D=1,0; OS= 0,6+1,0D=1,0. Диагноз: Гиперметропия слабой степени OD. Смешанный астигматизм слабой степени OS. При исследовании крови методом ИФА и ПЦР на группу герпес-вирусов – результат отрицательный. Выявлены антитела класса G к боррелии бургдорфери, антитела M - отрицательные. ПЦР крови на боррелии бургдорфери – отрицательный результат, в ликворе - положительная.

При исследовании крови на гормоны от 04.10.2003 г. установлены следующие показатели (лютеиновая фаза цикла): прогестерон – 2,8 нмоль/л, ЛГ-11 Мед/л, ФСГ – 7,6 Мед/л. тестостерон- 2,7 нмоль/л, эстрадиол – 79 пкмоль/л.

У данного пациента: X1=1, X2=1, X3=1, X4=0, X5=1, X6=1, X7=1

Таким образом, формула имеет следующий вид:

$$Y = \frac{\exp(-8,14+1,3,21+1,4,17+1,3,27+0,71+1,1,53+1,0,15+1,0,27)}{1 + \exp(-8,14+1,3,21+1,4,17+1,3,27+0,71+1,1,53+1,0,15+1,0,27)}$$

$Y=0,991$ . Таким образом, у пациентки имеется высокий риск развития РС, составляющий 99,1%.

По результатам обследования больной проводилась этиотропная и патогенетическая терапия. Через 4 месяца 19.04.2004 г. у пациентки вновь развилась слабость в правой руке, и она была повторно госпитализирована 21.04.2004 г. При проведении на МРТ от 22.04 были выявлены 3 «новых» очага, локализующихся в мозолистом теле, в левой ножке мозжечка, в субкортикальных отделах правой лобной доли. Очаг в области ножки мозжечка накапливал контраст. В неврологическом статусе выявлялась очаговая симптоматика. Черепная иннервация симметричная. Глубокие рефлексы S>D. Гиперрефлексия. Снижение мышечной силы в правой руке до 3 баллов. Гипестезия в области правой стопы. При люмбальной пункции от 22.04.2004 г. – плеоцитоз 15/3 (15 мононуклеаров), белок-0,346 г/л. Проведенные вирусологические исследования крови и ликвора дали отрицательный результат. В совокупности полученные данные свидетельствуют о РС у пациентки, что потребовало проведения терапии, специфичной для данного заболевания.

**Пример 3.** Больная М., 15 лет. Находилась в отделении нейроинфекций НИИДИ с 25.05.2006 г. по 02.07.2006 г. с диагнозом: Лейкоэнцефалит с диффузным поражением левого полушария, вызванный вирусом Эпштейна-Барр.

В начале мая 2006 г. наблюдался подъем температуры до 37,8-37,3С в течение 4 дней. Затем беспокоили головные боли. С 20.05.2006 г. появилось нарушение чувствительности и слабость в правой руке, нарушение речи. Госпитализирована в ДГБ №19 с подозрением на объемное образование головного мозга. В ДГБ №19 в течение последующих 2 суток симптоматика нарастала, появилась вялость

и сонливость, парез парез в правых конечностях. При проведении МРТ головного мозга от 24.05.2006 г. выявлено демиелинизирующее поражение белого вещества головного мозга левого полушария, имеющее диффузный характер с преимущественным поражением перивентрикулярных областей. С диагнозом лейкоэнцефалит больная была переведена в НИИДИ. При поступлении в НИИДИ состояние тяжелое, оглушение, вялость и сонливость. На вопросы не отвечает. Движения в правой руке отсутствуют, в правой ноге в небольшом объеме. Глубокие рефлексы D>S, высокие, клонус правой стопы. Брюшные рефлексы снижены. 27.05.2006 г. состояние улучшилось, прошли явления отека головного мозга, была проведена люмбальная пункция: цитоз 5/3, белок-0,389 г/л. Осмотр офтальмолога от 27.05- без патологии. Вирусологические исследования выявили положительную ПЦР на вирус Эпштейна-Барр в ликворе, антитела класса М и G в крови. Кровь на гормоны от 27.05 (лютеиновая фаза цикла): прогестерон-16 нмоль/л, ЛГ-2,2 Мед/л, ФСГ – 2,4 Мед/л. тестостерон- 2,7 нмоль/л, эстрадиол – 320 пкмоль/л.

У данного пациента: X1=0, X2=0, X3=0, X4=0, X5=0, X6=1, X7=0

Таким образом, формула имеет следующий вид:

$$Y = \frac{\exp(-8,14+0,3,21+0,4,17+0,3,27+0,0,71+0,1,53+1,0,15+0,0,27)}{1 + \exp(-8,14+0,3,21+0,4,17+0,3,27+0,0,71+0,1,53+1,0,15+0,0,27)}$$

Y=0,0003. Таким образом, вероятность развития РС у данной пациентки крайне низка и составляет 0,3%.

Больной проводилась терапия в соответствии с полученными результатами. Через 3 дня стали появляться речь и движения в руке. В последующие дни была выявлена аграфия и акалькулия. К выписке сохранялись: снижение силы до 4 баллов в правых конечностях до 4 баллов, дисграфия, дискалькулия. Через 3 месяца 06.10.2006 г. была проведена МРТ головного мозга - очаговые изменения уменьшились в размерах. Последующее наблюдение в течение 3 лет показало, что стабилизация картины МРТ возникло через 2 года после перенесенного заболевания с сохранением в правом полушарии глиозно-атрофических изменений. В неврологическом статусе – анизорефлексия D>S.

**Пример 4.** Больной К., 16 лет. Находился в отделении нейроинфекций НИИДИ с 14.08.2006 г. по 02.10.2006 г. с диагнозом: Лейкоэнцефалит диссеминированный, микст-герпетической этиологии.

Из анамнеза известно, что 04.08.2006 появилось непостоянное двоение, нарушение чувствительности на правой половине лица. В последующие дни - головокружение, шаткость при ходьбе, беспокоила головная боль. 09.08 был госпитализирован в ДИБ №5 в нейрохирургическое отделение с диагнозом: объемное образование (?). На МРТ головного мозга выявля-

ны множественные очаги демиелинизации: 15 очагов, локализующихся супра- и субтенториально: субэпендимарно, перивентрикулярно, в области моста, в мозолистом теле, в правом полушарии мозжечка, размеры очагов от 0,4 см до 1,5 см в диаметре. 3 очага накапливали контраст. При поступлении в НИИДИ: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Речь не нарушена. При ходьбе слегка покачивается. Жалобы на двоение, усиливающееся при взгляде вправо. Недоведение правого глазного яблока кнаружи. Горизонтальный и вертикальный нистагм. Асимметрия глазных щелей. D>S. Сглаженность правой носогубной складки. Девиация языка вправо. Нарушение поверхностной чувствительности в области правой половины лица, правой руке. Мышечная сила в конечностях 5 баллов. Симптом Вартембура справа. Симптом Бабинского справа. Интенция в руках, больше справа. При исследовании ЦСЖ: от 15.08.2006 г. цитоз -31/3 (23-моонуклеары, 8-сегментов), белок-0,304 г/л. При осмотре офтальмолога от 15.08.2006 г. патологии не выявлено. При исследовании крови выявлены антитела М и G к ЦМВ, G к вирусу герпеса 6 типа и вирусу Эпштейна-Барр. В крови и ЦСЖ выявлен антиген к вирусу Эпштейна-Барр и герпес 1 типа. Кровь на гормоны от 15.08.2006 г.: прогестерон-18,3 нмоль/л, ЛГ-11,2 Мед/л, ФСГ – 16 Мед/л. тестостерон- 3,4 нмоль/л, эстрадиол – 200 пкмоль/л.

У данного пациента: X1=0, X2=1, X3=1, X4=1, X5=1, X6=0, X7=1

Таким образом, формула имеет следующий вид:

$$Y = \frac{\exp(-8,14+0,3,21+1,4,17+1,3,27+1,0,71+1,1,53+0,0,15+1,0,27)}{1 + \exp(-8,14+0,3,21+1,4,17+1,3,27+1,0,71+1,1,53+0,0,15+1,0,27)}$$

Y=0,891. Таким образом, у данного пациента имеется высокий риск развития РС, составляющий 89,1%.

Больному проводилось этиотропная и патогенетическая терапия. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось, к моменту выписки из стационара сохранялась анизорефлексия D>S, симптом Бабинского справа. На МРТ головного мозга от 05.12.2006 г/ – часть очагов уменьшились в размерах, при введении контрастного вещества накопления не выявлено. Однако в марте 2007 г. вновь возникло нарушение чувствительности в области левой половины лица, головная боль, атаксия. Госпитализирован повторно в НИИДИ 12.04.2007 г., на МРТ головного мозга от 13.04 выявлены 3 «новых» очага - 1 в области моста, 2 в области мозолистого тела, 2 с накоплением контраста. Вирусологические исследования ЦСЖ были отрицательными. По совокупности имеющихся данных у ребенка был диагностирован РС, что потребовало специфической терапии данного заболевания.

Разработанные авторами критерии прогноза развития РС у подростков с ЛЭ, с последующим вычислением коэффициента логистической регрессии, обладают достаточной статистической значимостью

Таблица 2

Соотношение прогнозируемых и реальных исходов лейкоэнцефалитов у подростков

Исход	Правильно диагностировано предложенным методом абс. кол-во (%)	Ложноположительные (*) и ложноотрицательные (**) результаты, абс. кол-во (%)	Настоящие исходы заболевания, абс. кол-во (%)
Неблагоприятный исход*	22 (91,7%)	2 (8,3%)	24 (45,3%)
Благоприятный исход**	28 (96,6%)	1 (3,4%)	29 (54,7%)
Итого	50 (94,3%)	3 (5,7%)	53 (100%)

Таблица 3

Зависимость исходов от применения критериев прогнозирования

Исходы	Исходы ЛЭ до применения критериев прогнозирования, n=14 (%)	Исходы ЛЭ с применением критериев прогнозирования, n=11 (%)
Частота развития РС	4 (28,6%)	2 (18,2%)
Частота рецидивов	2 (14,3%)*	0 (0%)
Выздоровление	8 (57,1%)*	9 (81,8%)

\* - достоверные различия между исходами с применением при  $p < 0,05$ 

( $p < 0,001$ ) и высокой степенью классификационной способности, составившей 94,3% (таблица 2). При этом более чувствительной оказалась возможность прогноза благоприятного исхода ЛЭ в виде полного выздоровления или легкого неврологического дефицита с формированием рефлекторных нарушений. Так, из 29 детей, у которых РС не развился, верный прогноз составил 96,6%. Несколько менее чувствительным оказался прогноз неблагоприятного исхода ЛЭ с формированием РС. Так, среди 24 детей, у которых РС развился, правильный прогноз был установлен у 22, что составило 91,7%.

При установлении вероятности развития неблагоприятного прогноза менее 50% курс лечения больного с ЛЭ составляет не более 3-х недель. При этом диспансерный мониторинг после выписки из стационара осуществляется не ранее чем через 3 месяца.

При установлении вероятности развития РС 50% и более возникает необходимость проведения терапии длительностью до 4-5 недель с назначением иммунокорректирующей терапии. Клинико-лучевой мониторинг необходимо осуществить повторно через 1 месяц после выписки из стационара. Применение, разработанного авторами критериев прогноза, позво-

лило достоверно снизить частоту развития повторных рецидивов, сократить частоту развития РС у детей с ЛЭ в 1,5 раза, а также увеличить число пациентов с полным выздоровлением на 24,7%, что, в целом, привело к достоверному улучшению исходов данного заболевания.

#### Выводы:

1. Развитие рассеянного склероза у детей с лейкоэнцефалитами отмечается только при дебюте заболевания с 11 до 17 лет, а в 91,3% случаев в возрасте старше 13 лет.

2. Среди детей старше 11 лет с лейкоэнцефалитами для определения прогноза развития рассеянного склероза необходимо построение модели логистической регрессии. При этом следует учитывать наличие у пациента следующих показателей: ретробульбарного неврита, характер и количество очагов на МРТ, а также содержание половых гормонов в крови (ФСГ, ЛГ, прогестерона, тестостерона и эстрадиола).

3. Применение разработанных авторами критериев прогноза развития рассеянного склероза у подростков позволяет корректировать терапию в остром периоде заболевания, а также оптимизировать тактику диспансерного наблюдения.



---

**Литература**

1. Евтушенко С.К., Москаленко М.А. Рассеянный склероз у детей (клиника, диагностика, лечение) - К., 2009.- 250 с.
2. Петрухин А.С. Неврология детского возраста: Учебник. - М.: Медицина, 2004.-784 с.
3. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н. Клинико-лучевые аспекты лейкоэнцефалитов у детей. Нейроиммунология 2007; 5 (3-4): 27-32.
4. Скрипченко Н.В., Старшинов Я.Ю., Иванова Г.П. Клинические особенности демиелинизирующих рассеянных энцефаломиелитов у детей и подростков. Педиатрия 2004; 1: 52-57.
5. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. - М.: ОАО «Издательство Медицина», 2004.- 416 с.
6. Старшинов Я.Ю., Скрипченко Н.В., Железникова Г.Ф., Иванова Г.П. Диссеминированные энцефаломиелиты у детей: клинико-иммунологические и томографические корреляции. Детские инфекции 2003; 2: 9-13.
7. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков (под ред. проф. Зайчика). СПб: ЭЛБИ – СПб, 2004 – 384 с.
8. McDonald. W.I., Compston A., Edan G. et al. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. Annals of Neurology 2001; 50: 121-127.
9. Meng T., Hemmer B., Nessler S. et al Acute disseminated encephalomyelitis. Arch. Neurol. 2005; 62: 1673-1680.

*Поступила в октябре 2009 г.*

## ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ, ЦИТОКИН- И НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ НА МУКОСАЛИВАРНОМ УРОВНЕ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭКСТРЕМАЛЬНОГО ХОЛОДОВОГО СТРЕССА

Э.Х. Рахматулина<sup>1</sup>, С.Н. Теплова<sup>2</sup>, Д.Ш. Альтман<sup>2</sup>

<sup>1</sup>- Институт иммунологии и физиологии УрО РАН

<sup>2</sup>- Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн

## CHANGES OF HORMONAL, CYTOKINE AND NITROXIDEERGIC REGULATION ON THE LEVEL OF MUCOSALIVAR BARRIER UNDER INFLUENCE OF EXTREMAL COLD FACTOR

A.H. Rahmatulina<sup>1</sup>, S.N. Teplova<sup>2</sup>, D.Sh. Altman<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – Institute on immunology and physiology UrD RAS

<sup>2</sup> -Hospital for War Veterans, Chelyabinsk

Целью исследования явилось изучение стресс-индуцированных гормональных, цитокин- и нитроксидаергических регуляторных изменений на мукозаливарном уровне у мужчин до и после экстремального воздействия общего охлаждения азот-воздушной смесью. Отмечено достоверное увеличение уровня гормонов: АКТГ, норадреналина, кортизола; цитокина тревоги – IL-1 $\beta$ , двукратный рост количества лактоферрина, рост конечных стабильных метаболитов оксида азота и на уровне статистически вероятной тенденции увеличение количества IL-12 ( $p=0,057$ ). Выявленные изменения гормональной, цитокин- и нитроксидаергической регуляции свидетельствуют о развитии генерализованной адаптационной реакции организма. Тенденция роста уровня IL-12 при отсутствии изменений количества IL-4 в слюне свидетельствует о повышении секреторной функции антиген-представляющих клеток мукозального звена иммунной системы при холодовом стрессе и формировании условий для Th1-девиации иммунного ответа.

**Ключевые слова:** стресс-индуцированные изменения, мукозаливарный барьер, «цитокины тревоги».

The aim of research was studying of stress-induced hormonal, cytokine and nitroxideergic regulation on the level of mucosalivari barrier among men before and after extremal cold factor action by nitrogen-air a mix. It was marked essential increasing of hormone levels (adrenocorticotropic hormone, noradrenalin, cortisol), growth of the cytokine of alarm- IL-1 $\beta$ , two fold growth of lactoferrin, NO terminal stable metabolites and statistic probable tendency of IL-12 increasing ( $p=0,057$ ) were revealed. The registered changes of hormonal, cytokine and NO regulation are connected with forming of common generalized adaptation syndrome. The growth of IL-12 level without quantative changes of the IL-4 means the creating of conditions for Th1-deviation of immune answer during action of cold stress.

**Keywords:** stress-induced changes, mucosalivari barrier, the cytokine of alarm.

Несмотря на длительную историю изучения стресса, начавшуюся с работ Н.Селье (1963), эффекты острого стресса у людей к настоящему времени исследованы недостаточно [5]. Практически отсутствуют работы, направленные на изучение особенностей изменения уровня гормонов оси гипофиз-надпочечник, спектра и количества цитокинов при действии стрессовых агентов неинвазивными методами с помощью определения регуляторных белков в секретах слизистых оболочек. Не изучены особенности стресс-индуцированного ответа иммунной системы на уровне мукозаливарного барьера на однократное и кратковременное воздействие такого экстремального фактора, как охлаждение организма азот-воздушной смесью,

с которым живые организмы не встречались в ходе эволюции. Метод был предложен для реабилитации больных с разными формами аутоиммунной патологии, доказана его системная иммуносупрессирующая активность и полная безопасность для пациента. Однако влияние данного холодового воздействия на регуляцию типа иммунного ответа в индуктивных зонах мукозального компартмента иммунной системы до сих пор не изучалось.

Между тем, стресс-индуцированные изменения спектра и количества регуляторных белков и молекул в секретах, омывающих слизистые оболочки, которые являются основными входными воротами для поступления различных микробных агентов в орга-

**Таблица 1**  
Характеристика тест-систем для иммуноферментного метода  
количественного определения гормонов и интерлейкинов в биологических жидкостях

Тест-система	Название	Фирма производитель	Чувстви- тельность	Интервал	Длина волны
кортизол, нг/мл	CORTISOL Saliva ELISA Kit-Can-C-290	Diagnostics Bio- chem Canada Inc.	1,0	0 – 100	450нм
АКТГ, нг/мл	ACTH ELISA 7023	Biomerica	0,46	0– 165	450 нм
НА, нг/мл	Noradrenalin ELISA Kit (RE 59261)	IBL Hamburg	0,6	0– 500	450 нм
IL-1 $\beta$ , пг/мл	ИЛ - 1бета – ИФА – БЕСТ (А-8766)	ВЕКТОР-БЕСТ, г. Новосибирск	1	0– 250	450 нм
IL-4, пг/мл	ИЛ – 4 ИФА - БЕСТ	ВЕКТОР-БЕСТ, г. Новосибирск	2	0–400	450 нм
IL-12, пг/мл	Interleukine – 12 +p 40 КНС0121	Bender Medsystems	2	0– 500	450 нм
Лактоферрин, нг/мл	Лактоферрин – ИФА – Бест	ВЕКТОР-БЕСТ, г. Новосибирск	20	0 – 5000	450 нм

низм, оказывают существенное влияние на характер формирования иммунного ответа мукозоассоциированной лимфоидной ткани (МАЛТ) на различные антигенные раздражители внешней среды и требуют специального анализа.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 23 мужчины 25-35 лет, не имеющие острых заболеваний или обострений хронических болезней, они подвергались общему охлаждению с помощью азот-воздушной смеси на установке КАЭКТ-01-«КРИОН». Кратковременное экстремальное охлаждение поверхности тела (ниже уровня шеи) проводилось в помещении, оборудованном приточно-вытяжной вентиляцией, в специальной камере однократно направленными потоками сухой воздушно-азотной смеси с температурой от -130°С до -140°С. Длительность процедуры составляла 40-60 секунд. Обследование проводилось до и сразу после сеанса охлаждения.

Для оценки развития стресс-индуцированных изменений регуляции с помощью неинвазивных иммунологических методов в слюне определяли уровень гормонов (кортизола, норадреналина-НА, адренокортикотропного гормона-АКТГ), аларминов (IL-1 $\beta$ , лактоферрина), а также интерлейкинов, определяющих направление иммунного ответа (IL-4, IL-12). Изучались также показатели нитроксидергической системы регуляции: уровень конечных стабильных метаболитов оксида азота в слюне. Исследование проводилось до и сразу после стрессового воздействия.

Слюну собирали без стимуляции слюноотделения, методом накопления в ротовой полости и ее опорожнения каждые 60 секунд через воронку в сосуд. В исследование включались только лица без признаков зубной и иной патологии в ротовой полости, после осмотра и заключения стоматолога. Сбор слюны проводили натощак, в утренние часы, после полоскания рта водой. Забор материала для исследования проводили через 10 минут.

