

шечное расслабление и психологическую релаксацию, уменьшающие ощущение боли [17].

Заключение. Результаты исследования подчеркивают необходимость внимания к тревожности как одному из психологических факторов, связанных с острой неспецифической болью в шее и нижней части спины. Представляется целесообразным использование неинвазивного нейромодулирующего метода БОС, в частности методики нейрофидбэк, с целью снижения уровня тревоги и коррекции острой умеренно выраженной вертеброгенной боли.

Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

- Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2197–223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4).
- Kurenkov E L, Makarova VV. Some aspects of pathogenesis of human intervertebral disc degenerative changes (review of literature). *Vyatskiy meditsinskiy vestnik* 2018; 58 (2): 52–7. Russian (Куренков Е.Л., Макарова В.В. Некоторые аспекты патогенеза дегенеративных изменений межпозвоночного диска у человека (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник* 2018; 58 (2): 52–7).
- Ramond A, Bouton C, Richard I, et al. Psychosocial risk factors for chronic low back pain in primary care: a systematic review. *Fam Pract* 2011; 28 (1): 12–21. <http://doi.org/10.1093/fampra/cm072>.
- Hallegraef JM, Kan R, van Trijffel E, Reneman MF. State anxiety improves prediction of pain and pain-related disability after 12 weeks in patients with acute low back pain: a cohort study. *J Physiother* 2020; 66 (1): 39–44. <http://doi.org/10.1016/j.jphys.2019.11.011>.
- Esteve R, Ramírez-Maestre C, López-Martínez AE. Experiential avoidance and anxiety sensitivity as dispositional variables and their relationship to the adjustment to chronic pain. *Eur J Pain* 2011; 16 (5): 718–26. <http://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2011.00035.x>.
- Polo-Kantola P, Aukia L, Karlsson H, et al. Sleep quality during pregnancy: associations with depressive and anxiety symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96 (2): 198–206. <http://doi.org/10.1111/aogs.13056>.
- Kessler RC. The epidemiology of pure and comorbid generalized anxiety disorder: a review and evaluation of recent research. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 102: 7–13. <http://doi.org/10.1111/j.0065-1591.2000.acp29-02.x>.
- Bean DJ, Johnson MH, Kydd RR. Relationships between Psychological Factors, Pain, and Disability in Complex Regional Pain Syndrome and Low Back Pain. *Clin J Pain* 2014; 30 (8): 647–53. <http://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000007>.
- Marzbani H, Marateb HR, Mansourian M. Neurofeedback: a comprehensive review on system design, methodology and clinical applications. *Basic Clin Neurosci* 2016; 7 (2): 143–58. <http://doi.org/10.15412/J.BCN.03070208>.
- Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: An outpatient psychiatric rating scale: Preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1973; 9: 13–28.
- Sereda Y, Dembitskiy S. Validity assessment of the symptom checklist SCL-90-R and shortened versions for the general population in Ukraine. *BMC Psychiatry* 2016; 16 (1): 300. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1014-3>.
- Jensen MP, Hakimian S, Sherlin LH, Fregni F. New insights into neuromodulatory approaches for the treatment of pain. *J Pain* 2008; 9: 193–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.11.003>.
- Ecsy K, Jones AK, Brown CA. Alpha-range visual and auditory stimulation reduces the perception of pain. *Eur J Pain* 2017; 21 (3): 562–72. <https://doi.org/10.1002/ejp.960>.
- Nickel MM, May ES, Tiemann L, et al. Brain oscillations differentially encode noxious stimulus intensity and pain intensity. *Neuroimage* 2017; 148: 141–7. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.011>.
- Schulman JJ, Ramirez RR, Zonenshayn M, et al. Thalamic dysrhythmia syndrome: MEG imaging of neuropathic pain. *Thal Rel Syst* 2005; 3 (01): 33–9. <https://doi.org/10.1017/s1472928805000063>.
- Camfferman D, Moseley GL, Gertz K, et al. Waking EEG cortical markers of chronic pain and sleepiness. *Pain Med* 2017; 18 (10): 1921–31. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw294>.
- Vernon DJ. Can Neurofeedback Training Enhance Performance? An Evaluation of the Evidence with Implications for Future Research. *Applied Psychophysiol Biofeedback* 2005; 30 (4): 347–64. <http://dx.doi.org/10.1007/s10484-005-8421-4>.

