

И.А. Власова¹, А.П. Елчанинов¹,
А.В. Степанов², В.Я. Апчел^{3,4}

Диагностическая ценность определения синуклеина у больных болезнью Паркинсона

¹Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург

²Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

⁴Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург

Резюме. Болезнь Паркинсона является вторым по значимости неуклонно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием с широким диапазоном моторных и немоторных нарушений, выступающих основной причиной инвалидизации и снижения качества жизни. В настоящее время диагноз болезни Паркинсона основывается на клинических критериях и может быть подтвержден только после смерти пациента на основании патолого-анатомического исследования головного мозга, позволяющего выявить неправильно свернутый α -синуклеиновый белок в качестве телец Леви, сопряженных с потерей нервных клеток в субстанции нигра. *In vivo* диагностические биомаркеры болезни Паркинсона в настоящее время практически отсутствуют, что в определенной степени затрудняет выявление пациентов на прееклинической стадии, предшествующей потере нервных клеток в субстанции нигра. Биомаркеры болезни Паркинсона необходимы для выявления групп риска в отношении данной патологии, мониторинга прогрессирования заболевания и оценки эффективности терапевтических мероприятий. Накопление α -синуклеина не ограничивается центральной нервной системой. Агрегаты α -синуклеина выявляются и в периферической нервной системе. Данные экспериментальных и патоморфологических исследований свидетельствуют, что накопление агрегатов α -синуклеина играет ключевую роль в развитии и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона. Показано, что α -синуклеин-патология может начинаться и первоначально выявляться не в головном мозге, а исключительно в других органах и системах организма, например в желудочно-кишечном тракте, в продромальной фазе болезни Паркинсона задолго до того, как она достигнет головного мозга. Согласно одной из современных гипотез, агрегаты α -синуклеина первоначально регистрируются в периферической нервной системе как результат определенных внешних или генетических воздействий, а в дальнейшем распространяются на центральную нервную систему посредством преганглиональных ветвей *nervus vagus*. Эта гипотеза подтверждается определенными доказательствами *in vivo*, свидетельствующими, что прогрессирование патологии с периферии к центральной нервной системе имеет место вследствие внутримышечных и внутривенных инъекций α -синуклеиновых фибрилл либо проведения ваготомии, что существенно снижает риск развития болезни Паркинсона. В настоящее время α -синуклеин является потенциальным биомаркером болезни Паркинсона. Однако отсутствует четкая информация о том, в какой степени его выявление в биологических жидкостях макроорганизма в отсутствие клинических проявлений болезни может иметь диагностическую ценность и способствовать как можно более ранней постановке диагноза болезни Паркинсона.

Ключевые слова: нейродегенеративные расстройства, болезнь Паркинсона, α -синуклеин, интерлейкины, митохондриальная дисфункция, дислипидемия, аполипотеины, оксидативный стресс, лабораторные методики выявления α -синуклеина в биологических жидкостях организма.

Нейродегенеративные заболевания – группа хронических расстройств, характеризующихся постепенной атрофией и полной потерей клеток головного и спинного мозга, приводящими к атрофии головного мозга и летальному исходу. Прогрессирование этих расстройств сопровождается нарушением физико-химических свойств клеток головного мозга и периферических органов [13]. Нейродегенеративная группа заболеваний включает болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона (БП), болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, амиотрофичный латеральный склероз. Эти заболевания в основном проявляются у пожилых людей и вызывают ухудшение качества жизни вследствие расстройства памяти, нарушения локомоторной функции, эмоциональных и когнитивных нарушений. Заболевания полиэтиологичны, развиваются вследствие

генетической предрасположенности, воздействия факторов окружающей среды, оксидативного стресса, мутаций митохондриальной ДНК, воспаления, нарушения регуляции апоптоза и т. д. [2, 17]. Большинство нейродегенеративных заболеваний связано с развитием диспротеинемий, нарушением пространственной конфигурации белков, увеличением их агрегационной способности в центральной нервной системе (ЦНС), что способствует индуцированию процессов окисления и прогрессированию воспалительной реакции.