Уровни гормонов, цитокинов и лактоферрина в слюне определяли с помощью иммуноферментного метода с тест-системами для количественного определения гормонов и интерлейкинов в биологических жидкостях (таблица 1).

Определение уровня оксида азота в слюне проводили модифицированным методом Griess (Коробейникова Э.Н., 2002).

Статистическая обработка проведена с применением программного комплекса Statistica for Windows версия 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США). В таблицах представлены данные в виде универсальной средней - медианы (Me) и межквартильного интервала (Q25-Q75). Достоверность различий до и после воздействия стрессовых факторов верифицирована непараметрическими методами по критерию Вилкоксона. Минимальный уровень достоверности различий между группами был принят, равным  $p < 0,05$  [1], при значениях  $p < 0,1$  различия оценивались как статистически вероятные [2].

#### **Результаты исследования и обсуждение.**

При оценке влияния экстремального охлаждения организма с помощью азот-воздушной смеси в слюне определяли уровни гормонов, имеющих ключевое значение в развитии генерализованной адаптационной реакции организма: уровня гипофизарного гормона - АКТГ, гормона коркового слоя надпочечников – кортизола и мозгового слоя – норадреналина.

Данные таблицы 2 свидетельствуют, что у пациентов после общего охлаждающего воздействия на организм азот-воздушной смеси в слюне происходит достоверное повышение уровня АКТГ, кортизола, НА. Наиболее выраженным был рост в слюне количества гормона гипофиза - АКТГ, уровень которого вырос почти в 8 раз. Уровни надпочечниковых гормонов (кортизола и НА) увеличились почти вдвое.

Изменения регуляции под влиянием общего экстремального охлаждения оценивались также по

**Таблица 2**  
Уровень гормонов, конечных стабильных метаболитов оксида азота и цитокинов в слюне до и после охлаждения

Показатель	Исходные показатели		После стрессового воздействия		P
	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	
АКТГ пг/мл	4,33	3,9-4,8	30,39	21,98-83,97	<0,001
НА нг/мл	18,70	18,3-27,4	33,72	29,81-51,36	0,025
Кортизол нг/мл	4,9	4,0-5,6	8	7-9	0,001
IL-1β пг/мл	5,23	2,27-7,51	25,5	20,7-29,2	<0,001
IL-12 пг/мл	5,47	4,15-5,99	7,1	6,76-7,75	0,057
IL-4 пг/мл	4,10	3,00-4,98	4,06	2,19-4,95	0,23
Лактоферрин нг/мл	322	198-441	602,5	505-834	<0,001
NO <sub>x</sub> мг/л	3,82	2,96-4,11	39,2	35,4-85,2	0,005
NO <sub>2</sub> мг/л	1,01	0,94-1,4	13,1	2,78-21	0,005
NO <sub>3</sub> мг/л	2,42	1,72-3,66	31,8	28-34,5	0,005

уровням иммунных белков в слюне, которые сегодня рассматриваются [6, 3] в качестве маркеров тревоги (аларминов), т.е. эндогенных молекул, сигнализирующих о клеточном стрессе. Среди аларминов нами оценивался уровень лактоферрина [4] и уровень IL-1β, называемый «цитокином тревоги» [3]. В результате определения этих эндогенных молекул установлено, что количество IL-1β в слюне выросло приблизительно в 5 раз, что соответствует существующим представлениям об активном участии данного цитокина вместе с гормонами оси гипофиз-надпочечник в развитии генерализованной адаптационной реакции организма. Выявлен также двукратный рост количества лактоферрина в слюне, который является не только транспортером железа и микробоцидным фактором биологических жидкостей, но и относится по своей функции к эндогенным молекулам, распознаваемым рецепторами клеток врожденного иммунитета как сигналы опасности, что включает продукцию провоспалительных цитокинов и инициирует функцию адаптивного иммунитета.

Наряду с ростом IL-1, относящегося к категории провоспалительных цитокинов, в слюне мужчин после охлаждения возрастает десятикратно также уровень конечных стабильных метаболитов оксида азота, что свидетельствует об изменении нитрокси-

дергической регуляции на уровне мукозаливарного барьера и усилении вазодилатационного, флогогенного эффекта данной системы.

Регуляторные изменения гормонального, цитокин- и нитрокси-дергического характера сопровождаются ростом в слюне IL-12 на уровне статистически вероятной тенденции ( $p = 0,057$ ). Рост уровня IL-12 при отсутствии изменений количества IL-4 в слюне свидетельствует о повышении секреторной функции антиген-представляющих клеток мукозального звена иммунной системы при холодном стрессе, что может иметь принципиальное значение в создании условий для Th1-девиации и усиления клеточного иммунного ответа.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у пациентов после общего охлаждающего воздействия на организм азот-воздушной смеси в слюне происходит достоверное повышение уровня гормонов (АКТГ, НА, кортизола), что говорит о развитии генерализованной адаптационной реакции организма. Рост уровня IL-12 при отсутствии изменений количества IL-4 в слюне свидетельствует о повышении секреторной функции антиген-представляющих клеток мукозального звена иммунной системы при холодном стрессе и формировании условий для Th1-девиации иммунного ответа.

### Литература

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с
2. Трахтенберг И.М. Проблема нормы в токсикологии / И.М. Трахтенберг, Р.Е. Сова, В.О. Шефтель. – М.: Медицина, 1991
3. Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. leukocyte Biology* 2007; 81: 1-5.
4. De la Rosa G., Yang D, Tewary P, Varadhachary A, Oppenheim JJ. Lactoferrin acts as an alarmin to promote the recruitment and activation of APCs and antigen-specific immune responses. *J. Immunol.* 2008; 180(10): 6868-6876.
5. Felten D.L., Maida M.E. Psychoneuroimmunology. In book: *Encyclopedia of the human brain*. Ed.-in-chief V.S. Ramachandran. Academic Press. Amsterdam- 2002; 4: 103-127.
6. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296:301-305.

*Поступила в июне 2009 г.*

---

## ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК СЕЛЕЗЕНКИ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА И КВЧ-ОБЛУЧЕНИЯ КОЖИ

С.Н. Шанин, И.А. Козинец, Е.В. Дмитриенко, В. Роджерс\*, Е.Г. Рыбакина  
Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт  
экспериментальной медицины Северо-Западного отделения РАМН, Санкт-Петербург, Россия;  
\*Институт биоинформационных исследований, Вэйн, Филадельфия, США

## NATURAL KILLER CELL CYTOTOXIC ACTIVITY OF SPLENOCYTES IN RATS AFTER LIPOPOLYSACCHARIDE ADMINISTRATION AND EHF IRRADIATION OF THE SKIN

S.N. Shanin, I.A. Kozinets, E.V. Dmitrienko, V.J. Rogers\*, E.G. Rybakina  
Institute for Experimental medicine NWD RAMS, St.-Petersburg, Russia  
\*Institute for the bioinformational investigations, Vein, Philadelphia, USA

---

Проведено исследование влияния парентерального введения липополисахарида (LPS) *E. coli* в дозе 50 мкг/кг массы на цитотоксичность натуральных киллерных (NK) клеток селезенки крыс и корректирующих эффектов облучения кожи крыс волнами крайне высокой частоты (КВЧ-облучение) в проекциях биологически активных точек на функциональную активность этих клеток.

Установлено, что однократное внутрибрюшинное введение LPS крысам приводит к снижению цитотоксической активности NK клеток селезенки в первые 24 часа после инъекции препарата. Двукратное КВЧ-облучение кожи по 40 мин до и после введения LPS предотвращает падение цитотоксической активности NK клеток. Полученные результаты позволяют предположить, что одним из возможных позитивных эффектов КВЧ-облучения кожи на защитные функции организма является его протективное действие на функциональную активность NK клеток селезенки.

**Ключевые слова:** NK клетки, LPS и КВЧ-облучение

Investigation of the effects of 50 mg/kg bw dose parenteral injection of lipopolysaccharide (LPS) *E. coli* to rats on splenic natural killer (NK) cell cytotoxicity as well as correcting effects of electromagnetic high frequency (EHF) irradiation of the skin in projection sites of acupuncture points on functional activity of these cells has been performed. It was shown that a single intraperitoneal administration of LPS to rats resulted in decreased cytotoxic activity of splenic NK cells within the first 24 h after preparation injection. Two 40-minute EHF exposures of the skin before and after LPS administration prevented the LPS-induced decrease in NK cell cytotoxic activity. The results obtained allow to propose that one of possible positive effects of EHF irradiation of the skin on host defense functions is its protective action on splenic NK cell functional activity.

**Key words:** NK cells, LPS, EHF irradiation.

---

Бактериальное заражение приводит к широкому спектру неспецифических реакций, таких как изменение числа лейкоцитов, активация врожденного иммунитета, лихорадка и шок. Аналогичные эффекты наблюдаются при введении экспериментальным животным очищенного липополисахарида (LPS) – компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий [1, 8]. Кроме того, резкое повышение уровня бактериального LPS в крови больных является одной из причин развития сепсиса и, индуцируя синтез различных провоспалительных цитокинов, вызывает угнетение функций иммунной системы [6, 11].

Бактериальная инфекция индуцирует изменения цитотоксической активности натуральных киллеров (NK) – популяции лимфоидных клеток, уничтожающих некоторые виды вирус-инфицированных и опухолевых клеток без предварительной сенсбилизации. Снижение их активности приводит к ослаблению механизмов противовирусной и противоопухолевой защиты на ранних этапах развития вирусных и онкологических заболеваний [5, 15, 17]. Введение LPS животным является адекватной экспериментальной моделью бактериальной инфекции.

Метод повышения устойчивости организма к повреждающим воздействиям – облучение кожи волнами крайне высокой частоты (КВЧ-облучение) – эффективен и отличается отсутствием побочных эффектов [2, 10], поэтому его использование для исследования возможности нивелирования повреждающего действия эндотоксинов на клетки иммунной системы представляет специальный интерес.

Целью работы явилось исследование эффектов действия препарата LPS и КВЧ-облучения кожи в местах проекции биологически активных точек на специфическую цитотоксичность НК клеток селезенки крыс.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на 45 крысах-самцах Wistar массой 200-260 г, адаптированных к условиям опыта. LPS вводили животным однократно внутривнутрибрюшинно в дозе 50 мкг/кг массы.

Источником КВЧ-излучения служил генератор электромагнитного поля (модель G4-141, г. Пушкино, Россия), с диапазоном частот 37-53 ГГц. Экспериментальных животных подвергали КВЧ облучению дважды в течение 40 мин каждое, до и после однократного введения 0,15 М NaCl (контрольная группа) или LPS (экспериментальная группа) при длине волны 7,1 мм и мощности 1,5 мВт. Кожу крыс облучали в трех точках: кожу обеих голени на 3 мм ниже и 3 мм латеральнее центра коленной чашечки и кожу на задней поверхности шеи между 7-м шейным и 1-м грудным позвонками по медиальной линии (соответственно проекциям St36 и DU14 акупунктурных точек).

Цитотоксическую активность спленоцитов определяли через 24 и 48 ч после введения препарата LPS по количеству лизированных клеток-мишеней эритромиелолойкоза человека K-562 (Институт Цитологии РАН, Санкт-Петербург) при соотношении клеток-эффекторов и клеток-мишеней 25:1 и 50:1. Клетки-мишени метили <sup>3</sup>H-уридином (В/О «Изотоп», Россия). Цитотоксическую активность НК-клеток селезенки в % рассчитывали по формуле:

Специфическая цитотоксичность =  $(1 - \text{среднее число импульсов (с.р.м.) в тест-ячейке} / \text{среднее число импульсов (с.р.м.) в контроле}) \times 100\%$

Полученные данные обработаны статистически с использованием методов дисперсионного анализа. Данные представлены в виде средних значений  $\pm$  ошибка среднего.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты исследования показали, что спленоциты интактных животных оказывают цитотоксическое действие на клетки опухолевой линии K-562 при соотношении клеток-эффекторов и клеток-мишеней 25:1 и 50:1. Установлено, что однократное внутривнутрибрюшинное введение животным LPS в дозе 50 мкг/кг массы тела вызывает снижение специфической цитотоксичности НК клеток селезенки относительно ее уровня у

интактных животных через 24 ч после инъекции при соотношении клетки-эффекторы:клетки-мишени 25:1 (рис. 1А). Через 48 ч после инъекции препарата цитотоксическая активность спленоцитов повышалась по сравнению с активностью клеток животных из контрольной группы при соотношении клетки-эффекторы:клетки-мишени 25:1 (рис. 1Б).

Двукратное КВЧ-облучение кожи крыс по 40 мин каждое до и после однократного внутривнутрибрюшинного введения 0,15 М NaCl через 24 и 48 ч не вызвало изменения цитотоксической активности спленоцитов относительно значения этого показателя у интактных животных. (Рис. 1А, 1Б)

Сочетание двукратного КВЧ облучения кожи в том же режиме и внутривнутрибрюшинного введения животным LPS в дозе 50 мкг/кг через 24 ч после инъекции препарата приводило к усилению цитотоксичности спленоцитов по сравнению с тем же показателем у животных, получавших только LPS, и ее восстановление до уровня активности, характерного для интактных крыс (рис 1А). Через 48 ч после введения LPS и двукратного КВЧ-облучения кожи активность НК клеток также не отличалась от активности клеток животных интактной группы (рис. 1Б).

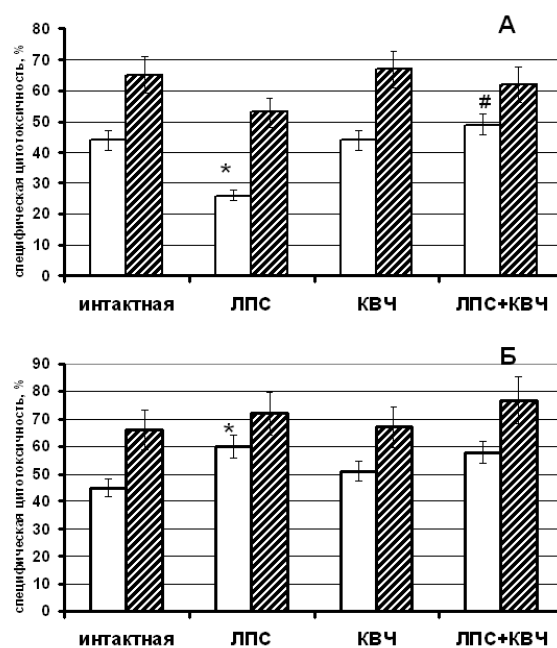


Рис. 1. Специфическая цитотоксичность НК клеток селезенки крыс через 24 ч (А) и 48 ч (Б) после внутривнутрибрюшинного введения ЛПС и двукратного КВЧ облучения кожи.

□ - соотношение эффектор:мишень = 25:1

▨ - соотношение эффектор:мишень = 50:1

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с тем же показателем у интактных животных

# -  $p < 0,05$  по сравнению с тем же показателем при введении ЛПС

Таким образом, установлен позитивный эффект КВЧ-облучения кожи крыс на функциональную активность NK клеток селезенки на экспериментальной модели бактериальной инфекции – введения животным LPS.

Можно предположить, что иммуносупрессирующее влияние LPS на цитотоксические спленоциты в первые сутки после внутрибрюшинного введения крысам препарата обусловлено LPS-индуцированной гормональной дисрегуляцией, развивающейся в этот период: повышением уровня глюкокортикоидных гормонов, снижением тестостерона и тиреотропных гормонов в крови животных, являющейся проявлением эндотоксического стресса [3, 4, 9]. Затем, по мере повышения продукции провоспалительных цитокинов, индуцированной действием LPS, развивается известный феномен возрастания цитотоксической активности NK клеток [12].

Механизмы протективного действия КВЧ-облучения кожи на функциональную активность NK клеток селезенки, проявляющегося в увеличении их цитотоксичности в отношении опухолевых клеток K-562, ингибированной под действием LPS, в настоящее время точно не установлены. Однако на модели электроболевого раздражения задних конечностей крыс показано, что позитивный эффект КВЧ-облучения кожи в местах проекции биологически активных точек St36 и Du14 обусловлен, по-видимому, перестройкой активности функционирования определенных структур гипоталамуса, вызывающей, в свою очередь, усиление функциональной активности иммунокомпетентных клеток селезенки [16]. Сигналы, модулирующие клеточную активность спленоцитов,

могут передаваться от структур гипоталамуса транссинаптически по нервным волокнам от клеток латерального гипоталамического поля к селезенке [7] или гуморально.

Введение LPS в относительно высоких дозах используют в научной практике для моделирования как бактериальной инфекции, так и эндотоксического стресса, который в наших экспериментах вызывает угнетение активности NK клеток селезенки. Таким образом, внутрибрюшинное введение LPS *E. coli* крысам в дозе 50 мкг/кг массы тела может быть использовано как модель подавления защитных функций организма, а именно функциональной активности NK клеток.

Первоначальное угнетение активности иммунокомпетентных клеток, в частности NK клеток селезенки, под действием LPS существенно для понимания пусковых механизмов развития сепсиса, поскольку при развитии септических осложнений резко повышается уровень эндотоксинов в крови больного, что приводит к дисрегуляции функций иммунной системы. Таким образом, одним из механизмов положительного влияния КВЧ-облучения кожи на защитные функции организма является его протективное действие на функциональную активность NK клеток селезенки, измененную в условиях экспериментального эндотоксического стресса. Результаты проведенных на этой модели исследований в сочетании с ранее полученными данными [13, 14, 16] позволяют заключить, что КВЧ-облучение обладает стресслимитирующим действием на клетки иммунной системы, а его применение у больных может быть эффективным и снижать степень риска развития сепсиса.

## Литература

1. Сибиряк С.В., Алехин Е.К. Иммунотропные свойства липополисахаридов грамотрицательных бактерий. Антибиотики и химиотерапия 1988; 11: 871-876.
2. Теппоне М.В., Авакян Р.С. Стандартное описание методик КВЧ-терапии. Миллиметровые волны в биологии и медицине 2003; 2: 50-59.
3. Учакин П.Н., Учакина О.Н., Тобин Б.В., Ершов Ф.И. Нейроэндокринная регуляция иммунитета. Вестник Российской академии медицинских наук 2007; 9: 26-32.
4. Яблонская А.М., Макарова О.Д., Михайлова Л.П. и соавт. Морфофункциональная характеристика реакции иммунной системы крыс Вистар при воздействии сублетальной дозы липополисахарида. Иммунология 2009; 3: 154-158.
5. Bendelac A, Savage PB, Teyton L. The Biology of NKT Cells. Annual Rev Imm 2007; 25: 297-336.
6. Bosshart H, Heinzelmann M. Targeting bacterial endotoxin: two sides of a coin. Ann NY Acad Sci 2007; 1096: 1-17.
7. Cano G, Sved AF, Rinaman L, Rabin BS, Card JP. Characterization of the Central Nervous System innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing. J Compar Neurol 2001; 439: 1-18.
8. Giannini TL, Weiss JP. Regulation of interactions of Gram-negative bacterial endotoxins with mammalian cells. Immunol Res 2007; 39(1-3): 249-260.
9. Grinevich V, Ma XM, Herman JP et al. Effect of repeated lipopolysaccharide administration on tissue cytokine expression and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in rats. J Neuroendocrinol 2001; 13: 711-723.
10. Logani MK, YiL, Ziskin MC. Millimeter waves enhance delayed-type hypersensitivity in mouse skin. Electromagnetobiology 1999; 18(2): 165-176.

11. Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine deregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. Clin Microbiol Rev 1996; 9(4): 532-547.
12. Mattner J, DeBord KL, Ismail N et al. Exogenous and endogenous glycolipid antigens activate NKT cells during microbial infections. Nature 2005; 434: 525-529.
13. Novikova NS, Kazakova TB, Rogers VJ, Korneva EA. C-fos gene expression induced in cells in specific hypothalamic structures by noxious mechanical stimulation and its modification by exposure of the skin to extremely high frequency irradiation. Neuroendocrinol Lett 2002; 23(4): 315-320.
14. Novikova NS, Perekrest SV, Rogers VJ, Korneva EA. Morphometric analysis of hypothalamic cells showing c-Fos proteins after movement restriction and EHF-irradiation. Pathophysiology 2008; 15: 19-24.
15. Papamichail M, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevanis CN. Natural killer lymphocytes: biology, development and function. Cancer Immunol Immunother 2004; 53(3): 176-186.
16. Shanin SN, Rybakina EG, Novikova NS et al. Natural killer cell cytotoxic activity and c-Fos protein synthesis in rat hypothalamic cells after painful electric stimulation of the hind limbs and EHF irradiation of the skin. Med Sci Monit 2005; 11(9): P. BR309 – BR315.L
17. Wu J, Lanier LL. Natural killer cells and cancer. Adv Cancer Res 2003; 90: 127-156.