УДК 616.858

Оригинальная статья

ВОЗМОЖНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

З.А. Гончарова — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, доцент, доктор медицинских наук; **Т.С. Колмакова** — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой медицинской биологии и генетики, доцент, доктор биологических наук; **О.С. Оксенюк** — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, руководитель Центральной научно-исследовательской лаборатории, кандидат медицинских наук; **Е.В. Моргуль** — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры медицинской биологии и генетики, кандидат биологических наук; **М.А. Гельпей** — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии; **Н.Д. Власова** — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории; **О.Б. Смирнова** — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, кандидат биологических наук; **Х.М. Муталиева** — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии.

POSSIBLE LABORATORY AND INSTRUMENTAL MARKERS OF PARKINSON'S DISEASE

Z.A. Goncharova — Rostov State Medical University, Professor of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Associate Professor, DSc; **T.S. Kolmakova** — Rostov State Medical University, Head of Department of Medical Biology and Genetics, Associate Professor, DSc; **O.S. Oksenyuk** — Rostov State Medical University, Head of Central Research Laboratory, PhD; **E.V. Morgul** — Rostov State Medical University, Associate Professor of Department of Medical Biology and Genetics, PhD; **M.A. Gelpey** — Rostov State Medical University, Post-graduate of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery; **N.D. Vlasova** — Rostov State Medical University, Junior Researcher of Central Research Laboratory; **O.B. Smirnova** — Rostov State Medical University, Senior Researcher of Central Research Laboratory; **Kh.M. Mutaliev** — Rostov State Medical University, Resident of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery.

Дата поступления — 05.02.2020 г.

Дата принятия в печать — 05.03.2020 г.

Гончарова З. А., Колмакова Т. С., Оксенюк О. С., Моргуль Е. В., Гельпей М. А., Власова Н. Д., Смирнова О. Б., Муталиева Х. М. Возможные лабораторные и инструментальные маркеры болезни Паркинсона. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (1): 336–341.

Цель: оценить роль комплекса маркеров воспалительных процессов и свободнорадикального окисления, профиля иммунореактивности, стабиллографических показателей в патогенезе болезни Паркинсона (БП) для возможного использования в качестве клинически значимых маркеров ранней диагностики заболевания. **Материал и методы.** Обследовано 139 пациентов с диагнозом «болезнь Паркинсона»; 31 пациент в группе контроля; 11 пациентов из группы сравнения с синдромом паркинсонизма. В сыворотке крови оценивались следующие показатели: антитела к NF-200, GFAP, S100, ОБМ, вольтажзависимому Ca²⁺-каналу, Н-холинорецепторам, глутаматным, дофаминовым, серотониновым, опиатным, ГАМК-рецепторам, бета-эндорфину; общая антиокислительная активность; уровень накопления малонового диальдегида; определение малых, средних, больших и гигантских циркулирующих иммунных комплексов и молекул средней массы. Постуральные функции оценивались с помощью компьютерного стабиллоанализатора с биологической обратной связью. **Результаты.** Выявлены статистически значимые отличия профилей иммунореактивности, нейровоспаления и эндогенной интоксикации у пациентов и у лиц контрольной группы. Стабиллометрический показатель качества функции равновесия значимо изменялся в зависимости от стадии БП. антитела к Н-холинорецепторам, глутаматным, дофаминовым, серотониновым, опиатным, ГАМК-рецепторам, **Заключение.** Полученные результаты указывают на возможную роль активизации иммунной системы и нейровоспаления в процессе нейродегенерации при БП. Аутоиммунный ответ носит специфический характер, прогрессивно изменяющийся в зависимости от стадии заболевания.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, аутоиммунные нарушения, ранняя диагностика, стабиллометрия.

Goncharova ZA, Kolmakova TS, Oksenyuk OS, Morgul EV, Gelpey MA, Vlasova ND, Smirnova OB, Mutaliev KhM. Possible laboratory and instrumental markers of Parkinson's disease. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (1): 336–341.