Среди нейродегенеративных заболеваний БП является вторым по значимости заболеванием после болезни Альцгеймера и основной причиной инвалидизации и снижения качества жизни. Болезнь Паркинсона представляет собой прогрессирующее заболевание, обусловленное гибелью нигростриальных дофами-

нергических нейронов черного вещества среднего мозга и развитием дефицита дофамина в базальных ганглиях. Клинически БП проявляется олигобрадикинезией, ригидностью, тремором покоя, постуральной неустойчивостью, а также широким спектром психических, вегетативных, когнитивных, чувствительных и других проявлений [1, 11, 14]. Болезнь прогрессирует благодаря патологическим изменениям в головном мозге, приводящим к появлению моторной симптоматики, а также обонятельной дисфункции, расстройству сна, когнитивных нарушений и вегетативной дисфункции [11]. В настоящее время диагноз БП основывается в основном на клинических критериях и, как правило, подтверждается только на основании патолого-анатомического исследования летальных случаев болезни. При этом выявляются неправильно свернутые белки α -синуклеина (α -СН) в виде телец Леви, количество которых сопоставимо с утратой нейронов в субстанции нигра [18]. *In vivo* диагностические биомаркеры БП практически отсутствуют, что не позволяет выявить пациентов с риском развития клинических ее проявлений еще в преклинической стадии. Вместе с тем наличие (выявление) таких биомаркеров чрезвычайно актуально в плане определения лиц с риском развития БП, мониторинга прогрессирования болезни, оценки эффективности проводимого лечения [3].

Основная анатомическая область головного мозга, ответственная за возникновение и развитие БП, – субстанция нигра, богатая дофамином, дефицит которого способствует возникновению и прогрессированию болезни. Однако до сих пор имеются различные взгляды ученых относительно того, что приводит к дефициту дофамина, нейродегенерации и развитию БП. Множественные клеточные и молекулярные механизмы, которые могут вносить вклад в деструкцию и гибель моторных нейронов, в той или иной степени известны, включая дисфункцию митохондрий, оксидативный стресс, экзоцитотоксичность, дисфункцию протеосом. Постулируется положение об участии компонентов воспалительной реакции в патогенезе БП [1, 11]. Экспериментальными, патоморфологическими, эпидемиологическими исследованиями, результатами томографии головного мозга показана вовлеченность клеточных структур врожденного и адаптивного иммунитета в возникновение БП [7]. Под влиянием неблагоприятных факторов происходит формирование воспалительной реакции на уровне головного мозга пациентов, сопровождающейся повышением местной концентрации провоспалительных цитокинов и хемокинов, в частности, это отмечено в отношении хемокина CXCL12 и его рецептора CXCR4, интерлейкинов (ИЛ)-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), трансформирующего фактора роста β 1 (TGF β 1), что приводит к активации клеток микроглии и повреждению субстанции нигра, в наибольшей степени проявляющемуся со стороны допаминергических нейронов. Кроме того, повышенные концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , интерферона (ИФН)- γ , синтазы окиси азота (NOS), активных форм кислорода

(АФК) определяются в патогистологических срезах ткани головного мозга умерших пациентов с БП [16]. В исследованиях *in vivo* проб крови, полученных от больных БП, зарегистрированы повышенные концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- γ и ФНО- α [11]. По отдельным показателям установлено, что повышенные концентрации ИЛ-6 в крови прямо коррелируют с наличием у пациентов клинических признаков БП ($r=0,67$; $p\leq 0,001$) [16]. Аналогичная картина выявлена при сопоставлении повышенных концентраций в крови больных БП фактора ингибирования миграции макрофагов (МИФ) с клиническими проявлениями заболевания, однако корреляционные зависимости носят прямой слабовыраженный характер ($r=0,14$; $p\geq 0,05$). В спинномозговой жидкости этих же пациентов зарегистрированы повышенные концентрации тех же цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , что и в сыворотке крови, причем выявлены прямые корреляционные зависимости с выраженностью тремора ($r=0,56$; $p\leq 0,01$; $r=0,67$; $p\leq 0,001$; $r=0,37$; $p\leq 0,05$) [14]. Помимо гуморальных факторов иммунитета, при БП регистрируются изменения со стороны иммунокомпетентных клеток, особенно касающиеся их количественных параметров. В частности, при исследовании секционного материала умерших больных с БП показано увеличение количества CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов вблизи кровеносных сосудов и допаминергических нейронов головного мозга, выявлен дисбаланс между количественными параметрами наивных лимфоцитов (снижение) и активными Т-клетками (повышение), повышение количества регуляторных Т-клеток с измененной способностью подавлять эффекторную функцию Т-клеток [20]. У пациентов с клиническими проявлениями БП отмечена активация процессов аутоантителообразования [11].