*Поступила в октябре 2009 г.*



---

## КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ИНВАЛИДОВ, БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В УЧРЕЖДЕНИЯХ СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ

И.Е. Повереннова, Я.В. Власов, В.М. Кацнельсон, Н.И. Кузнецова,  
Е.В. Хивинцева, А.С. Платонова\*, Е.В. Устинова\*

Самарский Государственный Медицинский Университет,

\*Министерство здравоохранения и социального развития Самарской области

## THE COMPLEX REHABILITATION OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN THE INSTITUTIONS OF SOCIAL DEFENCE

I.E. Poverennova, Ya.V. Vlasov, V.M. Katsnelson, N.I. Kuznetsova,  
E.V. Hivintseva, A.S. Platonova\*, E.V. Ustinova\*

Samara State Medical University,

'The Ministry on public health and social development of Samara' region

---

Принятый в 1995 году в Российской Федерации закон «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» послужил основой для проведения коренной реформы системы социальной защиты инвалидов, заключающейся в определении реабилитации как основного направления социальной политики в отношении инвалидов и в создании на территории России системы реабилитации инвалидов. Основная задача системы социальной реабилитации, в комплексном ее значении, состоит в том, чтобы помочь инвалиду интегрироваться в общество, реализовать равные возможности и равные права.

Особенно актуальна проблема реабилитации для больных с рассеянным склерозом (РС), поскольку этим заболеванием страдают в большинстве случаев молодые люди, более двух третей из которых являются инвалидами, причем 75% из них имеют быстрое нарастание инвалидности в течение 5-7 лет [13].

С начала 90-х годов XX века интерес к проблемам инвалидов, больных РС, значительно возрос. Этот феномен можно объяснить, во-первых, общемировой тенденцией усиления внимания к социальной реабилитации инвалидов и людей, в частности, больных РС, в общем, как главного пути и способа разрешения проблем инвалидов и общества; во-вторых, резким ростом числа инвалидов в России в начале 90-х годов; в-третьих, усложнением социально-экономического положения населения Российской Федерации, состоянием затяжного кризиса в социально-экономической сфере [9] и, в-четвертых, признанием социальной значимости проблемы РС в мире [14].

В настоящее время в России проживает более 100 тысяч инвалидов с РС и ожидается дальнейший численный рост этой группы. Кроме них, есть десятки тысяч людей с ограниченными возможностями, не имеющие официального, юридически оформлен-

ного статуса инвалидов [2]. Эти люди нуждаются в реабилитации. Причем, реабилитационная помощь больным РС, в настоящее время, выходит на тот же уровень значимости, что и непосредственно лечение заболевания. Сам термин «реабилитация» применительно к РС подразумевает оптимальную реализацию физического, психического и социального потенциала инвалида, а также наиболее адекватную интеграцию его в общество [6].

Однако, в ситуации с данным заболеванием помощь необходима не только самим пациентам, но и их родственникам, т.к. постановка диагноза «рассеянный склероз» зачастую приводит многие семьи к распаду, оставляя пациента «один на один» со своей болезнью. Среди больных РС высок уровень разводов, высока частота депрессий и суицидов [8], а процент пациентов, вынужденных оставить работу в течение 5 лет после начала заболевания, составляет 53-80% [16].

Несмотря на длительный период изучения РС и значительный прогресс, достигнутый в последние годы в понимании его патогенеза, это заболевание в настоящее время продолжает оставаться одним из самых сложных, когда речь заходит о лечебной тактике и вопросах, касающихся медико-социальной реабилитации больных РС [4].

Немаловажным фактором выступает то, что масштаб инвалидности зависит от множества причин, как то: общее состояние здоровья нации, развитие системы здравоохранения, социально-экономическое развитие, состояние экологической среды, исторические и политические причины, в частности, участие в войнах и военных конфликтах и прочее. В России все из перечисленных факторов имеют ярко выраженную негативную направленность, которая предопределяет значительное распространение инвалидности в обществе.

Кроме того, по мере развития информационного общества, такие составляющие жизни современного человека, как: хроническая усталость и депрессия, психоэмоциональные перенапряжения и стрессы, гипокинезия, избыточная масса тела, информационные перегрузки, наличие аутоагрессивных привычек, существенно повышают риск возникновения хронических заболеваний и инвалидности [1].

Несмотря на существующие макроэкономические и финансово-бюджетные ограничения, с которыми сталкивается современная российская экономика, очевидно, что при таких масштабах и процессах игнорировать проблему инвалидности российское государство позволить себе не может. С практической точки зрения о внимании к данной проблеме на самом высоком уровне свидетельствует реализация национального проекта «Здоровье», формированием расходной строки бюджета по «Программе семи нозологий», активное развитие паралимпийского спорта, создание специализированных рабочих мест для инвалидов, разработка и принятие программ по социальной интеграции инвалидов на региональных уровнях.

Принимая во внимание тот факт, что самочувствие больных РС тесно связано с их нейропсихологическим состоянием, участием в повседневной жизни и производственной деятельности, ранее пациентам с РС предписывалось резкое сокращение всех видов деятельности и даже строгий постельный режим в течение длительного времени, что приводило к усилению плаксивости, инфекционным и другим осложнениям [13]. В настоящее время клиницисты рекомендуют пациентам сохранять максимальную, соответствующую состоянию пациента и исключающую частое переутомление активность во всех областях жизнедеятельности, поскольку социальная изоляция, невозможность активно участвовать в жизни общества, осознание своей «бесполезности» и невостребованности неблагоприятно влияют на течение заболевания и приводят к психологической дезадаптации и усугублению тяжести заболевания. При создании же соответствующей социальной атмосферы для этой категории лиц (наряду с адекватным лечением) можно добиться увеличения продолжительности и, что не менее важно, улучшения качества жизни больного [3].

Д.И.Зелинская, Ю.Е.Вельтищев (1995) отмечают, что для создания наиболее благоприятной среды для социальной адаптации больных РС целесообразно отдавать предпочтение развитию реабилитационных учреждений многопрофильного типа, разрабатывать и сертифицировать комплексные технологии реабилитации, направленные на предупреждение и устранение последствий болезни, а также торможение активности процесса.

Вопросам медико-социальной реабилитации посвящено большое количество научных работ. Однако преимущественно они касаются только медицинских аспектов. До настоящего времени прак-

тически отсутствуют или недостаточно разработаны методологические подходы к определению структуры потребности в реабилитационных мероприятиях, отсутствует научно обоснованная государственная политика в сфере социальной реабилитации инвалидов. Вопросами социальной реабилитации занимаются разрозненные структуры: органы и учреждения здравоохранения, социальной защиты, службы медикосоциальной экспертизы, социального страхования населения, занятости населения. Должного взаимодействия и преемственности между этими органами и структурами на сегодняшний день не существует. В частности, отсутствует система профессиональной подготовки специалистов, осуществляющих деятельность по социальной реабилитации инвалидов, учитывающая специфику работы реабилитационных учреждений различного профиля. Недостаточно подготовленные специалисты не в состоянии внедрять и использовать инновационные методы работы. Специалисты, работающие в реабилитационных центрах и других учреждениях, оказывающих реабилитационные услуги инвалидам, испытывают трудности в применении и развитии современных методов реабилитации из-за недостаточной возможности своевременной профессиональной подготовки и переподготовки в образовательных или научных учреждениях необходимого уровня [9, 15].

По своей функциональной природе социальная реабилитация представляет собой один из многоплановых видов профессиональной деятельности, поэтому специалист по реабилитации людей с ограниченными возможностями здоровья может работать на разных уровнях, начиная от «линейной» работы с реабилитантом и заканчивая управленческой деятельностью в государственных ведомствах, что, соответственно, требует различных уровней образования и квалификации. Так, например, ведомственная служба социальной реабилитации инвалидов Самарской области, где проводилось данное исследование, представляет собой совокупность органов государственной власти независимо от ведомственной принадлежности, органов местного самоуправления, учреждений различного уровня, осуществляющих мероприятия по социальной реабилитации инвалидов:

- управление и координация взаимодействия министерств, ведомств и учреждений, занятых в процессе реабилитации;

- посредничество между инвалидом и учреждениями, предоставляющими реабилитационные услуги,

- координация и контроль взаимодействия медико-социальной экспертизы, учреждений здравоохранения, образования, занятости, социальной поддержки и обеспечения,

- непосредственное участие в реабилитационном процессе на дому или в реабилитационных учреждениях.

В Самарской области создана «модель» комплексной реабилитации инвалидов всех категорий. Основными звеньями модели стали:

- индивидуальная программа реабилитации, разрабатываемая федеральным государственным учреждением медико-социальной экспертизы и содержащая спектр мер, способствующих социальной адаптации инвалида;
- формирование сети учреждений, оказывающих реабилитационные услуги;
- обеспечение инвалидов техническими средствами реабилитации и обучение их навыкам самообслуживания;
- создание безбарьерной среды жизнедеятельности и предоставление возможности беспрепятственного перемещения;
- социокультурная реабилитация.

Основная часть реабилитационных мероприятий и услуг в проводимом исследовании проводятся в реабилитационных центрах, организованных как учреждения социальной защиты. Помимо общепринятых реабилитационных отделений, такие центры имеют отделения декоративно-прикладного искусства, живописи, дизайна и полиграфии. Для этого имеются специально оборудованные кабинеты социально-бытовой адаптации, помещения для кружковой работы, кабинет психологической разгрузки, актовый зал для проведения досуговых мероприятий. Медицинская реабилитация представлена физкультурно-оздоровительной работой, лечебной физкультурой, физиотерапевтическими методами.

В ходе исследования выяснено, что большинство специалистов (группа опроса 367 человек), занятых в сфере реабилитации, имеют базовое высшее образование (медицинское, педагогическое и социальная работа), предполагающее наличие умений и навыков работы с инвалидами. Это обуславливает актуальность существования проблемы профессиональной подготовки и переподготовки специалистов, занятых в сфере реабилитации инвалидов. Так, более половины (56,3%) опрошенных специалистов, работающих в ведомственных службах реабилитации, считают необходимым пройти профессиональную подготовку по специализации «Социальная реабилитация людей с ограниченными возможностями здоровья» на базе высшего образования, 81,8% считают актуальным для себя также прохождение курсов повышения квалификации. Самыми востребованными направлениями переподготовки названы «Правовые основы социальной реабилитации инвалидов» - 84,4%, «Основные реабилитационные методики и технологии» - 66,5%, «Основы эрго- и кинезотерапии» - 62,0%, «Психологические аспекты социальной реабилитации» - 59,8%, «Формирование навыков взаимодействия социального окружения с лицами с ограниченными возможностями здоровья»

- 43,3%, «Обучение использованию специализированного АРМа «Реабилитолог» - 37,3%.

В настоящее время в регионах России подготовка руководителей и сотрудников реабилитационных учреждений, специалистов по реабилитации органов социальной защиты населения ведется несколькими способами:

- организация однодневных семинаров,
- организация циклов лекций по разнообразной тематике,
- индивидуальная и групповая информационно-консультационная работа.

При этом основной акцент делается на постоянное профессиональное развитие, расширение профессиональной компетентности, приобретение общих знаний в сфере реабилитации и специальных навыков, необходимых для выполнения должностных обязанностей.

В некоторых регионах действуют специальные образовательные программы. Обучение проходит по основным направлениям:

- медицинская реабилитация инвалидов;
- социальная реабилитация, включающая в себя социально-средовую ориентацию и социально-бытовую адаптацию;
- психологическая реабилитация инвалидов;
- профессиональная реабилитация инвалидов.

Анализ деятельности по профессиональной подготовке и переподготовке специалистов региональной реабилитационной службы показал, что в ее основу положены несколько системообразующих принципов:

1) принцип сквозной подготовки специалистов данной сферы, позволяющий выстроить собственную перспективу образования, начиная с теоретической ступени подготовки, продолжая ее на исследовательской ступени, и заключая процесс совершенствования собственно практической деятельностью;

2) принцип разноуровневой подготовки, позволяющий на первом уровне довести до совершенства имеющиеся знания, умения и навыки и получить импульс для дальнейшей деятельности, а на втором уровне – глубже осознать сущность социальной реабилитации, ее гражданское значение и социокультурную значимость;

3) принцип универсальной подготовки, заключающийся в ориентации всех уровней подготовки - теоретического, исследовательского, на формирование инновационного профессионального сознания специалистов социальной работы [10].

Достаточно сложной проблемой является структурно-организационная основа реабилитационного процесса. Проведение реабилитационных мероприятий в общих, не выделенных в отдельные нозологические направления, реабилитационных центрах для больных РС затруднительно - в связи с крайне разнообразной локализацией поражений ЦНС при

РС могут возникать самые разнообразные симптомы заболевания с нарушением передвижения, функции рук, мочевого пузыря, кишечника, речи и глотания, зрения и высших нервных функций [7].

Специалисты выделяют два варианта реабилитации при РС: *активная*, в ходе которой больной самостоятельно осуществляет действия по восстановлению утраченных функций, и *пассивная*, включающая в себя помощь специалистов или использование специального медицинского оборудования. В большинстве случаев эффективным методом медико-социальной реабилитации может стать работа на дому (особенно для лиц умственного труда) или реабилитационные мероприятия, сопровождающие выезд на дом реабилитационных бригад, форма работы которых используется почти 10 лет в Санкт-Петербурге [13]. Так, индивидуализированный целенаправленный подход, в центре которого находятся интересы больного, может позволить реабилитационной бригаде наметить долго- и кратковременные цели с учетом особенностей заболевания. Одна и та же цель может быть достигнута воздействием терапии, лечебной физкультуры, дополнительным информированием, увеличением доступности различных видов деятельности. При этом поставленные цели должны быть понятны и больному, и членам его семьи для активного продолжения реабилитационных мероприятий у пациентов [17].

В процессе реабилитации пациента с РС наиболее эффективным оказывается междисциплинарный подход. Например, в группу специалистов, участвующих в нейрореабилитации при РС, кроме невролога должны входить физиотерапевт, специалист по лечебной физкультуре, нейропсихолог, логопед, диетолог, при необходимости - нейроофтальмолог, уролог, отоневролог и другие специалисты, медицинская сестра, представители социальных служб и общества больных РС, а также сам больной, его родственники и друзья. Этапность и комплексность реабилитационной помощи обеспечивает ее эффективность.

Одним из немногих на территории РФ специализированных реабилитационных центров помощи больным РС является полифункциональный нейроцентр (ПНЦ) на 53 койки в Самарской области.

Общее количество штатных единиц, предусмотренных в ПНЦ - 103, в т.ч. 8 чел. – аппарат управления (директор, главный врач, главный бухгалтер и др.); 24 чел. - в составе отделения диагностики и разработки программ медико-социальной реабилитации (в т.ч. заведующий отделением, врачи-реабилитологи, психолог, физиотерапевты, невролог, специалист по социальной работе, 11 медсестер и др.); 42 чел. - в составе стационарного отделения (в т.ч. заведующий отделением, 3 врача- невролога, врачи- терапевты, хирург, окулист, уролог, 26 медицинских сестер, младший медицинский персонал); 17 чел. - в отделении медико-социальной реабилитации дневного пребы-

вания (в т.ч. заведующий отделением, 2 врача-физиотерапевта, невролог, два врача по восстановительной медицине, 9 медсестер); 8 чел. - в отделении социально-психологической помощи (в т.ч. заведующий отделением, 3 врача-психотерапевта, 3 психолога, 2 социальных работника); 4 чел. - в отделении юридической правовой реабилитации инвалидов) и вспомогательный персонал.

Критериями направления инвалидов в ПНЦ являются:

1.Наличие у направляемого группы инвалидности по неврологической патологии.

2.Наличие у инвалида основного заболевания по следующим нозологическим группам:

– демиелинизирующие заболевания вне обострения (рассеянный склероз, полинейропатии, полирадикулонейропатии);

– остаточные явления травм позвоночника и спинного мозга, черепно-мозговых травм (за исключением психических нарушений);

– остаточные явления сосудистых заболеваний головного и спинного мозга.

3.Возраст пациентов – от 15 до 65 лет.

4.Уровень выраженности неврологического дефицита инвалидов не должен превышать 8,5 баллов по шкале EDSS.

5.У инвалида, направляемого на реабилитацию, не должно быть психических нарушений и тяжелых сопутствующих заболеваний (нарушение сердечного ритма; сердечная недостаточность; онкологические заболевания любой стадии и локализации; туберкулез любой стадии и локализации; инсулинозависимый сахарный диабет; заболевания легких, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью; венерические заболевания; заболевания почек, сопровождающиеся почечной недостаточностью; инфекционные заболевания; острые и хронические заболевания в стадии обострения).

6.У инвалида, направляемого на реабилитацию, не должно быть тазовых нарушений выше 3 стадии по шкале функциональных систем Куртцке (необходимость в постоянном катетере).

Нейроцентр обеспечивает проведение комплексного и непрерывного реабилитационного процесса. Непрерывность реабилитационного процесса предполагает постоянное проведение реабилитационных мероприятий в стационаре (в среднем 21 день), на дому (30 дней) или амбулаторно (14 дней). Для каждого пациента составляется индивидуальная программа реабилитации, которая находится в преемственности с предыдущими этапами лечения.

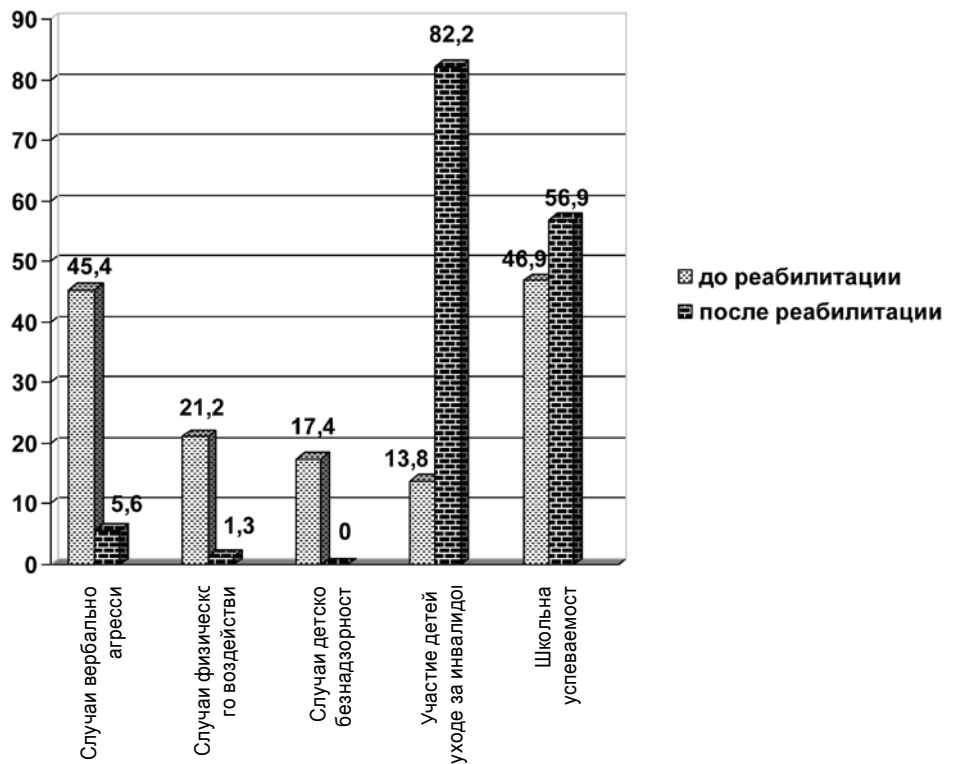
Основные направления реабилитации в ПНЦ предполагают:

1.Психосоциальную реабилитацию, которая включает в себя:

1.Личностно-ориентированную психотерапию.

2.Групповую психотерапию.

**Рис.1.**  
Результаты внедрения технологии досуговой реабилитации для семей, имеющих инвалидов, больных РС, %.



3. Психологическое тестирование семей специальными методами оценки поведения и общения.