Objective: to evaluate the role of a complex of markers of inflammatory processes and free radical oxidation, an immunoreactivity profile, stabilographic indicators in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD) for possible use as clinically significant markers of early diagnosis of the disease. **Material and Methods.** 139 patients with PD, 31 patients as the control, and 11 patients as the comparison with Parkinson's syndrome were examined. The following parameters were evaluated in blood serum: antibodies to NF-200, GFAP, S100, MBP, voltage-dependent-Ca-channel, Na-Choline, glutamate, dopamine, serotonin, Mu-Opiate, GABA receptors, β -Endorphin; total antioxidant activity; malondialdehyde's accumulation; determination of small, medium, large and giant circulating immune complexes and medium-weight molecules. Postural functions were evaluated using a biofeedback computer stabilizer. **Results.** Significant differences in the profiles of immunoreactivity, neuroinflammation and endogenous intoxication in patients and in the control group were revealed. The stabilometric indicator of the quality of the equilibrium function significantly varied depending on the stage of PD. **Conclusion.** The results indicate a possible role of activation of the immune system and neuroinflammation in the process of neurodegeneration in PD. The autoimmune response is specific in nature, progressively changing depending on the stage of the disease.

Key words: Parkinson's disease, autoimmune disorders, early diagnosis, stabilometry.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием, поражающим более 10 млн человек во всем мире [1]. Классические клинические проявления включают моторные и немоторные симптомы (НМС) [2].

Общепринято, что патогенез БП характеризуется прогрессирующей дегенерацией дофаминергических нейронов в черной субстанции (ЧС) головного мозга и патологическим накоплением телец Леви, которое не ограничено только центральной нервной системой (ЦНС), но присутствует и в периферической нервной системе (ПНС) [2].

Роль воспалительных процессов в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, в том числе БП, активно изучается и обсуждается в литературе [3]. Еще в 1988 г. исследовательская группа P.L. McGeer с соавт. предположила, что воспаление может быть основным патогенетическим механизмом БП [4]. Имеются данные, подтверждающие снижение риска развития БП при использовании нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), что можно рассматривать как доказательство воспалительной природы заболевания [5]. В ряде научных работ описывались также активация микроглии и выработка цитокинов и аутоантител (ауто-АТ) [6]. Их повышение указывает на то, что иммунная система реагирует на повреждение тканей и/или чужеродные молекулы. Уровни цитокинов и хемокинов коррелируют

с клинической стадией заболевания, подчеркивая роль периферического воспаления в прогрессировании БП [7].

Считается, что высокие уровни периферических цитокинов действуют на эндотелиальные клетки ЦНС, которые образуют гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), увеличивая проницаемость сосудов [8]. ЦНС ранее рассматривалась как иммунологически изолированный участок, главным образом из-за присутствия ГЭБ, который, однако, нарушается во время острого и хронического воспаления. При длительном хроническом воспалении узкие соединения между эндотелиальными клетками, которые предотвращают параклеточную диффузию, нарушаются, что допускает прохождение антител или иммунных клеток, которым в противном случае был бы ограничен доступ в головной мозг.

В современной литературе встречаются отдельные работы, посвященные нарушениям некоторых иммунобиохимических показателей у пациентов с БП [9]. Вместе с тем конкретная роль иммунных механизмов в этих процессах до конца не ясна. Некоторые авторы считают, что изменения в иммунной системе, выявляемые при БП, носят неспецифический характер и вторичны по отношению к дофаминовому истощению в мозге [10]. Однако имеется и другая точка зрения, согласно которой иммунные изменения при БП имеют первичный характер и являются пусковым фактором развития нейродегенеративных процессов [11].

Недавняя идентификация альфа-синуклеин-специфических Т-клеток у пациентов с БП служит

Ответственный автор — Гельпей Маргарита Александровна
Тел.: +7 (951) 5070907
E-mail: gelpey.margo@gmail.com

подтверждением гипотезы о том, что БП имеет признаки аутоиммунного заболевания [12].

В популяционном ретроспективном исследовании В.А. Racette с соавт. (2018) изучены данные пациентов с БП, которые получали иммуносупрессивную терапию по поводу сопутствующих заболеваний. В целом это исследование доказывает, что применение иммуносупрессантов (преимущественно кортикостероидов и ингибитора инозинмонофосфат-дегидрогеназы) снижает риск развития БП [12].