Немаловажная роль при БП, особенно при объяснении механизмов ее возникновения, отводится желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) и его микрофлоры. Наличие дисбиотических изменений микрофлоры ЖКТ при БП в последнее время нашло достаточно широкое подтверждение [9, 12, 19]. Причем применительно к БП дисбиотические изменения микрофлоры ЖКТ следует рассматривать как маркер, в частности, нарушения метаболических процессов при БП. При клиническом обследовании больных БП показано, что чем выше степень дисбиоза, тем более отчетливы клинические проявления заболевания. Сопоставительный анализ выявил прямые корреляционные зависимости между брадикинезией и расстройствами сна, с одной стороны, и степенью нарушения количественных показателей кишечной микрофлоры этих же пациентов – с другой [9].

К настоящему времени достаточно четко показано наличие дислипидемий у больных БП, сопряженных с нарушениями в системе аполипопротеинов (АЛП). В исследованиях на трансгенных мышах, у которых воспроизводили БП, выявлено повышение концентрации холестерина в крови. Поскольку АЛП участвуют в поддержании гомеостаза холестерина в организме,

высказано положение, что подобные изменения, по-видимому, могут указывать на наличие определенной связи между изменениями со стороны АЛП и БП [13]. В качестве подтверждения выдвинутого положения служат результаты исследований, в которых установлено, что повышенные уровни, в частности, аполипопротеина E (apoE), могут способствовать развитию БП. Кроме того, в ходе наблюдения за пациентами с семейной БП показано, что у них регистрируются повышенные уровни apoEε4 в несколько раз чаще в сравнении с пациентами со спорадическими случаями БП. Следовательно, apoEε4 является фактором риска развития БП у людей с более низкой генетической вариацией. Кроме того, показано, что apoEε4 является фактором риска более раннего возрастного начала БП, более того, его выявление в больших концентрациях связывают с повышенной вероятностью развития данной патологии [6].

Вместе с тем нельзя не признать, что полученные результаты в основном вытекали из исследований, проведенных с использованием секционного материала умерших больных с БП либо при обследовании больных БП, уже прошедших преклиническую стадию и пребывавших на различных стадиях клинического проявления заболевания. Согласно этим результатам, у больных БП имеет место дисбаланс различных органов и систем, на фоне которого и происходит развитие заболевания. При этом, в частности, БП сопряжена с нарушениями центральной и периферической нервной системы, ЖКТ, липидного обмена, врожденного и адаптивного иммунитета. Являются ли они следствием воздействия известных на сегодняшний день этиологических факторов БП или результатом иных изменений, усиливая тем самым интенсивность уже начавшегося процесса, пока остается не вполне понятным.

Многочисленные результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что за всеми вышеописанными изменениями стоит альфа-синуклеин – ключевой компонент воспалительной реакции на уровне нервных клеток и тканей, впоследствии способствующий изменениям со стороны ЖКТ, обменных процессов в организме, а также функциональных и количественных характеристик компонентов врожденного и адаптивного иммунитета. Альфа-синуклеин (α-SN) преимущественно локализован в головном мозге – в неокортексе, гиппокампе, субстанции nigra, таламусе и мозжечке. Он представляет собой полноразмерный белок, однако может присутствовать и в виде коротких изоформ. С-концевые области α-SN индуцируют агрегацию, тем самым вовлекая α-SN в патологию БП [11]. Изменения в уровнях α-SN выявлены в спинномозговой жидкости и плазме крови пациентов БП, что подтвердило характеристику α-SN как потенциального биомаркера БП. Помимо этого, подтверждением сказанному являются экспериментальные исследования на трансгенных животных с использованием рекомбинантного α-SN, по результатам которых установлено наличие корреляционных зависимостей между концентрациями в крови α-SN и ФНО-α ($r=0,46$; $p\leq 0,05$) с активностью