4. Подбор терапевтического метода для полных семей с больным инвалидом-мужем, инвалидом-женой, отдельные методики для неполных семей, семей с инвалидом-ребенком, для одиноких.

5. Специальные методики.

6. Консультация сексопатолога с подбором необходимой коррекции.

7. Реабилитационные мероприятия с использованием «Сенсорной комнаты»

8. Консультация специалистов «Службы семьи»

II. Социально-медицинскую реабилитацию, которая состоит из следующих блоков:

1. Мониторинговые системы.

2. Физиореабилитационные услуги.

3. Медикаментозная поддерживающая и симптоматическая терапия.

III. Социально-бытовую реабилитацию, которая включает:

1. Комплекс социально-бытовых услуг (например, парикмахера).

2. Обучение навыкам пользования техническими средствами реабилитации.

3. Обучение навыкам самообслуживания (с использованием моделей бытовых помещений, лестниц и пр.).

4. Посещение лекториев.

IV. Профессиональная и гражданско-правовая реабилитация (обучение навыкам работы; консультация специалистов службы занятости; консультация юристов; семинары по знанию правовых основ; ярмарки вакансий).

Опрос клиентов учреждений центров реабилитации (всего 455 человек) позволяет говорить о достаточно высоком уровне профессионализма в предоставлении услуг. Так, лишь у 3% из общей совокупности опрошенных возникали конфликтные ситуации с сотрудниками реабилитационных учреждений. При этом только 1 клиент принял решение подать официальную жалобу на работу сотрудников центра. Более двух третей опрошенных – 64,0% – отмечают улучшение общего самочувствия после комплекса полученных реабилитационных мер. Более того, подавляющее большинство потребителей реабилитационных услуг – 91,0% – хотели бы пройти курс реабилитации в ПНЦ повторно.

В настоящее время одним из основных направлений деятельности по улучшению качества жизни людей с ограниченными возможностями здоровья является социокультурная реабилитация. Данный вид реабилитации способствует повышению жизненной активности самих инвалидов, формированию в обществе новой концепции независимой жизни людей данной категории. Ежегодно в социокультурных мероприятиях принимают в Самарской области участие более 4,5 тыс. человек.

**Таблица 1**  
Этапы курса иппотерапии

№	Наименование этапа	Содержание этапа	Длительность
1	Ознакомительный	Диагностика, общий осмотр реабилитантов врачом, знакомство с методом реабилитации, разработка реабилитационной программы мероприятий методом иппотерапия	от 1 до 5 дней
2	Основной	Иппотерапия	от 14 до 18 дней
3	Заключительный	Определение динамики закрепление достигнутых результатов	2 дня

Считаем важным привести результаты исследования, проведенного в семьях с проблемными внутрисемейными отношениями. К испытуемым были применены методы досуговой (как вариант социокультурной) реабилитации. Пациенты, члены семей, наблюдались на дому и в ПНИЦ.

Из 354 наблюдаемых нами семей родители-инвалиды подвергались вербальной агрессии со стороны детей в 45,6% случаев, причем мужчины чаще, чем женщины. В 44% случаев родители-инвалиды отмечают угрозы физического воздействия со стороны детей, около 15% испытали побои. В 17,4% случаев отмечались случаи социального сиротства.

Для детей из семей инвалидов структурами Детского Фонда, другими общественными организациями были созданы секции, кружки по интересам, факультативы, классы в качестве базы проведения досуговых методов реабилитации.

Наш опыт самостоятельной организации таких детских клубов свидетельствует о том, что итогом их деятельности за 2 года явилось снижение уровня социального сиротства среди семей-участников на 100%, уменьшение частоты разводов на 67% и значительные улучшение внутрисемейных отношений (52,2%). Также было отмечено снижение частоты возникновения случаев вербальной агрессии до 5,6% в семьях инвалидов с РС, значительное уменьшение случаев физического воздействия до 1,3%. При этом значительно возрос процент участия детей в оказании помощи инвалидам с РС, организации ухода за родственниками-инвалидами с РС с 13,8% до 82,2%, отмечается рост школьной успеваемости (рис.1).

Одним из направлений нашего исследования является также изучение эффективности иппотерапии в качестве реабилитационной технологии. В последнее время, специалисты в области иппотерапии склоняются к тому, что, несмотря на очевидный физиологический эффект, иппотерапия, по своей методологии относится скорее к педагогике, чем к медицине. Езде на лошади, пусть и лечебной, нужно обучаться. Соответственно, в работе с инвалидом, специалист, имея в перспективе реабилитационные цели должен опираться на педагогические технологии. Исходя из этой концепции, в Центре иппотерапии (ЦИТ), где

проводилось исследование, были разработаны различные учебные программы по верховой езде для лиц с ограниченными возможностями здоровья, больных РС. Особенностью программ является, то, что они помимо педагогических аспектов включают в себя оздоровительное, психологическое и социальное направление реабилитации.

Особенно действенной и эффективной иппотерапия оказалась в практике с инвалидами больными РС, что напрямую связано с уникальным свойством иппотерапии оказывать положительное воздействие одновременно на физическую, интеллектуальную и психосоциальную сферу занимающихся. Группа инвалидов больных РС в количестве 62 человек наблюдается в ЦИТ с 2002 года. За каждым пациентом была закреплена одна лошадь, занятия проводил один и тот же инструктор. Исследователи считают, что привязанность реабилитанта к лошади и инструктору является одним из важнейших элементов иппотерапии, без которого трудно добиться позитивного результата. Смена лошади или терапевта является для реципиента услуги стрессом и может повлечь за собой негативную реакцию.

При проведении занятий должны соблюдаться следующие обязательные условия:

- разработка индивидуальной педагогической программы обучения навыкам верховой езды;
- врачебный контроль за адекватностью и эффективностью физических нагрузок, их коррекция в случае необходимости;
- последовательное наращивание физической активности клиента;
- применение патогенетически обоснованного комплекса методов лечебной физкультуры, иппотерапии, лечебной гимнастики, массажа и других;
- активное и сознательное участие клиента в реабилитационном процессе;
- рациональное сочетание лечебной физкультуры и других методов комплексной реабилитации (медикаментозных, психотерапевтических, педагогических и других).

Выбор формы верховой езды и методики занятий зависит от уровня физических и интеллектуальных возможностей реабилитанта.

Таблица 2

Оценка эффективности иппотерапии по шкале С.А. Бортфельд (n=62).

Группа инвалидности	«Значительное улучшение» (овладение новыми основными навыками – двигательными, социально-психологическими и т.д.), (%)	«Улучшение» (закрепление ранее приобретенных навыков более 3-х), (%)	«Незначительное улучшение» (закрепление ранее приобретенных навыков менее 3-х), (%)	«Без улучшения» (отсутствие динамики), (%)
I	2	2	56	40
II	6	9	67	18
III	3	8	59	30

С начинающими и с тяжелыми больными, как правило, применялась собственно иппотерапия. Это были индивидуальные занятия, чаще всего на лошади без седла, с одной страховочной (широкой с одной или двумя ручками) подпругой или подстеленной под нее для мягкости овечьей шкурой. При этом лошадь выступает в качестве лечебного средства: используется благотворное влияние ее тепла, ритмичные колебания, возникающие при ходьбе, массирующие движения ее спинных мышц. Занятия проводятся на фоне музыкальных композиций, преимущественно используются классические произведения.

Более сохранные пациенты также начинают с индивидуальных занятий, но для них это только первый этап. Эта категория реабилитантов целенаправленно обучаются элементам управления лошадью, к работе с поводом, укреплению правильной посадки в седле, что является следующим видом иппотерапии. Еще более высокий уровень возможностей всадников позволяет переходить к обучению основам самостоятельного управления лошадью и другим элементам верховой езды.

Курс реабилитации составляет 21 день и состоит из трех этапов (таблица 1). Занятия проводятся через день, длительность занятия не менее 40 минут.

Если на заключительном этапе курса иппотерапии выявлялся высокий потенциал реабилитируемого, то решением комиссии по контролю качества и эффективности реабилитационной помощи, созданной приказом директора Учреждения, реабилитант направлялся на повторный курс реабилитации.

С 2002 по 2007 год курс реабилитации прошло 62 инвалидов больных РС, в том числе 38 женщин, 21 мужчина, 3 ребенка-инвалида, что составляет 7% от общей численности инвалидов с различными нозологиями прошедших курс реабилитации в учреждении за 6 лет.

Распределение по группам инвалидности среди испытуемых составило: инвалиды 1 группы – 41,6%, инвалиды 2 группы – 44,2%, инвалиды 3 группы – 9,4%, дети-инвалиды – 4,8%.

По результатам проведенных курсов реабилитации у инвалидов больных РС проводилась оценка эффективности реабилитационных мероприятий по адаптированной шкале С.А. Бортфельд (таблица 2).

Основным результатом проведения реабилитационных мероприятий посредством иппотерапии явилась отсутствие отрицательной динамики развития заболевания (87%), более чем в половине случаев улучшение в психоэмоциональной сфере (54%). Примерно у 48% испытуемых отмечалось уменьшение утомляемости, около трети пациентов указали на увеличение объема движений конечностями и улучшение качества выполнения координаторных проб. Необходимо также отметить, что у всех реабилитантов, посещавших занятия, отмечались положительные изменения в сфере семейных отношений, улучшение настроения, общего самочувствия и повышение самооценки.

#### Выводы:

1. Реабилитация является самостоятельной услугой и требует разработки единой реабилитационной идеологии, единого понятийного аппарата и единой концепции реабилитации людей с ограниченными возможностями здоровья, четкой номенклатуры реабилитационных учреждений и специалистов, участвующих в реабилитационном процессе.

2. Учитывая, что Федеральным Законом «О социальной защите инвалидов в РФ» в редакции ФЗ №122 от 22.08.2004 г к ведению субъектов Российской Федерации отнесены организация и координация деятельности по подготовке кадров в области социальной защиты инвалидов, считаем целесообразным проводить работу по развитию системы профессиональной подготовки и переподготовки специалистов по социальной реабилитации людей с ограниченными возможностями здоровья.

3. Для эффективной реабилитации больных РС необходима организация специализированных реабилитационных центров и обучение персонала по специальным программам.

4. Для повышения эффективности реабилитационного процесса при РС необходимо использовать социокультурные методы реабилитации.

5. Комплексное использование иппотерапии повышает качество и эффективность реабилитационных услуг.

## Литература

1. Алферова Т.С., Потехина О.А. Основы реабилитологии. Тольятти: Московский институт медико-социальной реабилитологии, 1995. – 146 с.
2. Алферова Т.С., Шиган С.А., Гаптов В.Б. и др. Проблемы и перспективы медико-социальной и социально-психологической реабилитологии. Росс. мед. журн. 1998; 6: 14-18.
3. Артемюк Н.И., Томащук Т.К. Комплексный подход к реабилитации и социальной адаптации больных рассеянным склерозом в Санкт-Петербурге. Нейроиммунология 2003; 1: 59-60.
4. Бархатова В.П. Взаимодействие нервной и иммунной систем при рассеянном склерозе В кн.: Рассеянный склероз. - М., 2000: 148-184.
5. Батышев С.Я. Реформа профессиональной школы. - М.: Высшая школа, 1987. – 134 с.
6. Белова А.Н. Нейрореабилитация / Руководство для врачей - М., 2002.– 260с.
7. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. М.: Изд-во ООО «Губернская медицина», 2001. – 128 с.
8. Заславский Л.Г., Скоромец А.А. Динамика заболеваемости рассеянным склерозом в Ленинградской области. Материалы VII Всероссийского съезда неврологов. – Казань, 2001. – с.71.
9. Реабилитология и реабилитация: наука и практика, сущность и содержание, опыт. Сборник материалов общероссийской научно-практической конференции. - Ростов-на-Дону, 2007. – 198 с.
10. Руднева Т.И., Астахова С.В., Лапшова Е.С. Профессиональная подготовка специалистов гуманитарного профиля: монография. - Самара, 2007. – 248 с.
11. Система реабилитационных услуг для людей с ограниченными возможностями в Российской Федерации. Отчет о реализации проекта «Социальная интеграция инвалидов в ПФО». Москва. 2007.
12. Социологическое исследование «Определение качества оказания реабилитационных услуг и потребностей инвалидов в мерах по обеспечению доступной среды жизнедеятельности на территории Самарской области». – Самара, 2008.
13. Столяров И.Д., Осетров Б.А. Рассеянный склероз. Практическое руководство. СПб.: Изд-во «ЭЛБИ-СПБ», 2002. – 175 с.
14. И.Д.Столяров, А.Н.Бойко. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – 320 с.
15. Федеральный закон Российской Федерации №122-ФЗ от 22.08. 2004 «О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу некоторых законодательных актов Российской Федерации в связи с принятием Федеральных Законов «О внесении изменений и дополнений в Федеральный закон «Об общих принципах организации законодательных и исполнительных органов власти субъектов РФ» и «Об общих принципах организации местного самоуправления в РФ».
16. Freeman J., Thompson A.J. Inpatient rehabilitation in M.S. The Intern. MS
17. Thompson A.J. Does M.S. rehabilitation work? Multiple sclerosis. Clinical and laboratory reseach 2001; 7 (1): 15.

*Поступила в февраль 2009 г.*



**ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЕ  
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**  
(ОБЗОР ДОКУМЕНТАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО АГЕНСТВА  
ПО ОЦЕНКЕ МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ЕМЕА,  
РЕГЛАМЕНТИРУЮЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВО И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТИ  
И БЕЗОПАСНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ)

**ORIGINAL AND REPRODUCED BIOTECHNOLOGICAL DRUGS**

Начиная с 90-х годов прошлого столетия биотехнологии переживают период бурного развития. Именно с этим связано появление новых современных инновационных биотехнологических препаратов для лечения таких тяжелых и угрожающих жизни заболеваний, как рассеянный склероз, псориаз, диабет I и II типа, рак кишечника и многих других. Как и в случае с традиционными препаратами, истечение срока патентной защиты на оригинальный биотехнологический препарат приводит к появлению воспроизведенных препаратов, повышающих конкуренцию прежде всего за счет меньшей стоимости. По определению, данному ВОЗ, под термином «дженерический лекарственный препарат» (дженерик) следует понимать такой лекарственный препарат, который предназначен для возможной замены инновационного лекарственного препарата; он выпускается без лицензии компании, производящей инновационный лекарственный препарат, и размещается на рынке после окончания срока действия патента или других исключительных прав. Что касается воспроизведенных биотехнологических препаратов, то вследствие невозможности точного воспроизведения технологии, поскольку процессы происходят в живых системах, воспроизведенный препарат никогда не будет идентичен оригинальному и будет иметь отличия по молекулярной структуре, биологической активности, иммуногенности, и как следствие эффективности и безопасности. В законодательстве Европейского Союза (ЕС) понятие «воспроизведенный биотехнологический препарат, аналогичный биологический препарат» не соответствует понятию «дженерик». Законодательные основы обращения «дженериков» и «воспроизведенных биотехнологических препаратов» в ЕС разбираются ниже.

Согласно **Директиве 2004/27/ЕС Европейского Парламента и Совета** от 31.03.04, основной целью любого положения о производстве и распространении медицинских препаратов для человека должна быть защита здоровья. Однако эта цель должна быть достигнута за счет средств, не препятствующих развитию фармацевтической индустрии и торговле медицинскими препаратами на территории

Европейского Сообщества (ЕС). Поскольку большая доля рынка медицинской продукции состоит из дженериков (в среднем в европейских странах до 50%), в свете полученного опыта необходимо содействовать их доступу на рынок ЕС. Кроме того, необходима гармонизация периода защиты данных в отношении доклинических тестов и клинических испытаний.

Качество медицинских продуктов для человека, произведенных или доступных на территории ЕС, должно быть гарантировано требованием соответствия активных веществ, используемых в их составе, принципам надлежащей производственной практики в отношении данных медицинских продуктов. Необходимо усиливать положения ЕС об инспекциях и создать единый регистр результатов этих инспекций. Также необходимо развитие мер по фармаконаблюдению, и в более широком смысле, по надзору и санкциям в случае несоответствия требованиям. В рамках фармаконаблюдения необходимо использовать средства новых информационных технологий для усовершенствования обмена данными между странами-участницами.

**Резюме характеристик продукта** должно содержать следующую информацию в указанном порядке:

1. название медицинского препарата, концентрация и лекарственная форма;
  2. качественный и количественный состав в отношении активного вещества и компонентов вспомогательного вещества, сведения о которых являются ключевым моментом при надлежащем администрировании медицинского препарата. Используется обычное название или химическое описание препарата;
  3. лекарственная форма;
  4. клинические особенности:
    - терапевтические показания;
    - дозировка и метод введения для взрослых, при необходимости, для детей;
    - противопоказания;
    - особые указания по применению,
- а в случае иммунологических препаратов:
- особые меры предосторожности при обращении с такими продуктами, введении их пациентам, а

также меры предосторожности, которые должен предпринимать пациент;

- взаимодействие с другими медицинскими препаратами и другие формы взаимодействия;
- использование во время беременности и в период кормления грудью;

- влияние на способность водить автотранспорт и управлять механизмами;

- побочные эффекты;

- передозировка (симптомы, терапия, антитоды);

5. фармакологические свойства:

- фармакодинамика;

- фармакокинетика;

- доклинические данные о безопасности;

6. Фармацевтические особенности:

- список вспомогательных веществ;

- несовместимость;

- срок хранения, при необходимости – после растворения медицинского продукта или после вскрытия упаковки;

- указания по хранению;

- состав и содержимое контейнера;

- особые указания по уничтожению использованного медицинского препарата, или материалов, оставшихся после использования медицинского препарата, если это уместно;

7. владелец регистрационного удостоверения;

8. номер регистрационного удостоверения;

9. дата первой регистрации и обновления регистрации;

10. дата пересмотра текста;

11. в отношении радиофармацевтических препаратов – полное описание дозиметрии при внутреннем облучении;

12. в отношении радиофармацевтических препаратов – дополнительные подробные инструкции в отношении экстемпорального приготовления, контроля качества препарата и, если это уместно, максимальное время хранения, в течение которого непосредственный препарат, такой как элюат или готовый препарат, соответствуют спецификациям.

Требования к качеству для биологических лекарственных препаратов, заявленных как аналогичные другому препарату, уже выпущенному на рынок, содержатся в **«Руководстве по аналогичным биологическим лекарственным препаратам, содержащим в качестве действующего вещества протеины, полученные с использованием методов биотехнологий: вопросы качества»** (EVEA/CHMP/BWP/49348/2005). В данном руководстве рассматриваются требования к процессу производства, сравнительным исследованиям по качеству, выбору препарата сравнения, аналитическим методам, физико-химическим свойствам, биологическому действию, чистоте и спецификациям аналогичного биологического лекарственного препарата.

Производство и контроль над аналогичными биологическими лекарственными препаратами должны осуществляться соответственно процедуре их разработки с учетом соответствующей актуальной информации.

Сравнение можно проводить с официальными данными, например, фармакопейными монографиями или другими опубликованными научными данными. Однако такие сравнения на уровне, как действующего вещества, так и готового препарата ограничены и недостаточны для определения всех аспектов, относящихся к оценке. Соответственно, требуется проведение широкомасштабного сравнительного исследования, чтобы продемонстрировать, что аналогичный биологический лекарственный препарат имеет схожие характеристики с препаратом сравнения с точки зрения качества, безопасности и эффективности.

Соответственно, аналогичный биологический лекарственный препарат определяется следующими двумя наборами характеристик: 1) относящимися к характеристикам молекулы (включая относящиеся к препарату субстанции/примеси), и 2) относящимися к процессу производства, который может повлиять на молекулярные свойства и привести к появлению примесей. Обязанностью заявителя является демонстрация корректности и устойчивости процесса производства в соответствии с существующими руководствами.

Как и в случае с любым лекарственным препаратом, полученным с использованием методов биотехнологий, следует рассмотреть сравнительное исследование (описанное в ICH Q5E), когда в процесс производства вносятся изменения (действующее вещество и готовый препарат) на стадии разработки. Любое сравнительное исследование изменений в процессе производства, внесенных в ходе разработки, должно быть четко определено и рассматриваться отдельно при сравнении с препаратом сравнения.

Несмотря на то, что признается, что процесс производства оптимизируется в ходе разработки, рекомендуется получить необходимые клинические данные для проведения сравнительного исследования с препаратом, произведенным в ходе окончательного производственного процесса, и, следовательно, репрезентативного с точки зрения качества партий препарата, подготовленных на продажу.

Основопологающим элементом в проведении сравнения с лекарственным препаратом сравнения являются аспекты качества аналогичного биологического лекарственного препарата, которые всегда должны рассматриваться в контексте любых возможных последствий для безопасности и эффективности. Следует придерживаться пошагового подхода для того, чтобы обосновать любые различия в аспектах качества аналогичного биологического лекарственного препарата и препарата сравнения для того, чтобы дать удовлетворительное объяснение возможных последствий для безопасности и эффективности препарата.

Производитель аналогичного биологического лекарственного препарата должен продемонстрировать с использованием новейших аналитических методов, что действующее вещество, использованное в сравнительном исследовании, репрезентативно по отношению к действующему веществу, присутствующему в препарате сравнения.

Не ожидается, что качественные характеристики аналогичного биологического лекарственного препарата и препарата сравнения будут идентичны. Например, незначительные структурные отличия в действующем веществе, такие, как переменность посттрансляционных модификаций, могут быть приемлемыми, однако, должны быть обоснованными. Таким же образом, различия между характеристиками по примесям в аналогичном биологическом лекарственном препарате и препарате сравнения должны быть обоснованы и рассматриваются в каждом конкретном случае. Они также должны обосновываться проведенным сравнением качества, чтобы избежать влияния в отношении безопасности и эффективности.

Таким образом, различия в профилях распределения примесей и существенные различия в субстанциях, относящихся к препарату, могут иметь последствия для количества неклинических и клинических данных, которые могут потребоваться для предоставления удовлетворительного обоснования безопасности и эффективности аналогичного биологического лекарственного препарата.

Методы, используемые для исследования характеристик, являются неотъемлемой частью пакета данных по качеству, и должны быть соответствующим образом утверждены в целях сравнения. До начала клинических испытаний, необходимых в целях сравнения, аттестационные испытания должны быть валидированы согласно гармонизированным трехсторонним руководствам ИСН «**Валидация аналитических процедур: определения и терминология**» и «**Валидация аналитических процедур: методология**».

В том, что касается любых препаратов, полученных с использованием методов биотехнологий, выбор исследований, которые должны войти в спецификацию, зависит от конкретного препарата и должен соответствовать определению, данному в ИСН Q6В «**Методические рекомендации по спецификациям: методика проведения испытаний и критерии утверждения для биотехнологических/биологических препаратов**». Каждый критерий должен быть определен и обоснован на основании данных, полученных по препаратам, используемым в неклинических и/или клинических исследованиях, а также на основании данных по препаратам, использованным для демонстрации соответствия производственного процесса существующим требованиям, данных исследований стабильности, соответствующих данных о разработке и данных, полученных в ходе сравнительных исследований (качество, безопасность и эффективность).

Если одобренный инновационный биологический лекарственный препарат имеет более одного показания, эффективность и безопасность аналогичного биологического препарата должны подтверждаться в отдельности для каждого заявленного показания. В ряде случаев можно провести экстраполяцию терапевтического сходства для одного показания на другие показания препарата сравнения. Доказательство сходства базируется на клиническом опыте, доступных литературных данных, использовании одного и того же механизма действия или тех же самых рецепторов для всех показаний. Также следует рассмотреть возможные аспекты безопасности в разных подгруппах населения. В любом случае компания-заявитель должна обосновать подход, использованный при разработке продукта. Перед началом разработки компания может обратиться в ЕМЕА (Европейское Агентство по оценке лекарственных препаратов) за научной или нормативной рекомендацией.

До начала доклинической разработки необходимо проведение **доклинических исследований**. Такие исследования должны носить сравнительный характер и должны быть структурированы таким образом, чтобы позволить выявить различия в реакции на аналогичный биологический препарат и препарат сравнения, а не *как таковые* лекарственные реакции.

Важно отметить, что структура соответствующей программы доклинических исследований должна исходить из четкого понимания характеристик лекарственного препарата. Результаты исследований физико-химических и биологических характеристик должны рассматриваться с точки зрения возможного влияния на эффективность и безопасность. Необходимо принять во внимание соответствующую методическую литературу, в частности – «**Методические рекомендации по проведению доклинической оценки безопасности фармацевтических средств, полученных с использованием методов биотехнологий**» (СРМР/ИСН/302/95).

Необходимо обеспечить постоянное проведение анализа использования новых разрабатываемых технологий. Здесь могут оказаться целесообразными исследования в лабораторных условиях, например: проведение *in vitro* связывания в режиме реального времени. В каждом конкретном случае подход должен учитывать специфику конкретного лекарственного препарата. Избранный подход должен быть полностью обоснован в доклиническом обзоре.

- Лабораторные исследования:

Как правило, необходимо проведение тестов *in vitro* – например, связывание с рецептором, пролиферация клеток.

- **Исследования в естественных условиях:**

Необходима разработка исследований на животных для максимального расширения объема полученной информации и сравнения аналогичного биологического лекарственного препарата с препа-

ратом сравнения, предназначенных для клинических испытаний. Такие исследования должны проводиться на подходящем для целей исследований биологическом виде и с использованием современных технологий. В случае, если модель исследования позволяет это сделать, необходимо рассмотреть возможность мониторинга ряда предельных значений:

- Фармакодинамический эффект/активность, значимые для клинического применения;

Доклиническая токсичность: должна быть описана, по крайней мере, в одном исследовании токсикологического воздействия при повторном приеме, включая токсикокинетические измерения. В объем токсикокинетических измерений должно входить определение титров антител, перекрестной реактивности и нейтрализующей активности. Продолжительность исследований должна быть достаточной для того, чтобы позволить определить существенные различия в токсичности и/или иммунных реакциях в случае аналогичного биологического лекарственного препарата и препарата сравнения;

- В случае существования определенных рисков, связанных с безопасностью, их необходимо осветить отдельно в соответствующих комментариях (например, по местной переносимости) в рамках того же самого исследования токсикологического воздействия препарата при повторном приеме.

В обычных обстоятельствах проведения прочих регламентных токсикологических исследований аналогичных биологических препаратов (например, исследования фармакологической безопасности, репродуктивной токсикологии, мутагенеза и канцерогенности) не требуется, если только такие исследования не показаны по результатам анализа токсикологического воздействия при повторном приеме.

Требования к **клиническим исследованиям** зависят от данных о препарате сравнения и заявленном терапевтическом показании (показаниях). Когда это целесообразно, необходимо соблюдение имеющихся методических рекомендаций, применимых относительно конкретного препарата или заболевания.

По мере разработки препарата будет оптимизироваться процесс производства. Рекомендуется осуществить сбор необходимых клинических данных для проведения сравнительного исследования тестируемого препарата, произведенного по окончательной технологии и, следовательно, представляющего собой набор качественных характеристик партий препарата, предназначенных для запуска в серийное производство. Любое отклонение от этой рекомендации должно быть обосновано и подкреплено соответствующими дополнительными данными.

Клинический сравнительный анализ является пошаговой процедурой, которая должна начинаться с исследования фармакокинетических (ФК) и фармако-

динамических (ФД) свойств, затем должно быть проведено испытание(-я) клинической эффективности и безопасности препарата или же, в определенных случаях, фармакокинетические/фармакодинамические (ФК/ФД) исследования для доказательства клинической сопоставимости.

- Фармакокинетические исследования:

Основным этапом сравнительного анализа является проведение ФК исследований, разработанных для доказательства клинической сопоставимости аналогичного биологического лекарственного препарата и препарата сравнения с учетом основных фармакокинетических показателей.

Отдельные вопросы, связанные с индивидуальными особенностями белков, освещены в «Руководстве по клиническому исследованию фармакокинетических свойств лекарственных белков» (ЕМЕА/СНМР/89249/2004/в разработке), и их необходимо учесть.

Структура сопоставительных ФК исследований не должна обязательно имитировать стандартную структуру «клинического сопоставления» (СНМР/ЕWP/QWP/1401/98), поскольку их схожесть в плане всасывания/биологической усвояемости не является единственным интересующим показателем. В действительности необходимо изучение различий между лекарственными препаратами по скорости выведения из организма, т.е. полное выведение и период полувыведения из организма.

Компания-заявитель должна предоставить обоснование выбора структуры сравнительных фармакокинетических исследований Набор критериев для принятия решения о клинической сопоставимости в отношении любого фармакокинетического показателя должен основываться на клинической оценке с учетом всех имеющихся данных об эффективности и безопасности тестируемого препарата и препарата сравнения.

- Фармакодинамические исследования:

Отбор фармакодинамических (ФД) маркеров должен производиться на основании их значимости для доказательства терапевтической эффективности препарата. Необходимо предоставление обоснования выбора структуры и продолжительности исследований как с однократными, так и с многократными введениями препарата

При проведении совместных ФК/ФД исследований могут быть получены ценные данные по взаимосвязи между воздействием и эффектом. Выбранная дозировка препарата должна находиться в восходящей части кривой зависимости «доза-эффект».

- Подтверждающие фармакокинетические/фармакодинамические (ФК/ФД) исследования:

Обычно для доказательства клинической сопоставимости необходимо проведение сравнительных клинических испытаний. Однако, в некоторых случаях для доказательства клинической сопоставимости достаточно проведения сравнительного фарма-

кокинетическо-фармакодинамического исследования аналогичного биологического препарата и препарата сравнения при условии соблюдения перечисленных ниже условий:

- Хорошо выражены фармакокинетические свойства препарата сравнения
- Имеется достаточное количество данных о фармакодинамических свойствах препарата сравнения.

Достаточно хорошо охарактеризовано соотношение доза/эффект

- По крайней мере, один из ФД маркеров принят в качестве маркера эффективности, а также хорошо изучено соотношение доза/эффект лекарственного препарата и такого маркера. ФД маркер может рассматриваться в качестве маркера эффективности, если появившиеся в результате курса терапевтического лечения изменения в таком маркере могут в значительной мере объяснить изменения в клиническом исходе. Например: подсчет абсолютного числа нейтрофилов для оценки эффекта гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и снижение вирусной нагрузки на ранних стадиях при хроническом гепатите С для оценки действия альфа-интерферона.

В случае использования ФК/ФД исследований для доказательства сопоставимости биологических лекарственных препаратов необходимо предусмотреть исследование ряда соответствующих дозровок для демонстрации чувствительности проб (ICH раздел E10). Границы, определяющие клиническую сопоставимость показателей ФК и ФД, должны быть определены и обоснованы заранее.

#### **- Исследование эффективности:**

Обычно необходимо проведение сравнительных клинических исследований для доказательства клинической сопоставимости аналогичного биологического препарата и препарата сравнения. Допустимые пределы клинического сопоставления должны быть определены и обоснованы заранее. (ICH раздел E10).

После получения согласования на постоянной основе должна четко отслеживаться **клиническая безопасность аналогичных биологических лекарственных препаратов**, включая проведение оценки соотношения польза: риск, связанным с приемом обозначенных препаратов. Даже если доказана сопоставимая эффективность, аналогичный биологический лекарственный препарат может отличаться с точки зрения безопасности (природа, степень и частота возникновения побочных реакций). До получения лицензии необходимо осуществить сбор данных по безопасности применения препарата по числу пациентов, которое будет достаточным для освещения побочных действий тестируемого препарата и препарата сравнения. Необходимо уделить особое вни-

мание сравнению типа, тяжести и частоте побочных реакций, наступающих в случае применения аналогичного биологического и препарата сравнения.

Компания-заявитель должна включить в досье на получение регистрационного удостоверения на аналогичный биологический препарат описание рисков, куда должно войти описание возможных побочных действий, связанных с различием в технологии изготовления аналогичного препарата и препарата сравнения.

В рамках процедуры получения согласования компания-заявитель должна представить программу/план действий по обеспечению наблюдения за безопасностью лекарственного препарата в соответствии с действующим законодательством ЕС и методическим руководством по организации наблюдения за безопасностью лекарственных препаратов. Такая программа/план должны учитывать риски, выявленные в процессе разработки препарата и потенциальные риски.

На момент получения регистрационного свидетельства для целей обеспечения контроля должны быть разработаны и введены **системы наблюдения за безопасностью лекарственных препаратов** (в соответствии с тем, как это определено в действующем законодательстве ЕС) План должен также учитывать любые другие меры контроля безопасности, введенные в отношении препарата сравнения или класса препаратов.

Соответствие деятельности держателя регистрационного удостоверения взятым на себя обязательствам (когда это целесообразно) и обязанностям по обеспечению наблюдения за безопасностью лекарственного препарата тщательно отслеживаются.

Белки и пептиды у ряда пациентов вызывают образование антител, которые могут оказать влияние на эффективность лекарственного средства. **Иммунная реакция на лекарственные препараты белковой природы** различается от препарата к препарату, поскольку влияние на иммуногенный потенциал оказывает множество факторов: природа действующего вещества, примеси, содержащиеся в препарате или появляющиеся в нем вследствие технологии производства, наполнители и стабилизаторы, способ применения и дозирования, целевые группы больных. Факторы, связанные с индивидуальными особенностями пациентов, могут быть вызваны генетическими причинами, например, недостаточной сопротивляемостью обычному эндогенному белку, или быть приобретенными, как, например, угнетение иммунитета в результате болезни или приема соответствующих лекарственных средств. Между отдельными пациентами существует значительная вариативность иммунных ответов, с точки зрения классов образующихся антител, их связей и специфики. Поэтому необходим сбор данных по достаточному количеству пациентов для составления характеристики вариантности иммунных ответов.

**Последствия иммуногенности** могут быть очень разными, от незначимых для влияния на лечение до серьезных и ставящих под угрозу жизнь пациента. Следовательно, в процессе разработки и согласования биологических лекарственных средств вопросу иммуногенности необходимо уделять серьезное внимание. Иммунная реакция на лекарственное средство может в значительной степени оказать влияние на клиническую безопасность и эффективность препарата. Несмотря на то, что фармакодинамический эффект может измениться в результате направленного действия исключительно нейтрализующих антител, влияние на фармакокинетику может оказать любое связанное антителом. Следовательно, изменение в действии лекарственного препарата в результате образования устойчивых к действию препарата антител может стать совокупным результатом изменений в фармакокинетических и фармакологических свойствах, а также в характеристиках безопасности такого препарата.

Необходимо обеспечить постоянное **изучение иммуногенности аналогичных биологических лекарственных препаратов**. Как правило, по результатам испытаний на животных невозможно предсказать иммунный ответ человеческого организма. Для оценки иммуногенности необходима оптимальная стратегия анализа антител, описание характера наблюдаемых иммунных реакций, а также оценка соотношения между антителами, фармакокинетическими или фармакодинамическими свойствами, важными для клинической безопасности и эффективности во всех отношениях. Также важно оценить иммуногенный риск отдельно для разных показаний к назначению приема препарата.

Компания-заявитель должна представить обоснование предлагаемой стратегии анализа антител. Анализ иммуногенности должен осуществляться

современными методами, обладающими достаточной чувствительностью и специфичностью. Необходимо проведение анализа на нейтрализующие антитела для подготовки дальнейшего описания антител, выявленных скрининговыми пробами. По возможности необходимо использовать стандартные методики и международные стандарты. Необходимо обоснование периодичности и интервала отбора проб для проведения анализов.

В связи с непредсказуемостью манифестаций иммуногенности, будет необходимо обеспечить сбор долгосрочных данных по наблюдению за антителами через заданные промежутки времени. В случае назначения препарата для длительного приема до получения регистрационного удостоверения необходим сбор годовых данных.

В случае, если на лекарственное средство наблюдается иммунная реакция, отличная от реакции на препарат сравнения, необходимо проведение дальнейших исследований с целью разработки характеристики антител и их влияния на клиническую безопасность, эффективность и фармакокинетические свойства. Особое внимание следует уделить тем препаратам, иммунная реакция на которые может серьезно затронуть эндогенный белок и его уникальные биологические функции. Анализ антител должен рассматриваться как часть протокола клинических испытаний. Компания-заявитель должна рассмотреть значение иммуногенности в определенных случаях, например, при гиперчувствительности, реакции на инфузию, или снижении эффективности. Спонсору необходимо рассмотреть возможности стимулирования предоставления отчетных данных о соответствующих случаях негативного действия, включая случаи снижения эффективности.

### Литература

- Руководство по аналогичным биологическим лекарственным препаратам, содержащим в качестве действующего вещества протеины, полученные с использованием методов биотехнологий: вопросы качества» (ЕМЕА/СНМР/4924/05)
- Руководство по аналогичным биологическим препаратам (СНМР/437/04), так называемое «всеобъемлющее руководство»
- ICH раздел S6 – Методические рекомендации по доклинической оценке безопасности фармацевтических препаратов, полученных с использованием методов биотехнологий (СРМР/ICH/302/95)
- ICH раздел E9 статистические принципы клинических испытаний – Методические рекомендации по статистическим принципам клинических испытаний (СРМР/ICH/363/96)

- ICH раздел E10 – Методические рекомендации по выбору контрольной группы для клинических испытаний (СРМР/ICH/364/96)
- Руководство по клиническому исследованию фармакокинетических свойств лекарственных белков (ЕМЕА/СНМР/89249/04/в разработке)
- Руководство по системам управления рисками, связанными с лекарственными препаратами для использования человеком (ЕМЕА/СНМР 96286/2005)
- Методические рекомендации по грамотному управлению данными по клинической безопасности: определения и стандарты экстренной отчетности (СРМР/ICH/377/95)
- ICH Методические рекомендации по планированию деятельности по наблюдению за безопасностью лекарственных препаратов (СРМР/ICH/5716/03 – окончательное согласование СНМР по наблюдению за безопасностью лекарственных препаратов)

## К ЮБИЛЕЮ ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА КОРНЕВОЙ



5 декабря 2009 года – юбилей академика РАМН, заслуженного деятеля науки РФ Елены Андреевны Корневой, руководителя отдела Общей патологии и патофизиологии НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН – выдающегося ученого, обогатившего современную патофизиологию трудами, получившими широкое признание в нашей стране и за рубежом, одного из основоположников нового научного направления – иммунофизиологии.

Развитие этого направления знаменует начало принципиально нового подхода к изучению механизмов участия мозга в регуляции функций иммунной системы, основу которого заложили исследования Е.А.Корневой. Совокупность работ, выполненных Еленой Андреевной, позволила выявить значение определенных зон мозга в регуляции функции иммунной системы и открыть новое, ранее неизвестное свойство заднего гипоталамического поля: при его повреждении – угнетать, а при раздражении – стимулировать иммунный ответ. Эти результаты были оценены как открытие и внесены Госкомитетом по делам открытий и изобретений в Государственный реестр под № 69.

Важный этап в прогрессе научных знаний в этой области связан с изучением реакций мозга на антигенный стимул, выявлением закономерностей вовлечения определенных структур в процесс реализации иммунного ответа. Эти приоритетные работы опередили время и привлекли интерес зарубежных исследователей.

Разработанная Е.А.Корневой принципиально новая концепция многоуровневой иерархической организации системы нейрогуморальной регуляции иммунологических процессов стала основой для развития этой области знаний.

Важным аспектом фундаментальных исследований и существенным вкладом в развитие проблемы нейроиммуномодуляции являются труды Е.А.Корневой, посвященные изучению корректирующих влияний нервной и эндокринной систем на органы и клетки иммунной системы. Обобщение этих результатов привело к формированию нового представления о двух формах нейроэндокринной модуляции функций иммунной системы - стратегической, связанной с регуляцией потенциальных возможностей иммунной системы, и тактической, реализуемой непосредственным влиянием нервных и эндокринных стимулов на работающие клетки.

Монография Е.А.Корневой «Нейрогуморальное обеспечение иммунного гомеостаза» была издана в США и в книге «Основатели психонейроиммунологии» (1986, США) она была официально признана одним из основоположников этой научной дисциплины.

Работы, выполненные под руководством Е.А.Корневой, по изучению молекулярно-биологических основ взаимодействия нейромедиаторов и гормонов с лимфоцитами на уровне мембран лимфоидных клеток, явились базисными для расшифровки интимных механизмов передачи нервных и эндокринных воздействий на функции лимфоидных клеток.

В последние годы значительные успехи были достигнуты в исследовании клеточно-молекулярных механизмов процессов реализации и регуляции защитных функций организма и коррекции дисфункции иммунной системы. Под руководством Е.А.Корневой проводится изучение процессов сигнальной трансдукции иммуномодулирующих цитокинов, функциональной активности нейрональных и иммунокомпетентных клеток, оцениваемой по экспрессии генов и синтезу трансфакторов, цитокинов, антибиотических белков и пептидов, которые участвуют в регуляции взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем и могут быть использованы для направленной коррекции этих процессов при их нарушениях.

Пионерские исследования, выполненные в последнее время по изучению экспрессии генов *c-fos* и орексина в различных структурах мозга в ответ на воздействие антигенов, позволили установить алгоритм реакций отдельных нейронов и структур гипоталамуса, характерный для конкретного антигена и продемонстрировать вовлеченность системы орексин-содержащих нейронов гипоталамуса в эти реакции.

Ею создана крупная научная школа – подготовлено 10 докторов и 32 кандидатов наук. Ее ученики работают во многих научных учреждениях мира.

Е.А.Корнева – автор 390 научных работ, среди них пять монографий, соавтор десяти коллективных монографий. Под ее редакцией в 1993 году вышло первое в мире «Руководство по иммунофизиологии» (Л., Наука), ставшее настольной книгой российских ученых, аспирантов и студентов, а в 2008 году – книга «Cytokines and the Brain» (V. 6 NeuroImmunoBiology, Elsevier).

Е.А.Корнева – крупный организатор науки. Она – президент Регионального Научного общества по Нейроиммунологии Нейроиммуномодуляции, председатель проблемной комиссии по Нейроиммунофизиологии Научного Совета по Экспериментальной и Прикладной Физиологии при Президиуме РАМН, председатель Санкт-Петербургского отделения Российского Научного Общества Иммунологов.

Высок ее авторитет за рубежом. Е.А.Корнева – один из основателей международных научных обществ по Нейроиммуномодуляции (ISNIM) и Психонейроиммунологии (PNI). В 1987-1990 гг. – вице-президент ISNIM, а в 1993-1995 гг. член президиума PNI. Она – организатор многих научных форумов. В 2007 и 2009 годах в Санкт-Петербурге ею организованы международные научные симпозиумы совместно с Институтом Нейробиологии Макса Планка (Германия) «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии».

Е.А.Корнева – Почетный доктор Института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Почетный Директор Фонда по Психонейроиммунологии (США), Почетный член Международного научного общества по Иммунореабилитации и Научного общества патофизиологов Японии, входила и входит в состав редколлегии международных журналов «Brain, Behavior and Immunity», «Neuroimmunomodulation» и российских журналов «Патогенез» и «Физиология и патология иммунной системы».

В 2004 году Президиум Российского Научного Общества иммунологов наградила академика РАМН Е.А.Корневу золотой медалью за выдающийся вклад в развитие иммунологии, а в 2008 году за цикл работ в области иммунофизиологии Елене Андреевне Корневой с коллегами была присуждена премия имени А.П.Ольденбургского.

Яркая научная и научно-организационная деятельность, неиссякаемый оптимизм, интерес к новым проблемам Елены Андреевны Корневой вызывает глубокое уважение многочисленных коллег, учеников и сотрудников.

Редакционная коллегия журнала «Нейроиммунология» поздравляет Елену Андреевну с юбилеем и желает здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов!



## К ЮБИЛЕЮ ЗИНАИДЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ СУСЛИНОЙ



3 июля 2009 года исполнилось 60 лет одному из ведущих неврологов нашей страны, директору Научного Центра неврологии РАМН, академику РАМН, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, лауреату премии Правительства Российской Федерации, профессору Зинаиде Александровне Суслиной.

После окончания с отличием в 1973 году 2 МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова Зинаида Александровна пришла в Научно-исследовательский институт неврологии АМН СССР, где прошла блестящий путь от ординатора до директора института. В 1978 году З.А. Суслина защищает кандидатскую диссертацию «Простагландины крови при церебральных гипертонических кризах», а в 1990 году – докторскую диссертацию на тему «Ишемические нарушения мозгового кровообращения и система простаноидов».

Основные научные интересы З.А. Суслиной на протяжении многих лет связаны с одной из наиболее актуальных проблем неврологии – сосудистой патологией головного мозга. Созданная ею научная школа – яркий пример гармоничного сочетания фундаментальных исследований мирового уровня с неизменной клинической направленностью.

З.А. Суслина – лидер нового научного направления, связанного с изучением системы гемостаза и гемореологии у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Проведенные З.А. Суслиной и сотрудниками основополагающие исследования в этой области утвердили положение об исключительной значимости нарушений атромбогенных свойств сосудистой стенки и функциональной активности клеточных элементов крови в развитии поражений мозга у больных атеросклерозом и артериальной гипертензией, а также способствовали разработке и внедрению в широкую клиническую практику новых методов лечения и профилактики ишемических нарушений мозгового кровообращения. Под руководством З.А. Суслиной были созданы оригинальные клеточные тест-системы, направленные на индивидуальный подбор оптимальных вазоактивных препаратов и терапевтических схем. Впервые в мире З.А. Суслиной была показана и научно обоснована принципиальная возможность применения малых доз ацетилсалициловой кислоты (1 мг/кг веса тела) в качестве антиагреганта для лечения и предупреждения ишемических нарушений мозгового кровообращения, и в наши дни это положение стало общепризнанным в клинической ангионеврологии. Значимым практи-

ческим выходом данного цикла работ З.А.Суслиной явилось создание и производственное освоение препарата «асколонг», антиагрегационные свойства и клиническая эффективность которого подтверждены в ведущих клиниках страны.

Приоритетные исследования, выполненные З.А.Суслиной в рамках научных проблем гетерогенности ишемического инсульта и неврологических аспектов артериальной гипертонии, значительно расширили представления о патогенезе нарушений мозгового кровообращения. Ею было показано, что изменения ряда ключевых физико-химических и биологических характеристик крови сопутствуют всем известным видам ишемического инсульта и в ряде случаев являются самостоятельной причиной его возникновения. В результате впервые в научную и медицинскую практику введено новое понятие «гемореологическая микроокклюзия» как подтип острого нарушения мозгового кровообращения. Оригинальные исследования в области кардионеврологии, выполненные под руководством З.А.Суслиной, дали возможность по-новому взглянуть на роль кардиальных нарушений в патогенезе ишемического инсульта. Внедрение полученных результатов в клинику позволило существенно улучшить непосредственные исходы церебральной ишемии, а также прогноз жизни пациентов и профилактику инсульта в масштабах страны.

З.А.Суслина является признанным авторитетом в разработке научных основ клинических исследований лекарственных средств. При ее непосредственном участии был создан эффективный отечественный препарат антиоксидантного действия «мексидол», что отмечено премией Правительства Российской Федерации в области науки и техники 2002 года.

З.А.Суслина – автор более 350 научных работ, включая 11 монографий и руководств, многочисленные изобретения и методические рекомендации. Она является председателем Научного Совета по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития РФ, заместителем Председателя Президиума Всероссийского общества неврологов, главным редактором журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии», членом редколлегий ряда ведущих отечественных неврологических журналов.

Зинаида Александровна – прекрасный организатор науки, сильная творческая личность, блестящий клиницист. Все это позволяет ей эффективно руководить ведущим неврологическим учреждением страны, обладающим уникальными современными лечебно-диагностическими и исследовательскими технологиями, а также колоссальным интеллектуальным потенциалом.

Редакционная коллегия журнала «Нейроиммунология» поздравляет Зинаиду Александровну с юбилеем и желает здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов!

## К ЮБИЛЕЮ СТАНИСЛАВА ВАСИЛЬЕВИЧА МОЖАЕВА

В октябре 2009 года исполнилось 70 лет Станиславу Васильевичу Можаяеву – профессору, заведующему кафедрой нейрохирургии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, заведующему нейрохирургическим отделением Института мозга человека РАН.

С.В.Можаяев окончил в 1964 году Ярославский медицинский институт, в течение 4-х лет работал заведующим хирургическим отделением в Центральной районной больнице г. Порхова Псковской области, а после окончания клинической ординатуры в 1970 году при Ленинградском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л.Поленова два года работал в областной больнице г. Пскова. В 1972 году возвратился в нейрохирургический институт и до 1979 года работал научным сотрудником-нейрохирургом.

В 1979 году Станислав Васильевич был принят на кафедру нервных болезней и нейрохирургии I Ленинградского медицинского института им. акад. И.П.Павлова ассистентом-нейрохирургом, в 1983 году избран по конкурсу доцентом, а в 1995 году – профессором.

В 1991 году С.В.Можаяев перешел на работу в Институт мозга человека РАН на должность старшего научного сотрудника лаборатории стереотаксических методов и по совместительству заведующим нейрохирургическим отделением №2. В 1994 году был избран ведущим научным сотрудником, в 2004 – главным. Все эти годы Станислав Васильевич одновременно продолжал работать по совместительству профессором кафедры нервных болезней и нейрохирургии в СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова, а в 2006 году был избран по конкурсу заведующим кафедрой нейрохирургии университета.

В 1978 году С.В.Можаяев защитил кандидатскую диссертацию на тему «Лечение невритической формы оптохиазмального арахноидита методом длительной интракаротидной инфузии лекарственных препаратов», а в 1993 году – докторскую: «Хирургия менингиом верхнего сагиттального синуса (реконструктивные и реваскуляризирующие операции)». Научное исследование по проблеме менингиом верхнего сагиттального синуса позволило С.В.Можаяеву сформулировать основные положения по сосудистой нейроонкологии, которые включают в себя реконструктивные и реваскуляризирующие операции по восстановлению нарушенного мозгового кровотока, возникающего при удалении опухолей.



С.В.Можаяев является высококвалифицированным нейрохирургом, имеет высшую квалификационную категорию, оперирует на всех отделах центральной и периферической нервной системы, а также на сосудах головного и спинного мозга. Отличительной чертой его научной и практической деятельности является стремление к созданию новых и внедрение в практику существующих прогрессивных методов лечения. С.В.Можаяевым усовершенствована классификация вариантов менингиом верхнего сагиттального синуса, которая широко используется нейрохирургами страны и позволяет уже в дооперационном периоде определить хирургическую тактику при этой патологии, а также предложена усовершенствованная методика хирургической тактики удаления опухолей этой локализации, которая значительно улучшила результаты оперативного вмешательства и уменьшила летальность при нем до 1,9% (эти показатели соответствуют лучшим мировым).

Усовершенствование С.В.Можаяевым метода длительного введения лекарственных препаратов в сонные артерии и его применение для лечения ряда заболеваний головного мозга (оптико-хиазмального арахноидита, ишемических инсультов различной природы, последствий тяжелых черепно-мозговых травм, эпилепсии) обеспечило возможность добиться значительных успехов при лечении этих патологий. Лечение оптико-хиазмального арахноидита методом внутриаартериального введения препаратов в сосуды головного мозга позволило вообще отказаться от от-

крытого хирургического вмешательства, при котором отличные результаты достигались в 2-3 раза реже. У 76% больных, пролеченных длительной интракаротидной инфузией лекарственных препаратов, наступило полное восстановление зрительных функций.

Еще одной важной зоной научного интереса Станислава Васильевича является лечение одной из сложных проблем неврологии и нейрохирургии – височной эпилепсии. Совместно с сотрудниками лаборатории стереотаксических методов лечения им создана и внедрена в практику система диагностики и методики стереотаксического лечения височной эпилепсии. Предложены показания для назначения стереотаксического метода лечения, открытого оперативного вмешательства, а также вновь созданного метода – длительной интракаротидной инфузии лекарственных препаратов. Проанализированные результаты всех трех методов лечения позволили С.В.Можаеву дать рекомендации по их практическому применению, а метод длительного введения лекарственных препаратов в сонные артерии считать наиболее перспективным, обеспечивающим 57% эффективных результатов, в то время как при открытом вмешательстве только 34%, а при стереотаксическом методе – 17%.

Метод внутриартериального введения препаратов стал ведущим и у больных с септическим тромбозом кавернозных синусов, летальность при котором достигала почти 90%. Применение данного метода лечения позволило снизить ее до 8%.

В 1995 году С.В.Можаев начал исследование по проблеме аномалии Киари. Полученные результаты позволили уточнить ее патогенез и патогенез опасного осложнения - сирингомиелии, синдромы их клинического проявления и предложить усовершенствованную методику хирургического вмешательства. Представленные разработки позволили по-новому решить проблему, что значительно улучшило результаты лечения аномалии – достигнуто улучшение у всех больных, из них у 82% был отличный результат. Кроме того, эти результаты позволили отказаться от лучевого лечения таких больных в наблюдениях, где течение аномалии осложнилось развитием сирингомиелии, из-за его бесперспективности.

Станислав Васильевич предложил методики применения созданного в ИМЧ РАН криодеструктора (криофиксация, криорезекция, криоэкстирпация, криокоагуляция), которые повысили радикальность, атравматичность удаления новообразований головного мозга и увеличили период безрецидивного течения.

Особую научную и практическую значимость имеют научные исследования С.В.Можаева по хирургическому лечению ишемических поражений головного мозга. В качестве оперативного вмешательства для лечения этой патологии он предложил несколько видов

усовершенствованных оперативных вмешательств: создание вне- и внутрочерепных анастомозов, ауто-рансплантацию ревааскуляризованного фрагмента сальника на ишемизированные участки мозга, а также совместное использование этих операций, показания для их назначения, сроки их назначения и усовершенствовал технику их выполнения. Трансплантацию аутофрагмента сальника впервые в России сделал в 1989 году С.В.Можаев. Анализ отдаленных результатов при использовании усовершенствованных методик лечения показал их перспективность.

На протяжении последних 5 лет зоной особого научного интереса Станислава Васильевича является лечение вегетативного состояния. Наличие самого современного научного оборудования позволило ему на 25 больных уточнить патогенез развития этого состояния, создать систему его лечения и получить улучшение у 34% больных, а у 12% из них – значительное улучшение. По мировой статистике улучшение состояния при этой патологии регистрируется только у 6-8% больных.

Выполненные научные разработки внедрены в практику отечественного здравоохранения. У С.В.Можаева 148 опубликованных работ, среди них - учебник по нейрохирургии для студентов медицинских ВУЗов, который был переиздан в 2009 году, и 2 монографии в соавторстве. Им опубликовано 20 методических рекомендаций, получено 7 авторских свидетельств на изобретения и 32 свидетельства на рационализаторские предложения. Станислав Васильевич проводит оперативные вмешательства и консультации в больницах Санкт-Петербурга, других городах РФ, а также в странах зарубежья, выступает с лекциями и докладами перед врачами Санкт-Петербурга, других городов России и за рубежом.

За научные исследования и практическую деятельность Станиславу Васильевичу присуждены звания «Изобретатель СССР» и «Отличник здравоохранения». Он награжден медалью «В память 300-летия Санкт-Петербурга».

С 1999 года С.В.Можаев руководит обучением клинических ординаторов, аспирантов и соискателей. Под его руководством защищено 6 кандидатских диссертаций. Готовятся к защите 3 кандидатских диссертации и одна докторская.

С.В.Можаев продолжает свою педагогическую деятельность, начатую в 1979 году. В течение 30 лет он преподает нейрохирургию для студентов СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. На высоком профессиональном и методическом уровне читает курс лекций, принимает экзамены у студентов, врачей-интернов, клинических ординаторов и аспирантов, участвует в работе государственной экзаменационной комиссии, диссертационного совета.

Редакционная коллегия журнала «Нейроиммунология» поздравляет Станислава Васильевича с юбилеем и желает здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов!

## К ЮБИЛЕЮ СВЕТЛАНЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ ДАМБИНОВОЙ

15 марта 2009 года исполнилось 60 лет со дня рождения известного отечественного нейробиолога, заслуженного деятеля науки Бурятии и России, доктора биологических наук, профессора Светланы Александровны Дамбиновой.

С.А.Дамбинова родилась в 1949 г. в Иркутской области, закончила среднюю школу с серебряной медалью в Улан-Уде в 1966 г. и в этом же году поступила на химический факультет Иркутского государственного университета. После его окончания в 1971 г. по специальности «химия природных соединений» и 2-хлетней стажировки в Сибирском Институте Физиологии и Биохимии растений Российской Академии Наук, С.А.Дамбинова была направлена в целевую аспирантуру Института Экспериментальной Медицины (ИЭМ) РАМН. В 1976 году под руководством акад. В.С.Ильина успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Синтез гистонов в денервированной скелетной мышце и нейротрофическая регуляция» по специальности «биохимия». Директор ИЭМ АМН СССР академик Н.П.Бехтерева обратила внимание на талантливого молодого ученого из Бурятии и пригласила ее продолжить научную карьеру в отделе нейрофизиологии человека для изучения физиолого-биохимических коррелятов деятельности мозга человека.

В 1980 году С.А.Дамбинова организовала лабораторию функциональной нейрохимии в ИЭМ АМН СССР. В 1985 году ей присуждена ученая степень доктора биологических наук и вскоре присвоено звание профессора (1987) за подготовку научных кадров - под ее руководством защищено 30 кандидатских и 5 докторских диссертаций.

В 1990 г. С.А.Дамбинова перешла на работу во вновь организованный Институт мозга человека РАН, в котором создала лабораторию молекулярной нейробиологии. В тесном сотрудничестве с Н.П.Бехтеревой (1980-2000 гг.) Светлана Александровна Дамбинова изучала влияние глубокой интракраниальной электростимуляции при нейродегенеративных заболеваниях и фантомных болях, исследовала биохимические процессы, протекающие в головном мозге и организме человека. Светлана Александровна также участвовала в изучении терапевтической эффективности эндогенных пептидов при болезни Паркинсона. Совместные результаты были обобщены в книгах Н.П.Бехтеревой «Электрическая стимуляция мозга и нервов у человека» (1990, 2008), «О мозге человека» (1994), «Магия мозга и лабиринты жизни» (1999, 2006).



Научные интересы Светланы Александровны оказались весьма разносторонними: от молекулярных механизмов взаимодействия нейронов до интегративных основ высших функций мозга человека. Существенный вклад она внесла в исследования структуры и функций глутаматных рецепторов мозга человека, как в экспериментальной, так и клинической нейробиологии. Особенно большое внимание она уделяла методам клинической химии и лабораторной медицины.

Профессор С.А.Дамбинова впервые показала существование биохимических маркеров нейротоксичности и доказала их значимость при эпилепсии, церебральной ишемии и нейротравме. Эти биомаркеры могут быть определены в крови пациентов на ранней стадии заболевания мозга. В период с 1993 по 2005 годы она запатентовала 36 международных изобретений в области лабораторной диагностики и фармакологии, из которых 16 были переданы в промышленное производство. Совместно с коллегами она разработала уникальные технологии, позволяющие быстро и надежно определять биомаркеры в биологических жидкостях, сопоставляя данные с результатами нейровизуализации (КТ, МРТ и др.). Профессор С.А.Дамбинова является научным консультантом ряда фармацевтических компаний, занимающихся производством диагностических наборов для мировой медицинской практики.

В 1990 г. С.А.Дамбинова была приглашена на стажировку в США доктором E. Freeze - директором нейронаучных проектов при Национальном Институте

Здоровья (NIH, Bethesda). Она участвовала в программе, посвященной генетике глутаматных рецепторов при Национальном Институте Неврологических Заболеваний и Инсульта (NINDS). После возвращения в Россию активно включилась в изучение роли ионотропных глутаматных рецепторов в патогенезе эпилепсии, мозгового инсульта, наркотической зависимости, черепно-мозговой травмы, связи глутаматных рецепторов с болевой чувствительностью.

За 35-летний период научной деятельности С.А.Дамбинова опубликовала более 300 научных работ в отечественных и зарубежных журналах. В 1989 г. в Издательском Доме “Наука” вышла ее монография “Нейрорецепторы глутамата”, посвященная роли NMDA и AMPA рецепторов в нейротоксическом каскаде при патологии головного мозга. В 1996 г. данные по глутаматным рецепторам опубликованы в учебнике «Нейрохимия», выпущенном в свет издательством «Медицина». Данные о молекулярной организации опиатных рецепторов и их значении в развитии наркотической зависимости, полученные под руководством профессора С.А. Дамбиновой, опубликованы в *Annals of the New York Academy of Sciences* (2002). Научный опыт, накопленный ею за долгие годы, был обобщен в книге “Успехи функциональной нейрохимии”, опубликованной в 2003 году в издательстве Санкт-Петербургского Государственного Университета. К 2010 году в издательстве «ААСС Press» готовится к выпуску монография “Биохимические маркеры церебральной ишемии: деградация NMDA рецепторов и разработка диагностических тестов для анализа крови пациентов” на английском языке.

С.А.Дамбинова является одним из признанных в мире лидеров нового диагностического направления для будущей превентивной неврологии. Ее исследования по ранней биохимической диагностике заболеваний нервной системы, включая инсульт и нейротравму, помогут клиницистам своевременно оптимизировать лечебный процесс, прогнозировать и предотвращать возможные осложнения при болезнях мозга.

Научный путь С.А.Дамбиновой от аспиранта до руководителя международной лаборатории был тернистым и наполненным испытаниями на прочность. Однако трудолюбие и ответственность, чувство новизны и умение сотрудничать с людьми разных специальностей позволили ей добиться заслуженного уважения и признания среди профессионалов.

Профессор С.А.Дамбинова неоднократно избиралась Президентом Российского Нейрохимического Общества (1994-2004) и членом Совета Европейского Нейрохимического Общества (1994-1998). При ее активном участии было организовано 8 международных научных конференций, в том числе 33-й съезд Международного Союза Физиологических Наук (1997), 12-й съезд Европейского Нейрохимического Общества (1998) в Санкт-Петербурге и симпозиум при II Российском Международном Конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (2007).

Проф. Дамбинова С.А. пользуется высоким международным научным авторитетом, она высту-

пала с лекциями и семинарами в университетах Швеции, Германии, Ирландии, Польши, Болгарии, Великобритании, Японии и США. Является рецензентом международных научных изданий: *Stroke*, *Neurotrauma*, *IVD Technology*, *Clinical Chemistry*. С.А.Дамбинова открыла новую нейрохимическую лабораторию в медицинском центре Oasi Maria Institute on Mental Retardation and Aging (Тройна, Италия). После трагических событий в личной жизни в 2000 г. С.А.Дамбинова переехала в США по приглашению Dr. J.B. Justice, директора Chemistry Dept, Университета Emory, где организовала лабораторию при медицинском центре Dekalb в Атланте, США. В настоящее время она продолжает активное сотрудничество с итальянскими учеными (Drs. G.Laviola и W.Adriani), американскими (Drs. J.Toole, G.Albers, J.Weissman) и немецкими неврологами (Drs. K.Foerch и C.Dieter), английскими сосудистыми хирургами (Drs. N.Cheshire и R.Brightwell) и российскими специалистами по мозговому инсульту (академики РАМН Е.И.Гусев и А.А.Скоромец, чл.-корр.РАМН В.И.Скворцова, профессор А.П.Скоромец).

Интенсивные исследования за рубежом Светлана Александровна проводит под эгидой кафедры неврологии и нейрохирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, являясь научным руководителем Интернационального проекта при академической группе академика РАМН А.А.Скоромца.

Официальным признанием заслуг профессора С.А.Дамбиновой являются отечественные награды: «Отличник здравоохранения» (1988), медаль «Ветеран труда» (1989) и заслуженный деятель науки Бурятии (1996) и России (1998); интернациональные научные премии и звания: за выдающиеся достижения в исследовании биомаркеров для диагностики инсульта и нейротравмы (American Association for Clinical Chemistry, 2003-2004), 4<sup>th</sup> International Conference Biochemical Markers for Brain Damage (2005). В 2008 г. она получила звание «Distinguished Professor» от Университета Kennesaw (Georgia, США) за лекторскую и просветительскую деятельность в разных странах.

Светлана Александровна является членом Американской Ассоциации Кардиологов, Национальной и Интернациональной Ассоциаций по борьбе с инсультом, Европейского и Международного Нейрохимических Обществ, Американской Ассоциации по Клинической Химии, Национального Общества США по проблеме нейротравмы и участвует в работе отечественных профессиональных обществ.

Профессор С.А.Дамбинова занимается благотворительной деятельностью: помогает буддийскому дацану в С.-Петербурге, поддерживает одаренных детей из Бурятии, России, Нигерии и Кубы. В 1994 году она организовала и поддерживает до сих пор фонды для стажировки молодых ученых России в США.

Редакционная коллегия журнала «Нейроиммунология» поздравляет Светлану Александровну с юбилеем и желает здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов!

## К ЮБИЛЕЮ ОЛИМПИАДЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ ВАСИЛЬЕВОЙ

В декабре 2009 года отмечается юбилей выдающегося ученого – нейробиолога Олимпиады Александровны Васильевой, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

Олимпиада Александровна родилась в Ленинграде в 1929 году. В годы Великой Отечественной войны была эвакуирована в Кировскую область, затем - в Томск, где она с отличием в 1953 году окончила Томский медицинский институт и ординатуру на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии. В течение последующих 25 лет Олимпиада Александровна работала в Томском НИИ вакцин и сывороток, пройдя путь от младшего научного сотрудника до начальника цеха противовирусных препаратов, руководителя лаборатории иммунологии.

В 1981 году Олимпиада Александровна возглавила лабораторию иммунологии и медленных вирусов НИИ психического здоровья Томского научного центра Российской академии медицинских наук. По ее инициативе были организованы трансрегиональные и международные исследования вирусного иммунитета и вирусоносительства у больных шизофренией и другими психическими заболеваниями, изучены экологические аспекты иммунологии психических расстройств, исследовано состояние иммунной системы у нервно-психических больных, вопросы комплексной психонейроиммунореабилитации выявленных иммунодефицитов. За 15 лет была создана мощная лаборатория, известная в России и за рубежом, и крупная научная школа клинической нейробиологии.

Олимпиада Александровна является автором более 400 научных работ, среди них 5 монографий, 8 изобретений. Под ее редакцией издано 5 научных сборников. Подготовила 5 докторов наук и 21 кандидата медицинских наук. О.А.Васильевой в 1994 году было присвоено звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации, в 2000 году она удостоена звания «Лучшая женщина-профессионал 2000 года» Нью-Йоркского библиографического института.



В 1996 году Олимпиада Александровна вернулась на родину в Санкт-Петербург и продолжила свою активную творческую и практическую деятельность в должности главного научного сотрудника отдела внебольничной психиатрии Санкт-Петербургского психоневрологического научно-исследовательского института им. В.М.Бехтерева. Являясь блестящим организатором и педагогом, обладая уникальным опытом, Олимпиада Александровна сумела организовать новое направление исследовательской работы института - изучение нейробиологических механизмов в патогенезе психоневрологических заболеваний и разработку вопросов иммунореабилитации психоневрологических больных, сплотила вокруг себя коллектив единомышленников, активно сотрудничала с молодыми учеными института, всегда доброжелательна и демократична в работе с коллегами.

О.А.Васильева является членом редакционной коллегии журнала «Нейробиология», членом межведомственной проблемной комиссии «Нейробиопатология».

Неиссякаемый оптимизм, большая жизненная энергия, интерес к новым проблемам Олимпиады Александровны Васильевой вызывает восхищение и уважение многочисленных учеников и коллег.

Редакционная коллегия журнала «Нейробиология» поздравляет Олимпиаду Александровну с юбилеем и желает здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов!

## К ЮБИЛЕЮ НАТАЛЬИ ВИКТОРОВНЫ СКРИПЧЕНКО

21 ноября 2009 года исполнилось 50 лет со дня рождения заместителя директора по научной работе ФГУ «НИИ детских инфекций Федерально-биологического агентства России», доктора медицинских наук, профессора Натальи Викторовны Скрипченко.

Н.В.Скрипченко после окончания Ленинградского Педиатрического медицинского института (1983), интернатуры (1984), клинической ординатуры (1990) и аспирантуры (1993) в Ленинградском НИИ детских инфекций работала в данном учреждении сначала в качестве научного сотрудника (1993-1994), затем старшего научного сотрудника (1995-1997) отдела нейроинфекций, а с 1997 года и по настоящее время – заместителем директора по научной работе. С 2001 года является научным руководителем отдела нейроинфекций НИИ детских инфекций. В 1990 г. избрана ассистентом кафедры инфекционных болезней у детей факультета повышения квалификации и последипломной подготовки СПб Государственной Педиатрической медицинской академии, в 2004 г. – профессором этой кафедры, а с 2008 г. – заведующим этой же кафедры. В 2004 году с отличием окончила Российскую Академию Государственной службы при Президенте Российской Федерации по специальности «Государственное и муниципальное управление» (специализация «Государственная служба и кадровая политика»).

Н.В.Скрипченко в 1993 году защитила кандидатскую диссертацию на тему «Применение лейкоцитарной взвеси в терапии тяжелых форм бактериальных нейроинфекций у детей» по специальности «Инфекционные болезни». В 1993 году ей присуждена ученая степень кандидата медицинских наук, в 1997 году присвоено звание старшего научного сотрудника. В 1998 году успешно защитила докторскую диссертацию на тему «Современные клинико-патогенетические аспекты инфекционных заболеваний периферической нервной системы у детей и принципы терапии» по специальностям «Инфекционные болезни» и «Нервные болезни», в 2004 г. – присвоено звание профессора по специальности «Нервные болезни».

Доктор медицинских наук профессор Н.В.Скрипченко является высококвалифицированным специалистом в области инфекционных болезней детей, внесшим крупный вклад в медицинскую на-



уку. Обладает большой эрудицией, смелостью мысли, умеет оценить все новое, перспективное для науки и практической деятельности. Обобщая научные исследования руководимого ею коллектива, был определен приоритет разработки концептуальных положений организации медицинской помощи детям с нейроинфекционной патологией, начиная с догоспитального этапа, совершенствовании диагностических и лечебных технологий с учетом возрастных особенностей ребенка и фазы инфекционного процесса, системы реабилитационных мероприятий; отработки принципов активной диспансеризации реконвалесцентов в условиях реформирования здравоохранения РФ; унифицированных подходов к профилактике инфекционной патологии; применения методов математического моделирования для прогнозирования течения и исходов нейроинфекционного процесса.

Н.В.Скрипченко - автор более 470 опубликованных научных работ, под ее руководством подготовлено и успешно защищено 4 докторских и 8 кандидатских диссертаций, посвященных актуальным проблемам нейроинфекций у детей. 5 диссертаций, в том числе 3 докторские, готовятся к защите.

Профессор Н.В.Скрипченко возглавляет современную научную школу детских инфекционистов и неврологов. Ее ученики успешно развивают разработанные ею научные направления, возглавляют научные подразделения и учреждения.

На основании исследований научной школы сформировалась целостная система оказания медицинской помощи детям с нейроинфекционной патологией, отработаны механизмы взаимодействия



участковых педиатров, инфекционистов, неврологов, реаниматологов и эпидемиологов в подходах к ведению пациентов с нейроинфекциями. Это позволило существенно снизить летальность, сократить экономические затраты на диагностику и лечение. Созданные методологические подходы к прогнозированию характера течения нейроинфекционного процесса, унифицированные принципы реабилитации и активной диспансеризации реконвалесцентов позволяют на современном уровне эффективно предотвращать хронизацию и улучшать исходы заболевания.

Профессор Н.В.Скрипченко активно участвовала в разработке руководящих документов Минздравсоцразвития России по оказанию медицинской помощи детям с инфекционной патологией, регламентирующих деятельность участковой и госпитальной служб. Она возглавляла научную группу по разработке системы оказания неотложной медицинской помощи детям с менингококковой инфекцией и бактериальными гнойными менингитами (1995-2000), по организации центра диагностики острых вялых параличей у детей (1997-1999), по мониторингу инвазивных и энтеровирусных инфекций в субъекте РФ в Санкт-Петербурге, по выполнению Государственного контракта на выполнение работ в рамках федеральной целевой программы «Дети России» на 2007-2010 годы «Внедрение новых технологий по иммунопрофилактике ослабленных детей». Участвовала в составе рабочей группы по разработке унифицированной программы последипломного образования врачей «Инфекционные болезни у детей и подростков» (2000-2001). Более 10 лет является заместителем директора по научной работе головного учреждения России по детской инфекционной патологии ФГУ «НИИ детских инфекций», в котором под ее руководством планируются новые научные направления с учетом эпидемиологической ситуации в стране по инфекционным болезням и актуальные профильные научно-исследовательские работы.

Ею лично разработаны предложения по профилактике серозных менингитов энтеровирусной этиологии, по проведению эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами, их диагностике и профилактики в субъектах РФ, дополнительным мероприятиям по профилактике полиомиелита и острых вялых параличей, по расследованию поствакцинальных осложнений, предложения для оптимизации унифицированной программы последипломного образования врачей по инфекционным болезням детей и подростков. Эти и ряд других нормативных документов, разработанных под научным руководством профессора Н.В.Скрипченко, явились базовым комплектом документов, существенно укрепившим правовые основы оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией в ходе реформирования отечественного здравоохранения.

В течение последних пяти лет в учреждении под ее руководством выполнено более 50 комплексных научно-исследовательских работ с высоким уровнем задания. Под ее руководством организовано и проведено 22 Всероссийских, в том числе и с международным участием, научно-практических конфе-

ренций и конгрессов, 56 профильных семинаров для врачей в 25 регионах РФ. Ею лично сделано более 200 докладов на различных конференциях, форумах, семинарах, научных обществах.

Приоритеты в тематике научных исследований отдаются работам, имеющим высокую практическую значимость и доступность к внедрению в рутинную работу лечебно-профилактических учреждений, разрабатываются технологии повышения этиологической верификации инфекционных заболеваний, ранней субклинической диагностики органических нарушений, математического моделирования прогнозирования течения и исходов нейроинфекционного процесса, научно-обоснованных подходов к лечению, принципов организации реабилитации и диспансеризации реконвалесцентов, профилактики инфекционных заболеваний у детей и подростков. Ею лично разработаны новые подходы к терапии нейроинфекций путем применения лейкоцитарной взвеси и корректоров эндотелиальной дисфункции при бактериальных менингитах и менингококковой инфекции, внутривенных иммуноглобулинов и плазмафереза при диссеминированных энцефаломиелитах, новые технологии применения медикаментозных средств и экстракорпоральных методов детоксикации при инфекционных полинейропатиях. Отработаны прогностические критерии формирования неблагоприятного течения иксодового клещевого боррелиоза, клещевого энцефалита, острых вялых параличей, система дифференциального диагноза синдрома острого вялого паралича, методологические аспекты клинико-электрографической диагностики инфекционных заболеваний периферической нервной системы и спинного мозга у детей. Профессор Н.В.Скрипченко является автором 20 рационализаторских предложений и заявок на изобретения, апробация и внедрение которых в практическое здравоохранение существенным образом улучшили раннюю диагностику и исходы инфекционных заболеваний у детей в лечебно-профилактических учреждениях городов Череповца, Вологды, Волгограда, Липецка, Тюмени, Воронежа, Белгорода, Владивостока, Пскова, Сыктывкара, Петрозаводска и др.

В течение 20-летней научно-педагогической деятельности ею лично и в соавторстве подготовлено 20 монографий, руководств, книг и учебников, 43 методических рекомендаций и указаний, учебных пособий, пособий для врачей по различным аспектам медицинской помощи детям с инфекционной патологией. Подготовлено и опубликовано 119 статей в научных журналах, около 354 статей в сборниках научных трудов и материалах научных конференций.

Широкому кругу практических врачей разных специальностей адресованы и пользуются заслуженной популярностью книги Н.В.Скрипченко «Бактериальные гнойные менингиты у детей» (совместно с Сорокиной М.Н., Ивановой В.В.), «Вирусные энцефалиты и менингиты у детей» (совместно с Сорокиной М.Н.), «Инфекционные поражения периферической нервной системы у детей» (совместно с Команцевым В.Н.), «Клещевые инфекции у детей» (совместно с Ивановой Г.П.), «Неврология. Национальное руководство» (соавторы Скоромец

А.А., Скоромец А.П.), «Рациональная фармакотерапия в педиатрии» под ред. академика А.А. Баранова (в соавторстве с Ивановой В.В., Ивановой Г.П.) и др.

Профессор Н.В.Скрипченко имеет большой опыт экспертизы диссертационных работ, будучи членом диссертационного Совета Д 208.089.05 в Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования (с 2001 г.) по присвоению ученых степеней по специальностям 14.00.13. - Нервные болезни, 14.00.09 – Педиатрия, 14.00.51. – Восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная медицина, курортология и физиотерапия и диссертационного Совета Д 208.087.03 при Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии (с 2002 г.) по присвоению ученых степеней по специальностям 14.00.10. - Инфекционные болезни, 14.00.13. - Нервные болезни и 14.00.09 – Педиатрия, является заместителем председателя Ученого Совета ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России».

Профессор Н.В.Скрипченко является членом редакционной коллегии журналов «Инфекционные болезни», «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Детские инфекции», «Нейроиммунология» (заместитель главного редактора), «Нейрохирургия и детская неврология», «Инфектология», «Педиатрическая фармакология», «Вопросы практической педиатрии», членом Национального комитета по сертификации Российской Федерации, свободной от полиомиелита (с 2000 г.), председателем городской и областной комиссии по окончательной верификации острых вялых параличей у детей (с 1998 г.), председателем локального этического комитета по проведению клинических испытаний, членом президиума Санкт-Петербургской ассоциации неврологов (с 2000 г.), заместителем председателя детской секции Ассоциации неврологов СПб (с 2001 г.).

Талантливый организатор и руководитель Н.В.Скрипченко воспитала дружный, работоспособный коллектив научных работников и преподавателей. Научный потенциал кафедры имеет в своем составе 1 член-корр. РАМН, 5 докторов наук, в том числе 3 профессора, 2 доцента, 7 кандидатов наук. Значим вклад профессора Н.В.Скрипченко в совершенствование преподавания актуальных вопросов инфекционной патологии у детей с курсом вакцинопрофилактики как врачей, так и медицинских сестер. Под ее руководством созданы новые учебные курсы для последиplomной профессиональной подготовки среднего медицинского персонала по основам оказания медицинской помощи детям при инфекционных заболеваниях и по основам вакцинопрофилактики. Используя современные методики обучения, с высоким профессиональным мастерством читает логичные и ясные по форме изложения лекции и проводит все виды занятий со слушателями профессорско-преподавательского состава, послевузовского и дополнительного образова-

ния. При ее непосредственном участии за последние 5 лет подготовлено около 60 врачей – организаторов, около 500 врачей–специалистов, около 100 средних медицинских работников для лечебных учреждений Минздравсоцразвития России, оказывается научно-методическая помощь врачам и среднему медицинскому персоналу по профильным проблемам. Четкая организация учебной работы кафедры является отличительными чертами ее педагогической деятельности.

Благодаря ее высоким организаторским способностям, жизненной энергии и ответственности к порученному делу, в течение 12-летнего руководства научной работой учреждения созданы новые штатные функциональные подразделения, компьютерный класс, в которых установлено новейшее оборудование, соответствующее современным мировым стандартам. В результате проделанной работы Головной Научно-исследовательский институт ФМБА России и кафедра обрели новый облик и стали методическим и научным центром по оказанию медицинской помощи детям с инфекционной патологией и последиplomной подготовки Минздравсоцразвития России, по разработке научно-обоснованных подходов к диагностике, терапии, реабилитации, диспансеризации и профилактике инфекционной патологии детей.

Высокий профессионализм, добросовестное отношение к своим обязанностям, строгий научный подход к решаемым вопросам, любовь к научной и педагогической деятельности и своей профессии, доброжелательность и интеллигентность снискали ей заслуженный авторитет и глубокое уважение со стороны руководства Минздравсоцразвития России и института, профессорско-преподавательского состава кафедры. Она хорошо известна медицинской обществу РФ и стран СНГ как ученый и педагог, опытный врач-организатор, внесший существенный вклад в развитие теории и практики оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией.

Отличительными чертами характера Н.В.Скрипченко служат инициативность, исключительное трудолюбие, принципиальность и настойчивость в сочетании с коммуникабельностью и корректностью. Ей присущи добросовестность, ответственность и высокая человеческая порядочность. Обладает способностью воодушевить руководимый ею коллектив на целеустремленное решение поставленных перед ним задач.

Специалист высшей квалификационной категории по специальностям «инфекционные болезни» (с 1994 г) и «неврология» (с 1999 г).

Награждена знаком «Отличник здравоохранения» (1998), наградным знаком Всемирной Организации Здравоохранения за личный вклад в сертификацию Европейского региона, как свободного от полиомиелита (2002), медалью «В память 300-летия Санкт-Петербурга» (2003), медалью ордена «За заслуги перед Отечеством II степени» (2003 год).