Понимание роли иммунного ответа в патогенезе БП открывает новые пути диагностики и лечения пациентов. В настоящее время на пациентах с БП тестируются новые методы лечения, нацеленные на иммунную систему. Дальнейшие клинические исследования позволят пролить свет на потенциал иммуномодулирующих препаратов для лечения БП.

На поздних стадиях постановка диагноза БП не вызывает трудностей, но по-прежнему проблемой остается ранняя диагностика заболевания, когда имеются минимально выраженные двигательные нарушения, а лечение наиболее эффективно. Так, по данным эпидемиологического исследования 2015 г., в Ростове-на-Дону на I стадии БП диагностировано 8,1% пациентов, тогда как на II стадии числится уже 41,6% пациентов, а на III стадии 40,4%. Такой низкий эпидемиологический показатель распространенности I стадии БП, по мнению авторов, может быть связан с недостаточной диагностикой данного заболевания на ранней стадии [13, 14]. В то же время нельзя исключить влияния на данный показатель скорости прогрессирования БП.

Нарушения ходьбы и постуральной устойчивости относятся к числу основных проявлений БП и развиваются на определенном этапе у всех пациентов. На ранних стадиях заболевания данные симптомы не вызывают серьезных проблем у пациентов. При прогрессировании БП к данным симптомам присоединяются застывания и падения, что в итоге приводит к снижению качества жизни и неизбежной инвалидизации больного.

Появление современных инструментальных методов исследования ходьбы и функции равновесия позволяет более детально изучить особенности нарушения ходьбы и постуральной устойчивости на разных стадиях БП. Одним из таких методов является стабิโลграфия, сочетающая такие преимущества, как неинвазивность, возможность автоматической обработки, возможность массового использования. Суть метода стабิโลграфических исследований сводится к оценке биомеханических показателей человека в процессе поддержания им вертикальной позы.

В связи с изложенным разработана диагностических скрининговых алгоритмов с использованием валидизированных лабораторных и инструментальных маркеров представляется одной из наиболее актуальных проблем изучения БП.

Цель: оценить роль комплекса маркеров воспалительных процессов и свободнорадикального окисления, профиля иммунореактивности, стабิโลграфических показателей в патогенезе БП для возможного использования в качестве клинически значимых маркеров ранней диагностики заболевания.

Материал и методы. Исследование проведено на базе неврологического центра клиники и ЦНИЛ ФГБОУ ВО РостГМУ в период с 2018 по 2020 г. При выполнении работы использовались данные анамнеза, медицинской документации, полного неврологического осмотра, инструментального обследо-

вания и оценки по специализированным шкалам 139 пациентов с диагнозом БП, установленному по критериям Международного общества по изучению расстройств движений (MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease, 2015); 31 пациента в качестве группы контроля; 11 пациентов из группы сравнения с синдромом паркинсонизма. Возраст больных варьировался от 45 до 80 лет (средний возраст $63,4 \pm 19,5$ года). Пациенты ознакомились и подписали согласие на участие. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол №17/17 от 2017 г.). Степень выраженности двигательных нарушений оценивалась по шкале Хён и Яра. Все больные с БП клинически оценивались также по шкале UPDRS (часть II, III).

Образцы крови, забранные в вакуумные пробирки с активатором свертывания, центрифугировали, полученную сыворотку аликвотировали и хранили при -70°C . После однократного размораживания в сыворотке крови проводились лабораторные исследования с определением следующих показателей.

Аутоантитела класса IgG к нейротропным антигенам NF-200, GFAP, S100, ОБМ, вольтажзависимому Ca^{2+} -каналу, Н-холинорецепторам, глутаматным, дофаминовым, серотониновым, опиатным, ГАМК-рецепторам, бета-эндорфину определяли методом ИФА коммерческим набором реагентов «ЭЛИ-П-Комплекс» («Иммункулус», Москва) с использованием анализатора Wallac 1420 Multilaber Counter (Victor-2) (PerkinElmer, Финляндия).