toll-like рецепторов 1-го ($r=0,36$; $p\leq 0,05$), 2-го ($r=0,44$; $p\leq 0,01$) и 8-го ($r=0,37$; $p\leq 0,05$) типов, с количественными характеристиками CD4+ ($r=0,31$; $p\leq 0,05$) и CD8+ ($r=0,40$; $p\leq 0,01$) Т-лимфоцитов, что свидетельствует о наличии у животных признаков воспалительной реакции, однако каких-либо проявлений моторной симптоматики на уровне выявленных лабораторных сдвигов не определялось. В этой связи высказано предположение о том, что воспалительная реакция предшествует клиническим проявлениям БП в эксперименте, в частности моторной дисфункции головного мозга [20]. Более того, воспалительная реакция стимулирует выработку α-SN, а также способствует его образованию в различных конформациях, отличающихся между собой по структурным и фенотипическим признакам [15]. В частности, в исследованиях C. Ruffmann et al. [18] предстояло дать оценку противоречивым результатам последних исследований, поставившим под сомнение тот факт, что α-SN, определяемый в биоптатах ЖКТ, характеризуется как потенциальный биомаркер БП. В ходе этих исследований было изучено 163 тканевых образца, отобранных от 51 пациента, страдающего БП (113 образцов), и 50 образцов, отобранных от лиц контрольной группы (21 человек). Причем, у 31 пациента, страдающего БП, биопсия проводилась до постановки диагноза БП (продромальный период), в то время как у 20 пациентов биопсия проводилась после постановки диагноза БП (манифестная форма). Большинство образцов (62%) были получены из толстого кишечника, 21% – из тонкого кишечника, 10% – из полости рта и 7% – из пищевода. Иммуногистохимически определяли общий, фосфорилированный и олигомерный α-SN в нервной ткани, ганглиях, эпителиальных клетках, олигомерный α-SN выявляли также с помощью AS-PLA-методики; с использованием методики AS-PET-blot определяли фибриллярный синаптический α-SN. Различия в уровнях α-SN, определенного с помощью различных методик, были минимальными. Кроме того, выявлялись минимальные различия и между уровнями α-SN у пациентов, страдающих БП и находившихся в продромальном или манифестном периоде заболевания, от лиц контрольной группы. В результате проведенных исследований не были выявлены достоверные отличия в уровнях α-SN между пациентами, страдающими БП и находившимися в продромальном или манифестном периоде заболевания, и лицами контрольной группы. Отсутствовали значимые корреляционные зависимости с некоторыми серьезными клиническими симптомами, напротив, в отдельных случаях подобные зависимости были выявлены, особенно с моторной симптоматикой или параметрами когнитивного исследования. Возможно, отсутствие выраженных различий в уровнях α-SN обусловлено недостаточной чувствительностью использованных для исследования методик, особенно в части выявления с их помощью различных по конформации α-SN, однако эти результаты не отвергают сложившегося мнения относительно α-SN как биомаркера данной патологии. Более того, результаты вышеописанного исследования лишь подчеркивают важность определения как общего

α -СН, так и его различных конформационных аналогов при клинико-лабораторном обследовании пациентов, страдающих БП, в плане верификации диагноза.

Различные конформационные формы α -СН (мономер, олигомеры и др.) в настоящее время рассматриваются в качестве движущей силы клинических проявлений БП, однако пока это только предположение, основанное на исследованиях с мономерной структурой α -СН. Так, введение рекомбинантного мономерного α -СН мышам индуцировало активацию клеток микроглии субстанции нигра через 24 ч после инъекции и способствовало повышению концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , фермента циклооксигеназы 2-го типа (СОХ-2). Через неделю после введения олигомерного α -СН у крыс в субстанции нигра выявлялась сильная активация клеток микроглии [21]. В последнее время показано, что фибриллярный α -СН при введении крысам приводит к повышенному образованию α -СН в дофаминергических нейронах и их активации в ткани головного мозга, а также быстрому индуцированию активности микроглии в головном мозге [8]. Несмотря на то, что α -СН занимает ключевую роль в развитии нейродегенеративных изменений в мозговой ткани при БП, он не берется из вне, а нарабатывается нервными клетками в здоровом организме. Показано, что по уровню сывороточного α -СН можно судить о длительности БП (чем концентрация α -СН ниже, тем длительность заболевания больше). Аналогичное положение справедливо и для уровня α -СН в спинномозговой жидкости [4]. При этом отмечено, что по его определению в динамике заболевания можно судить о прогрессировании нейродегенеративных нарушений. Более того, с увеличением времени течения заболевания концентрация α -СН в спинномозговой жидкости снижается, что во многом обусловлено образованием конгломератов неправильно свернутых молекул α -СН и их отложением в различных частях организма, способствуя тем самым прогрессированию заболевания. Описанные изменения приводят к изменениям в головном мозге и на периферии, в ЖКТ, иммунной системе, клетках печени, что в конечном итоге направлено на вышеописанные изменения и прогрессирование БП. Эти изменения обусловлены в основном накоплением в вышеописанных структурах нерастворимых агрегатов, наивных белков, способных накапливаться прежде всего в головном мозге и приводить к прогрессивным изменениям нервной ткани [10]. Помимо этого, накопление подобных белковых конгломератов из α -СН способствует снижению его концентрации в биологических жидкостях организма, а сами конгломераты стимулируют функциональное состояние иммунной системы, дисбиотические изменения в ЖКТ, развитие дислипидемии и других патогенетически значимых процессов при БП.

