

ИММУНОБИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА И АУТОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ ПРИ РАННИХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

© 2018 г. Е. В. Давыдова^{1,2}, А. В. Зурочка^{3,4}, Д. Ш. Альтман^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия

³Южно-Уральский государственный университет (Национальный исследовательский университет), Челябинск, Россия

⁴ФГУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, Екатеринбург, Россия

Поступила: 17.05.2018. Принята: 22.06.2018

Проведено изучение уровня нейроспецифических белков и аутоантител к субъединице NR2 рецептора NMDA у ветеранов с ранними формами хронической ишемии мозга. Показано наличие у данных пациентов нарушений проницаемости гематоэнцефалического барьера с нарастанием процессов аутосенсibilизации к мозговым антигенам, что может являться одним из механизмов прогрессирования хронической ишемии мозга и прогноза срывов компенсации мозгового кровообращения у больных с прогрессирующим течением хронической ишемии мозга. С другой стороны определение нейроспецифических белков в системном кровотоке может быть перспективно именно для диагностики ранних стадий хронической ишемии мозга, когда другие объективные методы исследования могут быть малоинформативными.

Ключевые слова: ранние формы хронической ишемии мозга, нейроспецифические белки, аутоантитела к субъединице NR2 рецептора NMDA

DOI: 10.31857/S102872210002392-6

Адрес: 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Давыдова Евгения Валерьевна.

Тел.: +79080609206, (351) 749 37 75. E-mail: dav-zhenya@yandex.ru

Авторы:

Давыдова Е. В., к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; заведующий отделением реабилитации ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; Челябинск, Россия;

Зурочка А. В., д.м.н., профессор кафедры пищевых и биотехнологий Южно-Уральского государственного университета (Национального исследовательского университета), ведущий научный сотрудник ФГБУН Института иммунологии и физиологии Уро РАН, Челябинск, Россия;

Альтман Д. Ш., д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; главный врач ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) лимитирует доступ компонентов иммун-

ной системы к нейронам в силу особенностей структурной организации. Эндотелиоциты мозговых капилляров, в отличие от эндотелиоцитов капилляров на периферии, характеризуются отсутствием «фенестр», щелей между клетками, что является физическим препятствием на пути проникновения крупномолекулярных соединений через ГЭБ, однако не является непроницаемым для некоторых иммунных пептидов и рециркулирующего пула иммунных клеток, осуществляющих, прежде всего надзорную функцию. Этиология повреждения ГЭБ сводится к нескольким основным механизмам повреждений мембранных структур: гипоксически-ишемического генеза, метаболического и механического, при этом независимо от этиологии происходит нарушение резистентности ГЭБ, его «прорыв» вследствие открытия плотных контактов, увеличение пиноцитоза, снижение ригидности мембран с формированием пор и нарушением функцио-

нирования транспортных систем и целостности базальной мембраны. Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера является одним из факторов хронизации нейродегенеративных процессов вследствие выхода в периферический кровоток забарьерных антигенов с последующим запуском механизмов иммунного ответа, развитием вторичной нейродегенерации и нарушением функции нейротрансмиттерных систем. При нарушении проницаемости ГЭБ в направлении «мозг-кровь» в периферический кровоток экспрессируются забарьерные антигены, что стимулирует активацию аутоиммунных реакций и является причиной вторичного повреждения нейронов и астроцитов, способствует прогрессии хронической ишемии путем запуска патофизиологического каскада реакций.

Целью настоящего исследования явилась оценка состояния ГЭБ и процессов аутосенсibilизации антигенами тканей ЦНС на основе определения уровней нейроспецифических белков и аутоантител к субъединице NR2 рецептора NMDA в сыворотке крови пациентов с ранними формами хронической ишемии мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе отделения неврологии ГБУЗ Челябинского областного клинического терапевтического госпиталя для ветеранов войн. В исследование было включено 84 ветерана Афганистана, из них с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) было 44 человек — 2 группа (средний возраст $42,1 \pm 1,2$ года; 40 человек (3 группа) с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия -1 стадии (ДЭП-1) средний возраст — $46,3 \pm 2,4$ года; контрольную группу составили здоровые военные, не участвовавшие в военных действиях — 20 чел. (1 группа), без субъективных и объективных проявлений цереброваскулярной патологии (средний возраст $38,96 \pm 1,14$ лет). Согласно клинической классификации сосудистых поражений головного мозга [1], хронические формы цереброваскулярных заболеваний (ХЦВЗ) включают (1) начальные проявления нарушений кровоснабжения мозга (НПНКМ), (2) дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭП) 1, 2, 3 стадии. К ранним формам ХЦВЗ относятся НПНКМ и ДЭП 1 стадии. Диагнозы НПНКМ и ДЭП-1 были установлены в соответствии с клинической классификацией сосудистых поражений головного мозга, на основании клинических симптомов