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли по методу В.В. Меньшикова в модификации Н.В. Горячева, основанному на селективной преципитации комплексов «антиген — антитело» раствором полиэтиленгликоля М-6000 определенной концентрации (гигантские иммунные комплексы 2,0%, большие иммунные комплексы 3,8%, средние иммунные комплексы 4,5% и малые иммунные комплексы 7,7%) с последующим фотометрическим определением плотности преципитата при длине волны 450 нм [15]. Результаты измерений представляли в условных единицах (усл. ед.), количественно равных показателем экстинкции, умноженном на 1000. Определение содержания молекул средней массы (МСМ) проводили по методу Н.И. Габриэлян, В.И. Липатовой (1984) при трех длинах волн: 280 нм (МСМ280 — пептидная ароматическая фракция), 260 нм (МСМ260 — фракция нуклеиновых кислот), 254 нм (МСМ254 — непептидная токсическая фракция) [16]. Результаты представляли в усл. ед. количественно равных показателям экстинкции. Малоновый диальдегид (МДА) определяли методом А.В. Арутюняна, основанном на регистрации интенсивности окраски, при длине волны 532 нм, в ходе реакции между МДА и ТБК при высокой температуре и кислотном значении рН [20]. Общая антиокислительная активность (ОАА) определялась методом А.В. Арутюняна по степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА и вычислялась в процентах по формуле: $\text{ОАА} (\%) = (\text{Ек} - \text{Ео}) / \text{Ек} \times 100$, где Ек и Ео — показатели экстинкции контрольной и опытной проб соответственно [17]. Показатели регистрировали на спектрофотометре Hitachi U-2900 (Япония).

Стабิโลграфическая часть работы производилась с помощью компьютерного стабילוанализатора с биологической обратной связью (БОС) «Стабилан-01», разработанного в ЗАО «ОКБ «РИТМ» (Таганрог). Постуральные функции оценивались

по методике «допускового контроля» [18] с учетом таких показателей, как средний радиус отклонения (R), качество функции равновесия (КФР), коэффициент резкого изменения направления движения (КРИНД), а также показателя средней скорости перемещения центра давления (V). Отдельно высчитывались: количество очков, ошибок, скорость и интервал захвата и уклонения, скорость и интервал ошибки, скорость и интервал уклонения.

Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием программы Microsoft Excel. Статистическую значимость различий определяли по критерию Манна–Уитни (U-критерий). Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовали корреляционный анализ с расчетом параметрического коэффициента Пирсона или непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Вычисляли средние величины M, среднюю ошибку стандартного отклонения m, вероятность различия p. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — первый и третий квартили.

Результаты. Основные проявления БП у исследованных больных соответствовали клинической форме заболевания: акинетико-ригидной (АР) и ригидно-дрожательной (РД). У всех отмечалась мышечная ригидность и олигобрадикинезия той или иной степени выраженности, как ведущее проявление. При АР-форме средний балл по шкале UPDRS составил 54,7, при РД-форме 56,7. Получены статистически значимые различия выраженности двигательных нарушений при разной форме БП (U=37; p<0,05).

Аномалии профилей сывороточной иммунореактивности, обусловленные исследованными ауто-

АТ, обнаружены у большинства пациентов (96,4%). У 51,8% пациентов выявлены отклонения более чем по пяти показателям ауто-АТ. Аномалии содержания ауто-АТ к специфическому белку аксонов NF-200, к белку S100 и к β-эндорфину выявлялись наиболее часто (в 55,4, 51,8 и 48,2% случаев соответственно).

Выявлены статистически значимые отличия профилей иммунореактивности у пациентов и у лиц контрольной группы по следующим показателям ауто-АТ: к белку GFAP, к вольтажзависимому Ca²⁺- каналу, к серотониновым, опиатным рецепторам, к ГАМК-рецепторам, к бета-эндорфину (U=428; U=221; U=449,5; U=506; U=541,5; U=462,5 соответственно; p<0,01) (табл. 1).

На ранней стадии заболевания установлены существенные различия уровня ауто-АТ к дофаминовым рецепторам по сравнению с контрольной группой (U=79,5; p<0,01). При сравнении основной группы пациентов с БП с группой пациентов с синдромом паркинсонизма выявлены различия по показателям ауто-АТ к белку S100 и к вольтажзависимому Ca²⁺-каналу (U=173; U=168 соответственно; p<0,01).

При сравнении клинических характеристик основной группы с показателями ауто-АТ выявлены следующие статистически значимые корреляции: выраженности НМС (оцененных по шкале NMSS) с иммунореактивностью ауто-АТ к дофаминовым, серотониновым и ГАМК-рецепторам (r=-0,2, -0,2 и -0,3 соответственно; p<0,01), а также выраженности двигательных расстройств (по III части шкалы UPDRS) с ауто-АТ к белку NF-200 и к серотониновым рецепторам (r=-0,3 и r=0,2 соответственно; p<0,05).