Следовательно, диагностическая ценность определения α -СН подтверждается наличием множественных корреляционных зависимостей между его уровнем, прежде всего в крови и ликворе, и количественными и качественными характеристиками состояния органов и систем организма. При этом по концентрации α -СН в сыворотке крови пациентов,

страдающих БП, можно судить о выраженности воспалительной реакции на уровне тканей головного мозга, состоянии иммунной системы, длительности развития заболевания, а также состоянии обменных процессов и микробиоценозов, например на уровне ЖКТ.

Альфа-синуклеин как основной биомаркер БП участвует в регуляции уровня дофамина и, следовательно, связан с дефицитом дофамина при данной патологии, α -СН взаимодействует с гидроксилазой тирозина (ГТ) и уменьшает ее активность и, как следствие, уровень дофамина. Помимо этого, α -СН связывается с белком фосфатазы А2 (БФА2), способствуя его фосфатазной активности, вследствие чего происходит дефосфорилирование серинового остатка в ГТ, ее активация и уменьшение уровня дофамина. Альфа-синуклеин вовлекается в регуляцию выделения дофамина из нейронов. Патогенетическая роль α -СН в дофаминергических нейронах может быть обусловлена повышением продукции или посттрансляционной модификации белка, приводящего к его агрегации.

Агрегаты α -СН вредны для дофаминергических нейронов субстанции нигра, их образование может спровоцировать передачу токсичного α -СН из пораженных клеток в соседние клетки, в результате чего образуется каскад поражения нервных клеток с последующей их гибелью. Пока патологический α -СН способен продолжать распространяться на здоровые клетки, количество дофаминергических клеток будет снижаться [18]. Передача α -СН между клетками представляет собой своеобразную сигнальную «тропу», блокируемую образованием агрегатов α -СН, приводя к повышению концентрации последнего, что будет способствовать нарастанию агрегатов α -СН [5]. Поскольку агрегаты α -СН в норме должны удаляться протеосомной системой или лизосомами, любой дефект в механизмах клиренса может вызвать возникновение и распространение негативных изменений, приводящих к БП на клеточном уровне. Следовательно, ингибирование функции лизосом может увеличить количество неразрушенных агрегатов α -СН, что способствует повышению уровня последних до токсического и может привести к нерегулируемой передаче патологического α -СН к соседним клеткам и их апоптозу. Повышенные концентрации α -СН увеличивают его токсическое влияние на дофаминергические нейроны. Более того, в этих условиях возрастает чувствительность нейронов к токсическому действию дофамина.

Не исключено, что воспалительная реакция, приводящая к дегенеративным изменениям, может регистрироваться не только на уровне мозговых клеток, но и за пределами ЦНС. Этому могут способствовать прионоподобные эффекты α -СН, благодаря которым можно объяснить, что невропатология БП развивается в узорном и последовательном порядке, причем премоторные симптомы предшествуют развитию дефицита движения [13]. Вышеописанные патологические изменения при БП делятся на шесть стадий, инициирующихся агрегатами α -СН на уровне обонятельной луковицы и дорсального двигательного ядра блуждающего нерва и распространяющихся на структуры среднего мозга и

другие участки ствола мозга. Блуждающий нерв получает проекции от периферической нервной системы (ПНС) и спинного мозга и служит своеобразным «мостиком» между ПНС и ЦНС. В связи с этим, по-видимому, при БП может развиваться немоторная симптоматика, а именно дисфагия, запор и гастроэзофагальный рефлекс, особенно на продромальной стадии заболевания. Причиной этого, вероятно, может являться как патология ЖКТ, так и отложение агрегатов фосфорилированного α -СН в кишечных нейронах [22].