заболевания и данных инструментального обследования методами ультразвуковой доплерографии магистральных сосудов, транскраниальной доплерографии и электроэнцефалографии. Проведена оценка состояния когнитивной сферы ветеранов с использованием набора психометрических тестов

Методы оценки когнитивных функций

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE) включает 11 заданий, направленных на измерение когнитивных функций (суммарно от 0 до 30 баллов). 28 до 30 баллов — отсутствие когнитивных нарушений, легкие или умеренные когнитивные нарушения имеют место у лиц, суммарный балл которых от 24 до 27 баллов.

Темп сенсомоторных реакций и особенностей внимания оценивали согласно пробе Шульте. Исследование мотивации достижения, заключающейся в потребности преодолеть препятствия и достигать высоких результатов, совершенствовать свои умения, реализовывать свои таланты проводили согласно опроснику А. Мехрабиана, в модификации М. Ш. Магомед-Эминова. Тест состоит из ряда утверждений, касающихся отдельных сторон характера, мнений и чувств по поводу некоторых жизненных ситуаций. Нами использована часть А. Измерение результирующей тенденции мотивации отражает сумма баллов: 165–210 — доминирует стремление к успеху, 76–164 — доминирует стремление избежать неудачи, 30–75 — доминирование указанных мотивов отсутствует.

Определение уровней нейроспецифических белков-маркеров проницаемости ГЭБ

Для исследования кровь забирали из локтевой вены, в утренние часы, спустя 12–14 часов после приема пищи. Характеристика тест-систем, применяемых для оценки уровня маркеров повреждения тканей головного мозга, представлена в **таблице 1**.

Детекцию результатов проводили при соответствующей длине волны на планшетном спектрофотометре Multiscan Plus (Финляндия).

Определение уровня антител к субъединице NR2 рецептора NMDA

Проводилось с помощью набора для иммуноферментного анализа GoldDotNR2 Antibody (CIS Biotech, Inc. USA). Результаты измеряли

на планшетном спектрофотометре в нг/мл при длине волны 450 нм.

Статистическая обработка материала

Применяли пакет прикладных программ Statistica for Windows vers. 6.0. фирмы StatSoft Inc. (США), проводилось определение среднего значения (M) и ошибки среднего (m), сравнение групп производили с помощью критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нейроспецифические белки (НСБ) – это забарьерные антигены, т.е. белки, которые в норме присутствуют только в нервной ткани. При повышении проницаемости ГЭБ концентрация НСБ в межклеточном пространстве и периферическом кровотоке многократно возрастает. Для оценки состояния ГЭБ и процессов нейродегенерации нами проведено определение уровня содержания нейроспецифических белков (НСБ) в сыворотке крови. Результаты определения уровней нейроспецифических пептидов

в системной циркуляции при ранних формах ХЦВЗ, представлены в **таблице 2**.

Как видно из **таблицы 2**, на ранних стадиях ХЦВЗ происходит достоверное повышение уровней нейроспецифических белков в крови, что с одной стороны отражает нарушение целостности ГЭБ, а с другой, наличие процессов нейродегенерации.

Нарастание эндотелиальной/астроцитарной дисфункции более выраженное при ДЭП-1 сопровождается достоверным увеличением концентрации белка S-100 β в плазме и способствует аутосенсibilизации Т-лимфоцитов к нейроспецифическим белкам, что усугубляет повреждение ультраструктур ГЭБ. Уровень белка S-100 β у больных с НПНКМ не отличался от такового у здоровых людей, но оказался достоверно более высоким в группе пациентов с ДЭП-1, в сравнении с пациентами с НПНКМ и контрольной группы. Известно, что семейство белков S-100(β) присутствует в высоких концентрациях в астроглиальных и шванновских клетках [2]. Увеличение концентрации S-100($\alpha\beta$) и S-100($\beta\beta$) в плазме является маркером повреждения нейронов

Таблица 1. Тест-системы, используемые для определения маркеров повреждения ЦНС

Тест-система	Название	Фирма-производитель	Чувствительность	Диапазон определяемых концентраций	Длина волны
Мозговой Na-уретический пептид, фмоль/мл	NT-pro BNP cat. No. SK-1204	Biomedica Slovakia	0,1	0–640	450 нм
Белок S-100 β , нг/л	CanAg S100 EIA REF 708–10	CanAg Diagnostics	1	0–3500	405 нм
Человеческая матриксная металлопротеиназа, нг/мл	Human MMP-9 (total)	R&D Systems	0,156	0,312–20	450 нм
Нейронспецифическая енолаза, μ /L	Can Ag NSE EIA REF 420–10	CanAg Diagnostics	1	0–138	405 нм