Редакционная коллегия журнала «Нейроиммунология» поздравляет Наталью Викторовну с юбилеем и желает здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов!

## **ПСИХОНЕЙРОИММУНОМОДУЛЯЦИЯ: ПОВЕДЕНИЕ И ИММУНИТЕТ. РОЛЬ «НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ УСТАНОВКИ МОЗГА»**

**Л.В. Девоино, Г.В. Идова, Е.Л. Альперина**

Новосибирск: «Наука», 2009. – 168 с.

## **PSYCHONEUROIMMUNOMODULATION: BEHAVIOR AND IMMUNITY. A ROLE FOR THE “NEUROMEDIATOR PATTERN OF THE BRAIN”**

**L.V. Devoino, G.V. Idova, E.L. Alperina**

Novosibirsk: “Nauka”, 2009. – 168 p.

Монография посвящена важной проблеме экспериментальной биологии и медицины – психо-нейроиммунологии, изучающей взаимоотношение психических процессов, поведения и иммунологической функции организма. Одной из ключевых проблем указанного взаимодействия является выяснение вопроса о центральных нейрорхимических механизмах, лежащих в основе изменения иммунологических параметров при различных типах поведения и эмоциональных состояний. Это проблема является чрезвычайно актуальной, в связи с тем, что отклонение иммунологической функции в этих условиях может существенно повлиять на резистентность организма к целому ряду инфекций, повысить риск возникновения аутоиммунных, аллергических и онкологических заболеваний. Кроме того, углубление знаний о центральных механизмах психо-нейроиммуномодуляции открывает перспективы для изыскания новых и эффективных способов иммунокоррекции.

Основываясь на обширном собственном материале, а также данных литературы, авторы представляют факты, убедительно свидетельствующие о сопряженности поведенческих реакций при различных психоэмоциональных состояниях, активности нейромедиаторных систем в определенных подкорковых структурах мозга и развитии иммунного ответа. Формирующийся в результате взаимодействия медиаторных систем нейромедиаторный паттерн мозга определяет направление иммунной реакции – ее снижение при доминировании серотонинергической системы или повышение – при преобладании дофаминергической, т.е. является важным механизмом нейроиммуномодуляции. Характер иммунного ответа (иммуностимуляция или иммуносупрессия) у животных с различными типами поведения – агрессия, субмиссия и депрессивноподобное (что можно рассматривать как психоэмоциональное напряжение)

обусловлен соответствующими особенностями распределения медиаторов – серотонина, дофамина и их метаболитов в различных подкорковых структурах мозга.

Каждая часть и глава книги приводят веские доказательства того, что нейрорхимическая картина мозга, обусловленная активностью нейромедиаторных систем (их взаимодействием и доминированием одной из них), которую авторы определяют как «нейрорхимическую установку», в каждом конкретном случае отражается на иммунном статусе организма. В конечном итоге, это определяет реагирование иммунной системы на различные внутренние и внешние сигналы и, прежде всего, стрессы, в частности, социальный и иммобилизационный, которым в монографии уделяется наибольшее внимание как наиболее сильным эмоциональным воздействиям.

В монографии рассматриваются серотонинергическая и дофаминергическая системы, что не случайно, т.к. именно они играют важную роль в развитии психоэмоционального напряжения, а также различных психических расстройств и наряду с этим участвуют в контроле иммунной функции. Причем следует отметить, что в доказательстве иммуномодулирующего влияния данных систем особая заслуга принадлежит авторам и их коллективу (лаборатория механизмов нейрорхимической модуляции ГУ НИИ физиологии СО РАМН), которые впервые установили не только сам феномен, но и выявили структуры мозга и рецепторные медиаторные механизмы, вовлеченные в этот процесс.

Монография содержит 3 части, 9 глав. В 1-й части рассматривается важная роль нейромедиаторных систем в патофизиологических механизмах различных форм психопатологий и психоэмоциональных состояний, которые практически все связаны с изменением функциональной активности серотонин- и до-

фаминергической систем. При этом рассматриваются такие широко распространенные заболевания, как шизофрения, болезнь Паркинсона, депрессии, а также стресс-реакции и психоэмоциональные состояния с проявлением агрессивного, доминантного, субмиссивного и подчиненного поведения. В этой же части (глава 2) проводятся параллели между изменением в этих условиях иммунологической реактивности с изменениями содержания медиаторов в определенных серотониновых и дофаминовых структурах мозга, принимающих участие в иммуномодуляции.

Чрезвычайно важный раздел монографии представлен во 2-й части, в которой подробно рассматривается вопрос об особенностях иммунного реагирования у животных с различным типом поведения при различной длительности психоэмоционального напряжения и анализируется в этих условиях «нейромедиаторная установка мозга», которая и определяет эти особенности. При экспериментальном моделировании состояний, сопровождающихся субмиссивным, агрессивным и депрессивно-подобным поведением, на мышцах различных линий показано, что характер иммунного ответа - иммуностимуляция при агрессии и иммуносупрессия при подчиненном или депрессивно-подчиненном поведении, стрессе - обусловлен соответствующими особенностями распределения в различных подкорковых структурах мозга медиаторов - серотонина, дофамина и их метаболитов. Так, увеличение иммунного ответа происходит на фоне повышения активности дофаминергической системы, а ее снижение - при доминировании серотонинергической. Особую ценность представляют данные глав 5-7, которые демонстрируют, что смена у животных нейрохимической картины мозга (серотонинергической на дофаминергическую и наоборот) фармакологическим путем или инверсией поведения позволяет менять и характер иммунного ответа.

Детально рассматривается в книге роль в нейроиммуномодуляции рецепторных медиаторных механизмов при формировании различных психоэмоциональных состояний. В угнетение иммунного ответа у мышей с субмиссивным и депрессивно-подобным поведением включены постсинаптические серотониновые рецепторы 5-НТ1А- и 2А- типов. В связи с их вовлечением в формирование и закрепле-

ние субмиссивного поведения, фармакологические воздействия, направленные на стимуляцию 5-НТ1А- и 5-НТ2А- рецепторов (введение соответствующих агонистов) у мышей с подчиненным типом поведения не эффективны, хотя у контрольных (без опыта побед и поражений) и агрессивных животных они вызывают подавление иммунной реакции.

По-видимому, 5-НТ1А рецепторы включены и в стресс-индуцированное угнетение иммунной реакции, которое обнаруживается только у контрольных и агрессивных мышей после предъявления им иммобилизационного воздействия. Любопытные данные представлены в главе 8, посвященной влиянию иммобилизационного стресса на иммунный ответ у животных с различными типами поведения. У стрессированных субмиссивных мышей линий СВА и С57BL/6J стресс не только не снизил иммунный ответ, как у контрольных и агрессивных животных, но у стрессированных мышей линии С57BL/6J даже вызвал иммуностимуляцию, которая отменялась блокадой дофаминовых D2-рецепторов, т.е. являлась дофаминзависимой.

Важными являются представленные данные о том, что активация дофаминовых D1- и D2-рецепторов у животных с разным типом поведения также имеет свои особенности. У субмиссивных мышей линии СВА активация обоих типов рецепторов приводила к иммуностимуляции, у агрессивных же мышей этой линии активация D2-рецепторов в меньшей степени повышала величину иммунного ответа, чем активация D1-рецепторов. В то же время, у агрессивных мышей линии С57BL/6J, наоборот, активация D1-рецепторов вызывала меньшее нарастание иммунной реакции, чем стимуляция D2-рецепторов, что говорит о различном вкладе D1- и D2-рецепторов в формирование агрессивного поведения в зависимости от генетических особенностей мышей.

Благодаря представленному в книге материалу собственных результатов авторов, современных данных мировой литературы, отражающих наиболее актуальные направления психонейроиммунологии, монография представляет интерес для широкого круга клиницистов и исследователей в области психо- и нейрофизиологии, иммунологии, фармакологии, психиатрии и психосоматической медицины.

*Проф. И.Д. Столяров*

Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, И.Д. Столяров

**Рассеянный склероз. Справочник.** – М.: Реал Тайм, 2009.- 296 с. (+ DVD)

Анализ опыта научных исследований и практической работы, современной литературы по вопросам этиологии, патогенеза, клиники и лечения рассеянного склероза позволил предложить данный справочник, который включает более 450 терминов и определений, наиболее часто используемых в литературе по РС. Их знание, правильная трактовка определенных устоявшихся терминов, в том числе и по именам авторов, необходимы для понимания специфической литературы по вопросам этого заболевания. В монографию включены неврологические симптомы, часто встречающиеся при этом заболевании, иммунологические термины, обозначения изменений на МРТ. В последние годы появилось много новых препаратов как патогенетического, так и симптоматического лечения РС, по некоторым из которых также представлен справочный материал. Сделана попытка максимально объективизировать имеющиеся объяснения тех или иных терминов и обозначений, используя наиболее распространенные определения. В заключение в приложениях приводятся наиболее распространенные диагностические шкалы, методы оценки неврологического и нейропсихологического статуса при РС.

Справочник предназначен для практических неврологов, аспирантов, ординаторов и студентов, интересующихся данной темой, а также для рентгенологов и специалистов по функциональной диагностике, иммунологов, урологов, психологов и психиатров, генетиков и физиологов, специалистов по восстановительной медицине и реабилитологии.

---

**Соматоневрология. Руководство для врачей.** Под редакцией А.А. Скоромца.  
(Серия «Руководство для врачей» под общей редакцией С.И. Рябова)  
Санкт-Петербург: СпецЛит, 2009. – 655 с.

Руководство посвящено вопросам поражения нервной системы при заболеваниях внутренних органов и опорно-двигательной системы. Кратко изложены анатомо-физиологические данные о нервной системе. Более подробно представлены вегетативная нервная система, обеспечивающая координацию функций всех органов и систем организма. Приведены дополнительные методики исследования нервной системы.

Отдельные главы книги посвящены поражениям нервной системы при заболеваниях сердца и сосудов, кроветворной системы, легких, печени, почек, желудочно-кишечного тракта, нейроэндокринной системы, при травмах черепа и позвоночника, опухолевых процессах, отравлениях и интоксикациях. Особое внимание уделяется современному состоянию мануальной терапии, а также нарушениям функций нервной системы у детей раннего возраста.

Руководство предназначено для врачей общей практики.

---

А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец

**Неврологический статус и его интерпретация: учебное руководство для врачей (+ DVD)** (под редакцией проф. М.М. Дьяконова)

Москва: «МЕДпресс-информ», 2009. – 240 с.

В руководстве изложена врачебная методика исследования нервной системы, основанная на анатомо-физиологическом принципе. В клинической практике целесообразно всегда проводить детальное исследование функции мозга независимо от наличия или отсутствия жалоб (симптомов), так как признаки нарушения функций тех или иных структур нервной системы нередко удается констатировать без соответствующих жалоб пациента.

В руководстве приведены схемы нейронных систем, без знания которых невозможно осознанно исследовать функции специализированных структур мозга взрослых и детей раннего возраста. Кратко изложена трактовка патологических изменений неврологического статуса.

Руководство предназначено для врачей-неврологов, нейрохирургов, неонатологов, педиатров, врачей общей практики (участковых терапевтов, семейных врачей), оно будет полезным и для студентов медицинских вузов.

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ « НЕЙРОИММУНОЛОГИЯ » ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала «Нейроиммунология» предъявляет к авторам требования, соответствующие международным правилам построения публикаций:

1. Журнал «Нейроиммунология» публикует материалы по всем разделам нейроиммунологии и смежных областей, отражающие их фундаментальные основы и прикладные клинические аспекты. Публикации могут быть представлены в форме научно-методологических статей, обзоров литературы, оригинальных исследований, дискуссионных статей, кратких сообщений, рецензий, кратких отчетов о конгрессах, конференциях, съездах и симпозиумах. **Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются.** Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

2. Статья должна сопровождаться **официальным направлением** от учреждения, в котором выполнена работа, и иметь визу руководителя на первом экземпляре рукописи.

3. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, не принимаются. В исключительных случаях воспроизведение опубликованных материалов возможно только с разрешения соответствующего издания.

4. Направляемый для публикации материал должен быть напечатан на лазерном или струйном принтере персонального компьютера (с разрешением не менее 300 dpi) на белой бумаге формата А4 (плотностью не менее 80 г/см<sup>3</sup>) на одной стороне листа, ширина всех полей 3 см, через 2 интервала, число строк на листе не более 30, нумерация страниц обязательна (в правом нижнем углу, за исключением титульной).

В редакцию направляются **2 экземпляра рукописи и электронный вариант** (на дискете 3,5»-1,4 Мб или по электронной почте в формате Word for Windows (1998 год и ниже, версии 6.0 – 8.0), шрифт Times New Roman, размер символов 12 pt).

**Не следует** использовать сложные способы форматирования текста и расставлять переносы слов вручную.

На дискете титульный лист, текст статьи, каждый из рисунков, каждая из таблиц, резюме на русском языке и резюме на английском языке, список литературы и т.д. должны быть расположены в отдельных файлах.

Материалы рекомендуем отправлять по электронной почте в виде вложенных файлов (attachments). **Посылка рукописи по электронной почте не исключает необходимости присылать текст статьи обычной почтой.**

Электронный и печатный варианты должны быть полностью идентичны как по содержанию, так и по оформлению.

Один из печатных экземпляров должен быть подписан всеми авторами работы.

**5. Титульная страница должна содержать:** название статьи; фамилии и инициалы авторов; название учреждения, в котором работают авторы, фамилию и инициалы руководителя (института, кафедры, клиники или лаборатории и т.п.); город; страну (для иностранных авторов); полный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты одного из авторов.

**Редакция осуществляет переписку с авторами по электронной почте.**

**6. Объем** (включая иллюстративный материал) оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц машинописного текста, обзорных статей и лекций – до 20 страниц, кратких сообщений – до 5 страниц, отчетов и рецензий – до 4 страниц.

**7. Изложение материала в статье строится в определенном порядке:** краткое введение, методика, результаты исследований и их обсуждение, выводы (или заключение), список литературы. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов. Необходима максимальная последовательность подачи материала с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации. Все **цитаты** визируются автором на полях статьи и должны иметь ссылку на первоисточник.

Для сложных терминов или названий, часто используемых в тексте и не имеющих общепринятых сокращений, допускается введение **сокращений** (не более 3-5). Полный термин, после которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте.

Общепринятые международные сокращения используются в соответствующей транскрипции (например, интерлейкин – IL, а не ИЛ; CD – а не СД и т.п.) **В статьях должна быть использована система единиц СИ.**

К статье необходимо приложить **резюме на русском и английском языках** (не более 0.5 машинописной страницы), содержащее название статьи, авторов, название учреждения, цель исследования, результаты и выводы, а также 3-5 ключевых слов. В резюме должны быть выделены новые и важные аспекты исследований или наблюдений.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

**8. Таблицы** (не более 3) должны иметь название, быть наглядными, легко читаемыми, заголовки граф - четко соответствовать их содержанию. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте. Для создания таблиц необходимо использовать стандартные средства Microsoft Word. Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице и пронумерована в порядке общей нумерации в соответствии с первым упоминанием ее в тексте. В тексте должно быть указано место таблицы и ее порядковый номер (арабскими цифрами). **Одновременное использование таблиц и графиков (или рисунков) для изложения одних и тех же результатов работы не допускается.**

**9. Иллюстрации** (не более 5, черно-белые) размещаются на отдельных страницах. Фотографии должны быть контрастными, а рисунки – четкими. Графики и рисунки предоставляются в электронном виде в графических форматах TIF, JPG, BMP, PSD (с разрешением не менее 300 dpi), CDR, AI, FH. Все буквы, цифры и символы должны быть четкими и иметь достаточные размеры. Микрофотографии и электрофизиологические кривые обязательно снабжаются метками внутреннего масштаба. На обороте каждой иллюстрации ставятся номер рисунка, фамилия автора и пометка «верх» и «низ». В тексте на полях необходимо указать место рисунка и его порядковый номер в соответствии с первым упоминанием его в тексте.

**Подписи к иллюстрациям** даются на отдельном листе с указанием номера рисунка. В подписях приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. В подписях к микрофотографиям укажите степень увеличения и способ окраски.

**10. Список литературы** должен быть напечатан на отдельном листе через два интервала, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. В списке к оригинальным статьям не следует указывать более 15-20 источников литературы, в обзоре литературы – не более 50 (в основном за последние 5-7 лет). В списке **в алфавитном порядке** (сначала

работы на русском языке) перечисляются все авторы, ссылки на труды которых приводятся в тексте. Библиографические ссылки **в тексте** статьи даются в квадратных скобках номерами (арабскими цифрами) **в соответствии со списком литературы.**

**Для журнальных статей** указываются фамилии и инициалы авторов (если их несколько, то указываются 3 фамилии, а далее *и соавт.* (в иностранной литературе – *et al.*), название статьи, журнала (или сборника), год, том, выпуск, номер, страницы.

**Для монографий и сборников** указываются фамилии и инициалы авторов, название книги, место и год издания, страницы.

Упомянутые в статьях фамилии иностранных авторов должны быть приведены в оригинальной транскрипции с инициалами.

Примеры:

1. Кулаков В.В., Демина Т.Л., Бойко А.Н. с соавт. Изучение функциональной активности хелперных клеток при рассеянном склерозе. Иммунология 1993; 3: 41-44.

2. Адо А.Д. Общая аллергология. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1978. – 464 с.

3. Sipe JC, Romine JS, Koziol JA et al. Cladribine in the treatment of the chronic progressive multiple sclerosis. Lancet 1994; 344: 9-13.

**За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы.**

**10.** В случае возвращения статьи авторам для переработки и исправления согласно отзыву рецензента статья должна быть возвращена в течение 15 дней по электронной почте и в течение 1 месяца в виде перепечатанного в 2-х экземплярах (с приложением первоначального) и электронного доработанного варианта и ответа авторов. **Статьи, поступившие с доработки позднее указанных сроков, рассматриваются как вновь поступившие.**

**11.** Публикация статей в журнале «Нейроиммунология» является **бесплатной** для авторов и учреждений, где они работают.

Редакция журнала по запросу авторского коллектива бесплатно предоставляет статью только в формате PDF по электронной почте.

**12. Материалы следует направлять по адресу:** Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 9; редакция журнала «Нейроиммунология».

**Телефоны редакции:** (812) 234-68-30.

**Факс** (812) 234-32-47, 234-95-18.

**E-mail:** journal@ihb.spb.ru



**ИНСТИТУТ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ИМЕНИ Н.П.БЕХТЕРЕВОЙ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

Директор Института -  
член-корреспондент РАН  
**Святослав Всеволодович Медведев**

**В Институте работают лауреаты Государственных премий,  
профессора, доктора и кандидаты наук**

Клиника неврологического и нейрохирургического профиля  
Консультации и лечение жителей Петербурга, России, СНГ и зарубежных государств  
Институт мозга человека им.Н.П.Бехтеревой РАН  
является центром по диагностике и лечению рассеянного склероза

- 
- алкоголизм
  - астения
  - атрофии зрительного нерва
  - вторичные иммунодефициты
  - головные боли
  - дезадаптация школьная
  - наркомания
  - нейросенсорная тугоухость
  - опухоли головного и спинного мозга
  - паркинсонизм
  - последствия воспалительных заболеваний мозга и его оболочек
  - различные проявления дисциркуляторной энцефалопатии
  - радикулопатии
  - рассеянный склероз и другие нейроиммунологические и нейродегенеративные заболевания
  - синдром дефицита внимания с гиперактивностью
  - синдром хронической усталости
  - стресс острый и хронический
  - сосудистые заболевания ЦНС, в т.ч. последствия церебральных и спинальных инсультов
  - травмы черепа, головного и спинного мозга и их последствия
  - шизофрения
  - эпилепсия и эпилептические синдромы

**Позитронно-эмиссионная томография  
Электроэнцефалография, омегаметрия, вызванные потенциалы,  
миография, рентгенодиагностика.  
Диагностика и коррекция состояния иммунной системы**

---

**Институт мозга человека им.Н.П.Бехтеревой РАН  
Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. академика Павлова, 9 и 12а**

**Справки по телефонам:**

(812) 234 1390 дирекция

(812) 234 6673 приемный покой, медрегиистратор

(812) 234 9242 лаборатория нейроиммунологии

Факс: (812) 234 3247

E-mail: [office@ihb.spb.ru](mailto:office@ihb.spb.ru)

Сайт в Интернете: [www.ihb.spb.ru](http://www.ihb.spb.ru)