Следовательно, весь спектр представленных данных подтверждает диагностическую ценность выявления α -СН в биологических жидкостях пациентов, страдающих БП. В результате подобного определения можно косвенно судить о состоянии органов и систем организма, выраженности воспалительной реакции на уровне головного и спинного мозга, иммунных дисфункциях, дислипидемии, дисбиотических изменениях в ЖКТ, а также длительности развития БП и возможных исходах заболевания. Выявление α -СН в сыворотке крови и спинномозговой жидкости коррелирует с результатами инструментального обследования больных, страдающих БП, что подтверждает причастность α -СН к данной патологии и тем самым обширность его биологических эффектов на различные органы и ткани [6]. Таким образом, биологические механизмы возникновения и развития БП сопряжены с α -СН как биологическим маркером заболевания.

В целом БП представляет собой следствие хронического дегенеративного расстройства головного мозга, на сегодняшний день характеризующегося отсутствием специфического лечения и достоверных критериев раннего выявления. Первоначально клинические симптомы заболевания включают нарушения моторной функции, а именно тремор, ригидность, брадикинезию с нарушением походки. В процессе прогрессирования заболевания оно достаточно часто может проявляться когнитивными дисфункциями, психическими нарушениями и деменцией. Причина заболевания не ясна, но данные неврологических, биохимических и *in vivo* экспериментальных исследований на животных показывают, что накопление, агрегация и отложение агрегатов α -СН в форме телец Леви в ткани головного мозга, прежде всего в субстанции нигра, играет ключевую роль в развитии последующих патологических изменений, способствующих клиническим проявлениям заболевания. Отложение агрегатов α -СН имеет место не только в ткани головного мозга, но и в образованиях ПНС, а также других органах и системах макроорганизма. Видимо, поэтому в ходе аналитических исследований удалось показать наличие корреляционных зависимостей между уровнями α -СН в биологических жидкостях организма (преимущественно кровь, ликвор) и количественными характеристиками факторов врожденного и адаптивного иммунитета, компонентами системы аполинпротеинов, количественными характеристиками микробиоценозов организма (прежде всего кишечных). С одной стороны, выявленные изменения показывают обширность патологического процесса, имеющего

место у больных, страдающих БП, а с другой – подтверждает важность и значимость выявления α -СН при их клинко-лабораторном обследовании.

Болезнь Паркинсона до настоящего времени диагностируется преимущественно по клиническим критериям. Существует мнение, что клинический диагноз может быть полноценным благодаря использованию соответствующих инструментальных подходов, помогающих определить нейродегенеративные изменения, однако чаще всего не позволяющих провести дифференциальный диагноз. Поэтому точный диагноз можно установить лишь посмертно путем патоморфологического исследования головного мозга – выявления повреждений в субстанции нигра и наличия телец Леви [11, 13, 18].

В связи с изложенным большое внимание уделяется идентификации биохимических маркеров БП, в частности выявлению α -СН у пациентов, страдающих БП. Кроме того, определенное значение имеют выявленные корреляционные зависимости между уровнями α -СН в биологических жидкостях организма (прежде всего кровь и ликвор) и медиаторами воспаления, компонентами врожденного и адаптивного иммунитета, состоянием микрофлоры ЖКТ, а также системой аполинпротеинов. При этом важно понять, насколько определение α -СН в биологических жидкостях можно рассматривать в качестве специфического, чувствительного и неинвазивного биохимического маркера, способного помочь в клинической диагностике, мониторинге прогрессирования заболевания, а также в его раннем выявлении еще до появления моторных и немоторных нарушений. Вместе с тем выявление растворимых олигомеров α -СН в биологических жидкостях макроорганизма является хорошим маркером биохимической диагностики БП, поскольку растворимые олигомеры α -СН, обладающие малой и промежуточной молекулярной массой, в большей степени, чем олигомеры большой молекулярной массы, ответственны за развитие нейродегенерации при БП; процесс агрегации α -СН начинается задолго до появления клинических симптомов заболевания; олигомеры α -СН могут циркулировать в биологических жидкостях при БП.