Таблица 2. Иммунобиохимические маркеры проницаемости ГЭБ и аутосенсibilизации при ранних формах ХИМ ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 Контрольная n = 17	Группа 2 Ветераны с НПНКМ n = 44	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 40	p
BNP, фмоль/мл	4,3 \pm 0,4	3,2 \pm 0,2	6,3 \pm 0,5	< 0,01 ₂₋₃ 0,04 ₁₋₃
NSE, μ /L	9,8 \pm 0,3	10,3 \pm 0,3	13,9 \pm 0,7	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
MMP-9, нг/мл	0,5 \pm 0,1	0,6 \pm 0,09	3,7 \pm 1,1	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃
S100 β , нг/л	79,7 \pm 0,9	81,1 \pm 1,8	94,1 \pm 3,1	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃

Примечание: p – показатель значимости различий между группами по критерию Манна – Уитни.

и отражает включение эндогенных сигналов повреждения клеток на стадии ДЭП-1. Белок S-100 β относится также к аларминам и его рост объективно отражает уровень эндогенного клеточного стресса.

Нейронспецифическая енолаза (NSE, 2-фосфо-D-глицератогидролиаза) — относится к внутриклеточным ферментам центральной нервной системы. Известно, что NSE появляется в системном кровотоке при развитии органических повреждений нейронов и повышении проницаемости ГЭБ и относится к маркерам нейродегенерации. Согласно нашим данным, ее уровень при ДЭП-1 был достоверно повышен в сравнении со значениями группы НПКМ и контрольной, при этом концентрация NSE у пациентов с диагнозом НПКМ и контрольной группой значимо не различалась. При вовлечении нервной ткани в патологический процесс, повышение в системном кровотоке данного фермента, следует расценивать как критерий нейродегенеративных изменений и нарушения целостности ГЭБ. NSE является единственным известным в настоящее время общим маркером всех дифференцированных нейронов и относится к внутриклеточным ферментам центральной нервной системы. По литературным данным, при заболеваниях, сопряженных с непосредственным вовлечением нервной ткани в патологический процесс, качественные и количественные определения этого белка в сыворотке крови дают объективную информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях общей целостности гематоэнцефалического барьера. Ферментная активность NSE бывает более высокой при распространении патологического процесса на оболочки мозга по сравнению с повреждением преимущественно паренхимы мозга. Раннее определение и контроль уровня S-100 β , а также одновременные исследования S-100 β и NSE позволяют выявить и подтвердить наличие повреждений мозга на самых ранних стадиях ХИМ, когда возможно успешное лечение. Эндотелиальная и/или астроцитарная дисфункция ГЭБ способствует аутосенсibilизации Т-лимфоцитов к нейронспецифическим белкам. В свою очередь, активированные основным белком миелина или астроглиальным кальций-связывающим белком -S100 β , Т-лимфоциты усугубляют повреждение ГЭБ.

Матриксная металлопротеиназа-9, количество которой, согласно нашим данным достоверно повышено при ДЭП-1 в сравнении с дру-

гими группами, принимает участие в процессах воспаления, ремоделирования ткани и репарации, мобилизации матрикссвязанных факторов роста и процессинга цитокинов. Ее экспрессия коррелирует с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера. Показано, также, что на ранних стадиях ишемического инсульта происходит резкое многократное повышение уровня MMP-9 в сыворотке крови, прямо коррелирующее со степенью поражения ткани головного мозга и выраженностью неврологической симптоматики. Непосредственное участие MMP-9 в деструкции коллагена IV типа приводит к реализации матричной модернизации и деструкции ГЭБ.

Уровень мозгового натрийуретического пептида не различается у пациентов с диагнозом НПКМ и здоровых военнослужащих, но достоверно повышен в сыворотке крови пациентов с диагнозом ДЭП-1 в сравнении с больными с НПКМ и контрольной группой. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) впервые выделен из ткани головного мозга, но синтезируется преимущественно в предсердиях. В результате стимуляции кардиомиоцитов желудочков (например, растяжение миокарда) высвобождается proBNP. BNP является физиологическим антагонистом ангиотензина II, поэтому его освобождение приводит к увеличению натрийуреза, диуреза и вазодилатации.