В результате проведенных исследований выявлены статистически значимые различия профилей нейровоспаления и эндогенной интоксикации у пациентов и лиц контрольной группы (табл. 2).

Таблица 1

Различия в профилях иммунореактивности между пациентами с БП и контрольной группой (по критерию Манна–Уитни)

Параметры ауто-АТ	U-тест	p-значение
GFAP	428	p<0,01
Вольтажзависимый Ca ²⁺ -канал	221	p<0,01
ГАМК-рецепторы	541,5	p<0,01
Серотониновые рецепторы	449,5	p<0,01
Опиатные рецепторы	506	p<0,01
Бета-эндорфин	462,5	p<0,01
Глутаматные рецепторы	583	p<0,05
Дофаминовые рецепторы	611,5	p<0,05
NF200	529	p<0,05

Таблица 2

Различия показателей нейровоспалительной и эндогенной интоксикации между пациентами с БП и контрольной группой (по U-критерию Манна — Уитни), p<0,01

Параметры	Основная группа	Ранняя стадия БП
Гигантские ЦИК	301	52
Большие ЦИК	232	70,5
МДА	370,5	74
MCM254	253,5	49

Параметры	Основная группа	Ранняя стадия БП
MCM260	238	30,5
MCM280	159,5	15
OAA	502	67

Примечание: БП — болезнь Паркинсона; гЦИК — гигантские циркулирующие иммунные комплексы; бЦИК — большие циркулирующие иммунные комплексы; МДА — малоновый диальдегид; MCM254 — молекулы средней массы, непептидная токсическая фракция; MCM260 — молекулы средней массы, фракция нуклеиновых кислот; MCM280 — молекулы средней массы, пептидная ароматическая фракция; OAA — общая антиокислительная активность.

Аналогичные отличия также установлены между больными на ранней стадии заболевания и контрольной группой. При сравнении групп больных на ранней и поздней стадиях выявлены значимые различия по показателям MCM260 и OAA ($U=147,5$ и $U=137$ соответственно; $p \leq 0,05$). При сравнении клинических характеристик основной группы с исследуемыми маркерами нейровоспаления выявлены корреляции: выраженности двигательных расстройств (по III части шкалы UPDRS) со средними ЦИК и с OAA ($r=0,3$ и $r=0,3$ соответственно; $p \leq 0,05$).

Средние значения стабилметрических показателей у больных с AP-формой отличались от показателей при РД-форме: $R=14,2/10,8$ мм, $KРИНД=9,5/7,8\%$. Показатели стандартного отклонения R при AP-форме в 2 раза выше, чем при РД ($14,7/6,0$ мм). Стандарт отклонения КФР выше при AP-форме ($22,5\%$), чем при РД-форме ($18,8\%$). Из этого следует, что среднее значение и стандарт отклонения при AP-форме, выражен сильнее, чем при РД-форме БП.

В свою очередь, показательны цифры при оценке КРИНД в зависимости от стадии: при AP= $6,0\%$, тогда как при РД= $3,9\%$. При сравнительном анализе между II и III стадиями БП по заданным показателям среднее значение V при III стадии значительно выше, чем при II стадии ($30,1/23,0$ мм/сек соответственно). Показатели КФР более выражены на II стадии БП ($49,8/32,3\%$ соответственно). Стандарт отклонения R при III стадии в 2 раза больше, чем при II стадии ($13,3/6,3$ мм соответственно). При оценке заданных параметров в зависимости от стадии и формы по критериям Манна — Уитни существенных различий не выявлено. Исключением является показатель КФР в зависимости от стадии заболевания ($U=40$).

Обсуждение. Следовательно, аутоиммунный ответ носит специфический характер, что проявляется в образовании каскада ауто-АТ с профилем, концентрационно зависящим от стадии заболевания, который может отражать деструктивные и воспалительные процессы в головном мозге и периферической нервной системе.