Все вышерассмотренные положения пока выдвигаются в качестве гипотез, требующих практического подтверждения. Именно поэтому в настоящее время для повышения вероятности постановки верифицированного диагноза БП и повышения ценности выявления α -СН как биохимического маркера заболевания необходимо обследовать пациента при отсутствии явных клинических проявлений болезни. Кроме того, необходимо исследовать:

– кровь с определением концентраций липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, коэффициента атерогенности, аполинпротеинов А, Е, D и, возможно, J, провоспалительного ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α ; α -СН;

– ликвор с определением концентраций аполинпротеинов А, Е, D и, возможно, J, провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α ; α -СН;

– содержимое кишечника с определением компонентов микробиоты, концентрации α -СН.

Литература

1. Таппахов, А.А. Современные представления об этиологии и патогенезе болезни Паркинсона (обзор) / А.А. Таппахов, Т.Я. Николаева // Вестн. Сев.-Вост. Фед. ун-та им. Н.М. Амосова: серия «Медицинские науки». – 2016. – № 2 (03). – С. 19–27.
2. Balabah, H. The protective role of selenium on scopolamine-induced memory impairment, oxidative stress, and apoptosis in aged rats: The involvement of TRPM2 and TRPV1 channels / H. Balabah [et al.] // Mol. Neurobiol. – 2017. – Vol. 54. – P. 2852–2868.
3. Berg, D. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS task force on the definition of Parkinson's disease / D. Berg [et al.] // Mov. Disord. – 2014. – Vol. 29. – P. 454–462.
4. Berge, G. Alpha-synuclein measured in cerebrospinal fluid from with Alzheimers disease, mild cognitive impairment, or healthy controls: a two year follow-up study // G. Berge [et al.] // BMC Neurol. – 2016. – Vol. 16. – P. 180–198.
5. Bernis, M.E. Prion-like propagation of human brain-derived alpha-synuclein in transgenic mice expressing human wild-type alpha-synuclein / M.E. Berins [et al.] // Acta Neuropathol. Commun. – 2015. – Vol. 3. – P. 75–85.
6. Hamelin, L. Early and protective microbial activation in Alzheimers disease: a prospective study using ¹⁸F-DPA-714 PET imaging / L. Hameling [et al.] // Brain. – 2016. – Vol. 139, № 4. – P. 1252–1264.
7. Harms, A.S. Peripheral monocyte entry is required for alpha-synuclein induced inflammation and neurodegeneration in model of Parkinson disease / A.S. Harms [et al.] // Exp. Neurol. – 2018. – Vol. 300. – P. 179–187.
8. Harms, A.S. α -Synuclein fibrils recruit peripheral immune cells in the rat brain prior to neurodegeneration / A.S. Harms [et al.] // Acta Neuropathol. Commun. – 2017. – Vol. 5. – P. 85–93.
9. Hill-Burns, E.M. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome / E.M. Hill-Burns [et al.] // Mov. Disord. – Vol. 32, № 5. – P. 739–749.
10. Horrocks, M. Singl-Molecule Imaging of Individual Amyloid Protein Aggregates in Human Biofluids / M. Horrocks [et al.] // ACS Chem. Neurosci. – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 399–406.
11. Kalia, L.V. Parkinson's disease / L.V. Kalia, A.E. Lang // Lancet. – 2015. – Vol. 386. – P. 896–912.
12. Keshavarzian, A. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease / A. Keshavarzian [et al.] // Mol. Disord. – 2015. – Vol. 30, № 10. – P. 1351–1360.
13. Kovacs, G.G. Concepts and classification of neurodegenerative diseases / G.G. Kovacs // Handb. Clin. Neurol. – 2017. – Vol. 145. – P. 301–307.
14. Magdalinou, N. Cerebrospinal fluid biomarkers in parkinsonian conditions: an update and future directions / N. Magdalinou // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2014. – Vol. 85. – P. 1065–1075.
15. Peelaerts, W. α -Synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration / W. Peelaerts // Nature. – 2015. – Vol. 522, № 7556. – P. 340–344.
16. Pereira, J.R. IL-6 serum levels are elevated in Parkinson's disease patients with fatigue compared to patients without fatigue / J.R. Pereira [et al.] // J. Neurological Sci. – 2016. – Vol. 370. – P. 153–156.
17. Prakash, J. Withania somnifera alleviates parkinsonian phenotypes by inhibiting apoptotic pathways in dopaminergic neurons / J. Prakash [et al.] // Neurochem. Res. – 2014. – Vol. 39. – P. 2527–2536.
18. Ruffmann, C. Detection of alpha-synuclein conformational variants from gastro-intestinal biopsy tissue as a potential biomarker for Parkinson's disease // C. Ruffmann [et al.] // Neurobiol. and Appl. Neurobiol. – 2018. – Vol. 44. – P. 722–736.
19. Scheperjans, F. Gut microbiota, 1013 new pieces in the Parkinson's disease puzzle / F. Scheperjans // Curr. Opin. Neurol. – 2016. – Vol. 29, № 6. – P. 773–780.
20. Sulzer, D. T cells from patients with Parkinson's disease recognize α -synuclein peptides / D. Sulzer [et al.] // Nature. – 2017. – Vol. 546, № 7660. – P. 656–661.
21. Szejder-Pacholek, A. The effect of α -synuclein on gliosis and IL-1 α , TNF α , IFN γ , TGF β expression in murine brain / A. Szejder-Pacholek [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2017. – Vol. 69, № 2. – P. 242–251.
22. Unger, M.M. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls / M.M. Unger [et al.] // Parkinsonism Relat. Disord. – 2016. – Vol. 32. – P. 66–72.