Учитывая отсутствие острой кардиальной патологии у пациентов включенных в исследование, повышение BNP в сыворотке крови пациентов с ДЭП-1, может свидетельствовать о повышенном проникновении последнего в системный кровоток через поврежденный ГЭБ.

Таким образом, адресация регуляторных влияний иммунных клеток и их секреторных продуктов, усиливается при увеличении степени повреждения ГЭБ, утрате иммунной обособленности мозга, ишемически-гипоксическом ремоделинге церебрального сосудистого русла, что сопровождается развитием хронического патологического нейродегенеративного процесса на территории ЦНС вследствие запуска механизмов аутоиммунизации к собственным нейронспецифическим пептидам, что способствует структурному повреждению тканей головного мозга и появлению неврологической микросимптоматики, указывающей на органическую мозаичную вовлеченность различных отделов ЦНС при переходе от НПКМ к стадии ДЭП-1.

Способность нервной системы быстро передавать сенсорную информацию и сложные двигательные команды из одной части тела в другую и формировать мысли и память, в значительной степени зависит от одного мощного возбуждающего нейротрансмиттера — глутамата. Замедленный вид эксайтотоксичности имеет место при различных медленно-прогрессирующих нейродегенеративных процессах, при которых хроническое воздействие умеренно повышенных концентраций глутамата или гиперактивность глутаматных рецепторов, более длительная, чем при нормальной нейротрансмиссии, запускают в нейронах процессы апоптоза. Апоптозоподобная эксайтотоксичность частично обусловлена чрезмерным возбуждением NMDA-рецептора, состоящего из двух субъединиц (NR1 и NR2A-D). В условиях церебральной ишемии происходит усиленный синтез глутамата, приводящий к гиперактивации рецепторов NMDA, контролирующих электрическую сигнализацию и функцию микрососудов мозга [3]. В этих условиях избыточные количества пептидных фрагментов субъединицы NR2 рецептора NMDA отщепляются и, проходя через нарушенный гематоэнцефалический барьер, поступают в системный кровоток, где становятся доступными для иммунной системы [4]. Нами показано (таб.3), что при НПКМ отсутствуют различия в уровне антител к субъединице NR2 рецептора NMDA в сравнении с контрольной группой, и в целом соответствуют референсным значениям нормы (0,9–1,5 нг/мл). В группе пациентов с ДЭП-1 значения уровня аутоантител превы-

шали референсные значения нормы и достоверно отличались от показателей контрольной группы и ветеранов с НПКМ, что свидетельствует о выраженных нарушениях проницаемости ГЭБ и достаточно массивном поступлении пептидных фрагментов субъединицы NR2 рецептора NMDA в системный кровоток, что является с одной стороны фактором прогрессии хронической ишемии мозга, с другой означает повышенный риск эксайтотоксической гибели нейронов и может являться предиктором развития транзиторных ишемических атак или ишемического инсульта.

При исследовании уровня антител (таб.3) установлено, что при НПКМ значения уровня антител не превышали достоверно показатели контрольной группы. Наибольшие изменения уровня аутоантител зафиксированы при дисциркуляторной энцефалопатии, достоверно превышающие значения сравниваемых групп.

В то же время, корреляционный анализ показал наличие прямых связей между уровнем НСБ, АТ к субъединице NR2 рецептора NMDA и показателями нейропсихологического тестирования, отражающими наличие когнитивного дефекта у пациентов с ДЭП-1 (таб.4).

Наибольшая степень зависимости наблюдалась между концентрацией NSE и S100 β и показателями нейропсихологического тестирования (MMSE, проба Шульте), что может быть связано с тем, что NSE является маркером нейродегенеративных процессов, а белок астроглии S100 β выполняет транспортную и трофическую функцию. Обнаружена также положительная

Таблица 3. Уровень аутоантител к субъединице NR2 рецептора NMDA в сыворотке крови пациентов с ранними формами ХИМ

Параметры	Группа 1 Контрольная n = 20	Группа 2 Ветераны с НПКМ n = 38	Группа 3 Ветераны с ДЭП-1 n = 38	p
АТ к NR2, нг/мл	0,98 ± 0,04	1,0 ± 0,02	1,54 ± 0,04	< 0,01 ₁₋₃ < 0,01 ₂₋₃

Примечание: p — показатель значимости различий между группами по критерию Манна–Уитни.

Таблица 4. Коэффициенты корреляции между уровнем НСБ, АТ к субъединице NR2 рецептора NMDA и нейропсихологическими показателями

R	MMSE	Проба Шульте (время)	Тест Мехрабиана
NSE	0,47	0,54	–0,23
BNP	–0,36	–0,32	0,53
S100 β	0,63	0,47	–0,54
АТ к NR2	0,58	–0,34	–0,22

связь средней силы между антителами к NR2 субъединице рецептора к глутамату, что может отражать связь между степенью аутоиммунного повреждения нейрональных структур и выраженностью когнитивного дефицита.