Полученные результаты не противоречат данным исследовательской группы из США во главе с М. Нап (2012), которая выявила спектр из десяти антител (АТ) в плазме крови пациентов с БП с чувствительностью $93,1\%$ и специфичностью 100% [19]. У пациентов с БП выявлены разнонаправленные, но схожие по патогенезу механизмы участия иммунной системы в процессе прогрессирующей нейродегенерации, что манифестирует появлением однотипных специфических АТ. Появление различных АТ в плазме крови при БП, по мнению авторов, обусловлено хроническим повреждением и дегенерацией нейронов, что приводит к образованию клеточного детрита, многие компоненты которого являются антигенами для организма, что, в свою очередь, и инициирует

запуск аутоиммунного компонента патогенеза заболевания, результатом которого выступает синтез специфических АТ.

При БП, как и при других нейродегенеративных заболеваниях ЦНС, ранние стадии протекают с локальным поражением специфических клеточных популяций. Селективная клеточная дегенерация вызывает образование узкого спектра нейронспецифических АТ, в том числе к Н-холинорецепторам, к глутаматным, дофаминовым, серотониновым, опиатным, ГАМК-рецепторам, к бета-эндорфину.

В проведенном исследовании получены данные о существенном различии на ранней стадии БП уровня ауто-АТ к дофаминовым рецепторам по сравнению с контрольной группой. При отсутствии разделения основной группы на стадии БП выявлены различия в большей группе показателей ауто-АТ (к белку GFAP, к вольтажзависимому Ca^{2+} -каналу, к серотониновым, опиатным рецепторам, к ГАМК-рецепторам, к бета-эндорфину). Нейродегенеративный процесс при БП постепенно прогрессирует, вовлекая новые клеточные популяции, гибель которых приводит к появлению дополнительных АТ. Таким образом, резонно предположить, что различия между стадиями БП можно устанавливать по уникальному профилю специфических АТ.

Кроме того, выявленные статистически значимые изменения маркеров нейровоспаления и эндогенной интоксикации (гЦИК, бЦИК, МДА, MCM254, MCM260, MCM280, OAA) на ранней стадии БП могут быть аргументом в пользу рассмотрения их в качестве потенциальных маркеров ранней диагностики заболевания.

Результаты стабилметрического исследования при различных клинических формах и стадиях БП показывают, что большинство параметров стабиллограмм с высокой достоверностью отличаются от нормы.

Согласно данным литературы, клиническая картина постуральных нарушений обычно начинает проявляться лишь на III стадии БП. В то же время нами в настоящем исследовании и в других работах продемонстрировано, что отклонения показателей функции равновесия от нормы обнаруживаются уже на самых ранних стадиях заболевания [20].

Выявленные отклонения стабилметрических показателей (R, КРИНД, КФР), которые также изменяются в зависимости от стадии болезни, возможно, позволят рассматривать методику стабиллографической оценки в комплексе маркеров ранней диагностики БП.

Заключение. Таким образом, полученные результаты указывают на возможную роль активизации иммунной системы и нейровоспаления в процессе нейродегенерации при БП. Аутоиммунный ответ носит специфический характер (что проявляется в выработке спектра ауто-АТ), прогрессивно изменяющийся в зависимости от стадии заболевания. Перспективной является разработка скрининговых

тестов для ранней идентификации активизации иммунной системы, что, возможно, в будущем позволит расширить терапевтические возможности на ранних стадиях БП.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin* 2016 Nov; 34 (4): 955–65.
2. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591–601.
3. Caggu E, Arru G, Hosseini S, et al. Inflammation, Infectious Triggers, and Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2019 Febr; 10: 122.
4. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology* 1988 Aug; 38 (8): 1285–91.
5. Chen H, Zhang SM, Hernan MA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003; (60): 1059–64.
6. Caggu E, Paulus K, Arru G, et al. Humoral cross reactivity between α -synuclein and Herpes simplex-1 epitope in Parkinson's disease, a triggering role in the disease? *J Neuroimmunol* 2016; (291): 110–4.
7. Matheoud D, Sugiura A, Bellemare-Pelletier A, et al. Parkinson's Disease-Related Proteins PINK1 and Parkin Repress Mitochondrial Antigen Presentation. *Cell* 2016; 166: 314–27.
8. Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, et al. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. *Acta Neuropathol* 2018; 135: 311–36.
9. Goncharova ZA, Kolmakova TS, Oxenyuk OS, et al. Multiparameter assessment of biochemical blood markers in Parkinson's disease. *Practical Medicine* 2018; 10: 87–91. Russian (Гончарова З.А., Колмакова Т.С., Оксенюк О.С. и др. Мультипараметрическая оценка биохимических маркеров крови при болезни Паркинсона. *Практическая медицина* 2018; 10: 87–91).
10. DeKosky ST, Marek K. Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science* 2003; (302): 830–4.
11. Gao HM, Jiang J, Wilson B, et al. Microglial activation-mediated delayed and progressive degeneration of rat nigral dopaminergic neurons: relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002; 81 (6): 1285–97.
12. Garrett F, Agalliu D, Lindestam Arlehamn CS, et al. Autoimmunity in Parkinson's Disease: The Role of α -Synuclein-Specific T Cells. *Frontiers in Immunology* 2019 Febr; 10: 303.
13. Racette BA, Gross A, Vouri SM, et al. Immunosuppressants and risk of Parkinson disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2018; 5 (7): 870–5.
14. Goncharova ZA, Rabadanova EA, Gelpey MA. Epidemiological analysis of Parkinson's disease in Rostov-on-Don. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017; 13 (1): 135–9. Russian (Гончарова З.А., Рабаданова Е.А., Гельпей М.А. Эпидемиологический анализ болезни Паркинсона в Ростове-на-Дону. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017; 13 (1): 135–9).
15. Goryacheva NV, Bulava GV, Vetoshkin AI, Godkov MA. Modification of the determination of circulating immune complexes of various sizes in human serum. *Clinical Laboratory Diagnostics* 1997; (5): 77–8. Russian (Горячева Н.В., Булава Г.В., Ветошкин А.И., Годков М.А. Модификация определения циркулирующих иммунных комплексов разных величин в сыворотке крови человека. *Клиническая лабораторная диагностика* 1997; (5): 77–8).
16. Gabrielyan NI, Lipatova VI. The experience of using the average of molecules in the blood to diagnose nephrological diseases in children. *Laboratory Work* 1984; (3): 138–40. Russian (Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. *Лабораторное дело* 1984; (3): 138–40).
17. Arutyunyan AV, Dubinina EE, Zybina NN. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body: Guidelines. St. Petersburg: Foliant, 2000; 104 p. Russian (Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод. рекомендации. СПб.: Фолиант, 2000; 104 с.).
18. Sliva AS, Voynov ID, Sliva SS. The development of methods and means of computer stabilization. *News of the Southern Federal University. Technical science* 2010; 110 (9): 158–64. Russian (Слива А.С., Войнов И.Д., Слива С.С. Развитие методов и средств компьютерной стабильности. *Известия Южного федерального университета. Технические науки* 2010; 110 (9): 158–64).
19. Han M, Nagele E, DeMarshall C, et al. Diagnosis of Parkinson's Disease Based on Disease-Specific Autoantibody Profiles in Human Sera. *PLoS ONE* 2012; 7 (2): 32–8.
20. Potryasova AN, Baziyan BK, Illarionov SN. Comprehensive assessment of postural instability in patients with early stages of Parkinson's disease. *Nervous Diseases* 2018; (2): 12–6. Russian (Потрясова А.Н., Базиян Б.Х., Илларионов С.Н. Комплексная оценка постуральной неустойчивости у пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона. *Нервные болезни* 2018; (2): 12–6).

УДК 616.8–07

Оригинальная статья

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЭГ С КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКОЙ В ДИАГНОСТИКЕ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ НА СТАДИИ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

В. В. Ефремов — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, доцент, доктор медицинских наук; **А. И. Залевская** — ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии.

THE USE OF EEG WITH COGNITIVE LOAD IN THE DIAGNOSIS OF DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY AT THE STAGE OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

V. V. Efremov — Rostov State Medical University, Professor of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Associate Professor, DSc; **A. I. Zalevskaya** — Rostov State Medical University, Post-graduate of Department of Nervous Diseases and Neurosurgery.

Дата поступления — 05.02.2020 г.

Дата принятия в печать — 05.03.2020 г.

Ефремов В. В., Залевская А. И. Применение ЭЭГ с когнитивной нагрузкой в диагностике дисциркуляторной энцефалопатии на стадии умеренных когнитивных расстройств. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2020; 16 (1): 341–347.