I.A. Vlasova, A.P. Elchaninov, A.V. Stepanov, V.Ya. Apchel

Diagnostic value of determination of synuclein in patients with Parkinson's disease

Abstract. Parkinson's disease is the second most important neurodegenerative disease and the main cause of disability and reduced quality of life, steadily progressing with a wide range of motor and non-motor disorders. Currently, the diagnosis of Parkinson's disease is based on clinical criteria and can be confirmed only after the death of the patient on the basis of a pathological study of the brain, allowing to identify incorrectly folded α -synuclein protein as Levi cells associated with the loss of nerve cells in the substance of the nigra. In vivo, diagnostic biomarkers of Parkinson's disease are currently virtually absent, which to some extent makes it difficult to identify patients at the preclinical stage prior to the loss of nerve cells in the nigra substance. Biomarkers of Parkinson's disease are necessary to identify risk groups for this disease, monitor the progression of the disease and evaluate the effectiveness of therapeutic measures. The accumulation of α -synuclein is not limited to the Central nervous system. Aggregates of α -synuclein are detected in the peripheral nervous system. Experimental and pathomorphological data show that the accumulation of α -synuclein aggregates plays a key role in the development and progression of neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease. It is shown that α -synuclein pathology can begin and initially be detected not in the brain, but only in other organs and systems of the body, for example, in the gastrointestinal tract, in the prodromal phase of Parkinson's disease long before it reaches the brain. According to one of the modern hypotheses, α -synuclein aggregates are initially registered in the peripheral nervous system as a result of certain external or genetic influences, and subsequently spread to the Central nervous system by means of pre-ganglion branches of ntrvus vagus. This hypothesis is confirmed by certain evidence in vivo, indicating that the progression of pathology from the periphery to the Central nervous system is due to intramuscular and intragastric injections of α -synuclein fibrils, or vagotomy, which significantly reduces the risk of Parkinson's disease. Currently, α -synuclein is a potential biomarker of Parkinson's disease. However, there is no clear information on the extent to which its detection in the biological fluids of the macroorganism in the absence of clinical manifestations of the disease can have diagnostic value and contribute to the earliest possible diagnosis of Parkinson's disease.

Key words: neurodegenerative disorders, Parkinson's disease, α -synuclein, interleukins, mitochondrial dysfunction, dyslipidemia, apolipoproteins, oxidative stress, laboratory methods of detection of α -synuclein in body fluids.

Контактный телефон: 8-921-322-98-54; e-mail: alexander_58@mail.ru