Таким образом, проведенные нами исследования уровня НСБ и аутоантител к субъединице NR2 рецептора NMDA у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга показали наличие у данных пациентов нарушений проницаемости гематоэнцефалического барьера с нарастанием процессов аутосенсibilизации к мозговым антигенам, что может являться одним из механизмов прогрессирования хронической ишемии мозга. С другой стороны повышенные значения аутоантител к субъединице NR2 рецептора NMDA могут являться доказанными предикторами развития ТИА и/или ишемического инсульта [5], прямо коррелируют со степенью тяжести заболевания и имеют значение для прогноза срывов компенсации мозгового кровообращения у больных с прогрессирующим течением хронической ишемии мозга.

Кроме того, определение НСБ может быть перспективно именно для диагностики ранних стадий ХИМ, когда другие объективные методы исследования оказываются малоинформативными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт // Журн. невропатологии и психиатрии. 1985, 9, С. 1281–1288. [Shmidt Ye. V. Classification of vascular damages of a head and spinal cord / E. V. Schmidt // Journal of neuropathology and psychiatry. 1985, 9, 1281–1288. Russian].
2. R. H. Dyck, I. I. Bogoch, A. Marks, [et al.] Enhanced epileptogenesis in S100B knockout mice // Brain Res. Mol. Brain Res. 2002. Vol. 106. P. 22–29.
3. P. M. Bokesch, G. A. Izykenova, J. B. Justice, [et al.] NMDA receptor antibodies predict adverse neurological outcome after cardiac surgery in high-risk patients. // Stroke. 2006. Vol. 37. P. 1432–1436.
4. Давыдова Е. В. Определение аутоантител к субъединице NR2 глутаматного рецептора NMDA у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга / Е. В. Давыдова // Российский иммунологический журнал. 2016, 10 (19), 3, 241–243. [Davydova E. V. Definition was autoantibodies to a subunit of NR2 of a glutamate receptor of NMDA at veterans of Afghanistan with early forms of chronic ischemia of a brain / E. V. Davydova // Russian journal of immunology. 2016, 10 (19), 3, 241–243. Russian].
5. J. D. Weissman, G. A. Khunteev, R. Heath, [et al.] NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke inpatients with history of isolated and multiple cerebrovascular events // J. Neurol Sci. 2011, 300, 1–2, 97–102.

IMMUNOBIOCHEMICAL MARKERS OF THE HEMATO-ENCEPHALIC BARRIER AND AUTOSENSIBILIZATION AT EARLY FORMS OF CHRONIC ISCHEMIA OF THE BRAIN

© 2018 E. V. Davydova^{1,2}, A. V. Zurochka^{3,4}, D. Sh. Al'tman^{1,2}

¹FSBE Institution of Higher Education “South Ural State Medical University”, Chelyabinsk, Russia;

²State budgetary health care institution “Chelyabinsk Regional Clinical Hospital”, Chelyabinsk, Russia;

³South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia;

⁴Federal State Institution of Science “Institute of Immunology and Physiology”, Ekaterinburg, Russia

Received: 17.05.2018 Accepted: 22.06.2018

The level of neurospecific proteins and autoantibodies to the subunit NR2 of the NMDA receptor in veterans with early forms of chronic cerebral ischemia was studied. It was shown that these patients had permeability disturbances of the blood-brain barrier with the growth of auto-sensibilization processes to brain antigens, which may be one of the mechanisms of progression of chronic cerebral ischemia and a predicted failure of cerebral circulation compensation in patients with progressive course of chronic cerebral ischemia. On the other hand, the definition of neurospecific proteins in the systemic circulation may be promising for the diagnosis of early stages of chronic cerebral ischemia, when other objective methods of research may be of little informative.

Key words: early forms of chronic cerebral ischemia, neurospecific proteins, autoantibodies to subunit of NR2 NMDA receptor

Authors:

Davydova E. V., ✉ MD, associate professor of the Department of Pathological Physiology, South Ural State Medical University; head of the rehabilitation department of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64, South Ural State Medical University. Phone: +79080609206, (351) 749 37 75.

E-mail: dav-zhenya@yandex.ru;

Zurochka A. V., MD, Professor, Department of Food and Biotechnology, South Ural State University (National Research University), Leading Fellow of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Chelyabinsk, Russia;

Altman D. Sh., MD, Professor of the Department of Nervous Diseases of the South Urals State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; chief doctor of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia.